

Usando Python para curar enfermedades genéticas

Marina Moro López



¡Hola! :D



- Ingeniera biomédica
- Futura doctora en biomedicina
- 'Programadora' en mi día a día científico

Índice

01

INTRODUCCIÓN

¿Qué es la enfermedad de Huntington?

02

GENÉTICA BÁSICA

Teoría para entender el caso práctico

03

CASO PRÁCTICO

Tratamiento con CRISPR y Python

?

RONDA DE PREGUNTAS

01

INTRODUCCIÓN

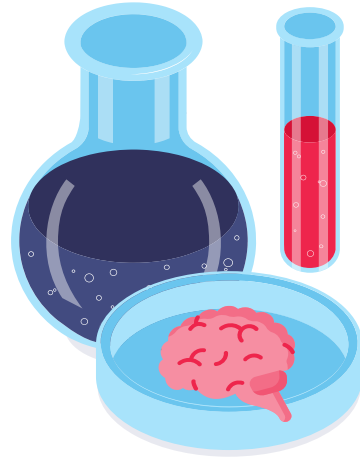
¿Qué es la enfermedad de Huntington?



¿Qué es la **enfermedad de Huntington?**

Enfermedad rara genética
neurodegenerativa hereditaria

Producida por una mutación en
el gen de la proteína Huntingtina

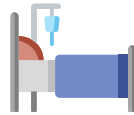


**De 5 a 10 afectadxs
cada 100.000 habitantes**

Síntomas y tratamientos



Movimientos involuntarios, dificultad en el habla, pérdida de memoria, demencia, depresión y suicidio



Dependencia completa en los estadios más avanzados de la enfermedad

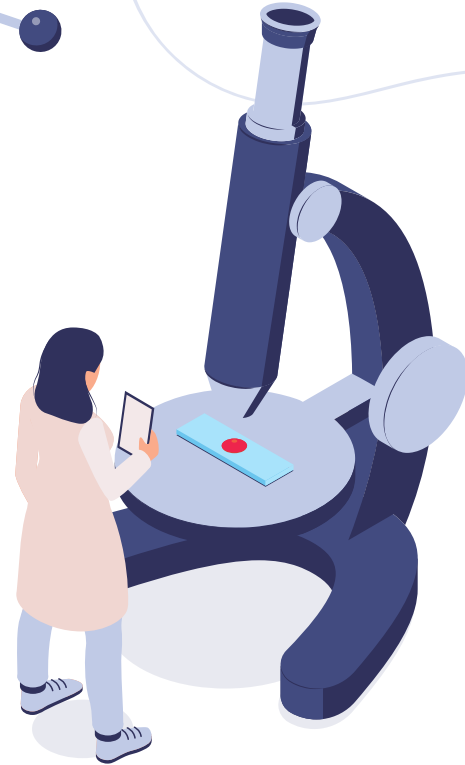
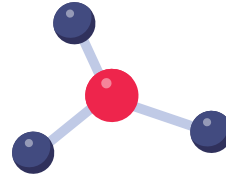


Tratamientos paliativos farmacológicos
Sin cura actualmente

02

GENÉTICA BÁSICA

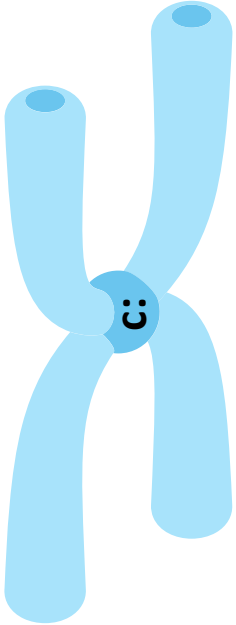
Teoría para entender el caso práctico



Cromosoma - Gen - ADN

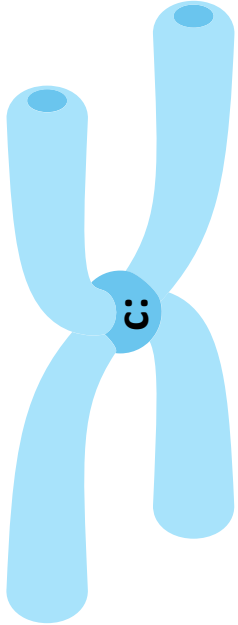
Cromosoma - Gen - ADN

Estructura que contiene
todos los genes

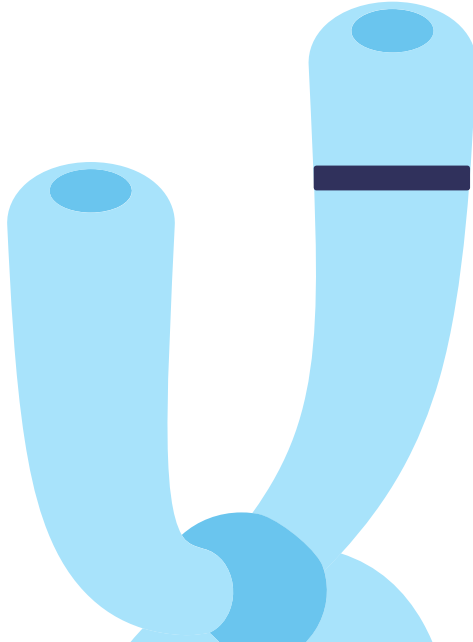


Cromosoma - Gen - ADN

Estructura que contiene
todos los genes

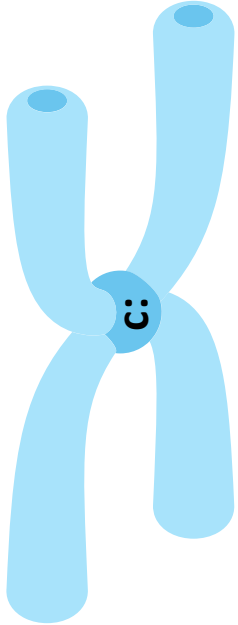


Segmento de ADN que
determina un rasgo



Cromosoma - Gen - ADN

Estructura que contiene todos los genes



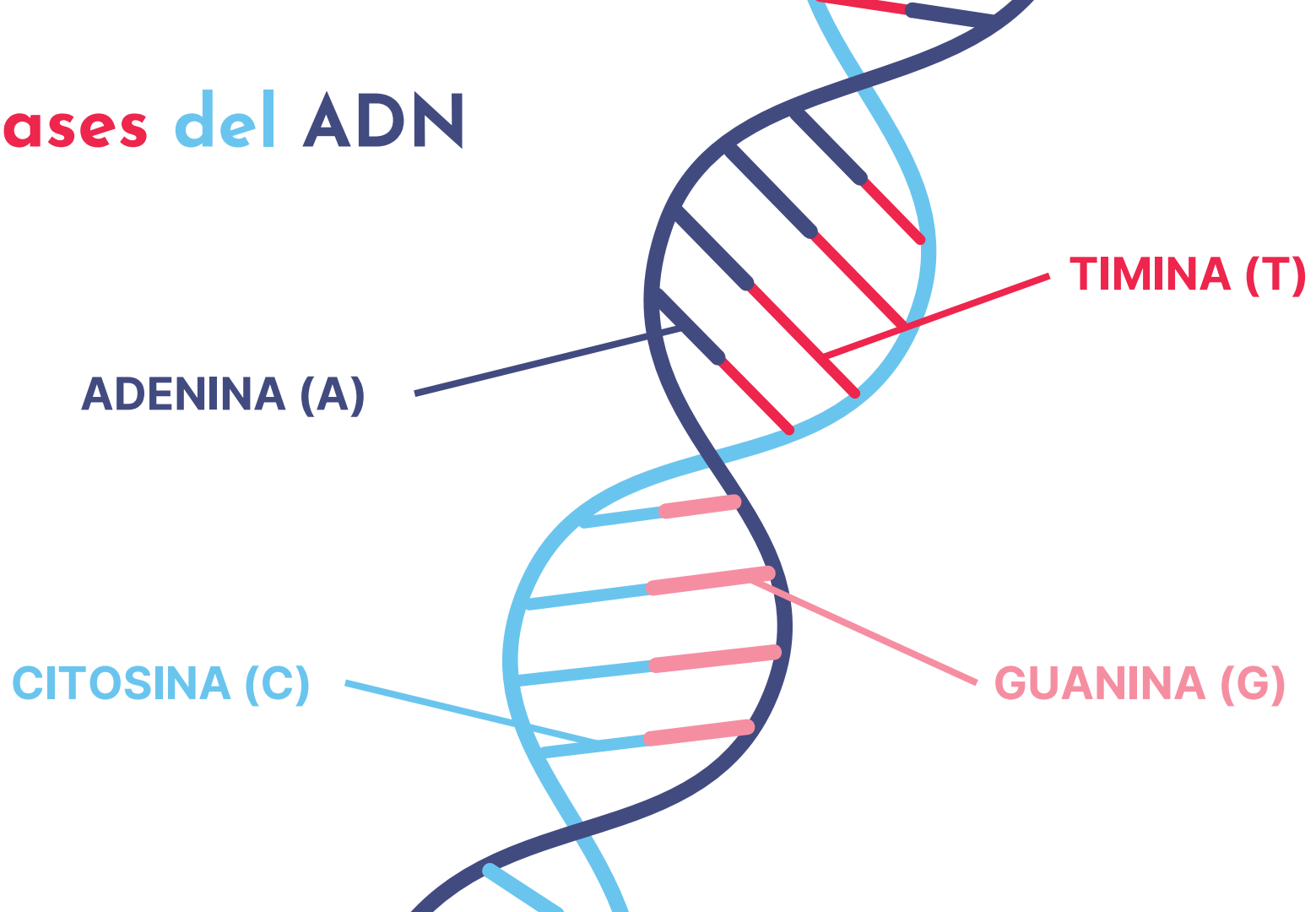
Segmento de ADN que determina un rasgo



Doble hélice formada por bases



Bases del ADN

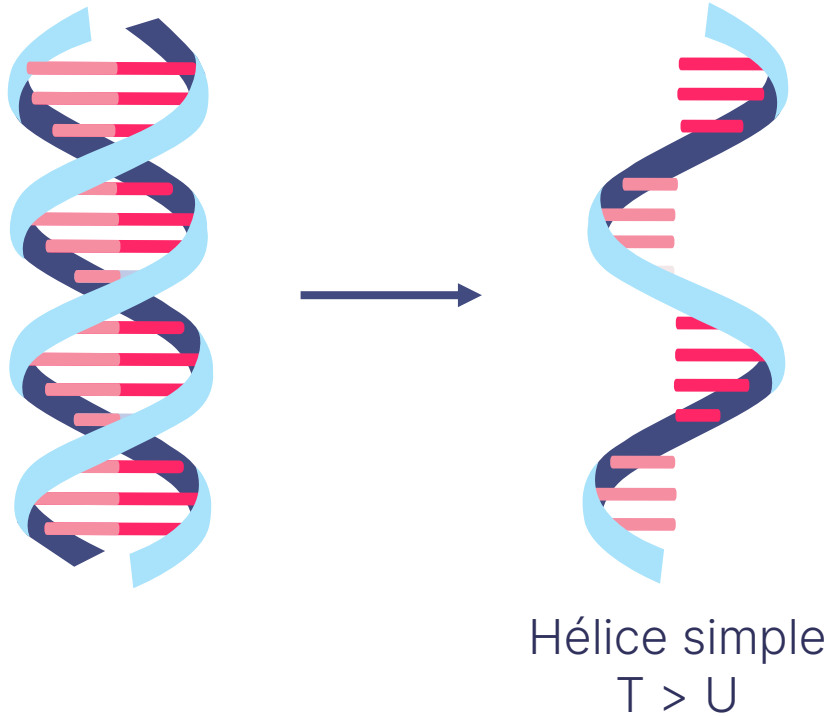


ADN - ARN - Proteína

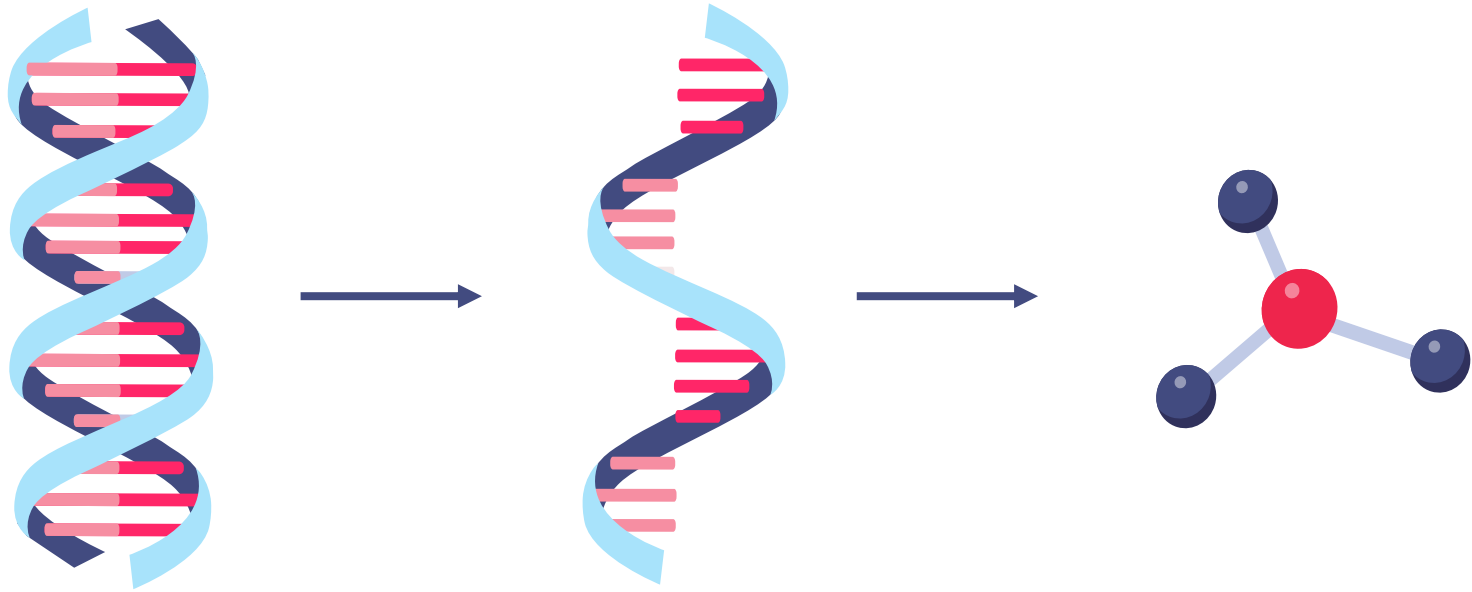
ADN - ARN - Proteína



ADN - ARN - Proteína



ADN - ARN - Proteína



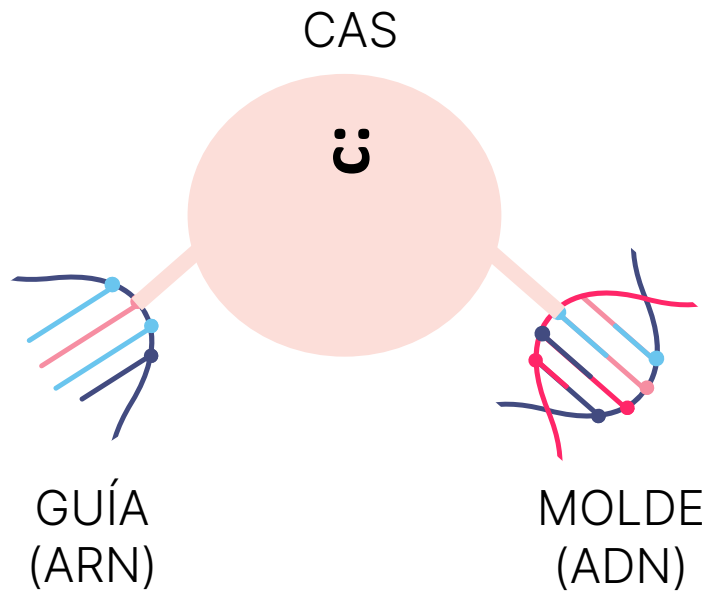
Hélice simple
 $T > U$



CRISPR

Corta y pega de secuencias
de ADN (edición genética)

CRISPR



CRISPR

CAS

ü

GUÍA
(ARN)

MOLDE
(ADN)

ADN
ORIGINAL



CRISPR

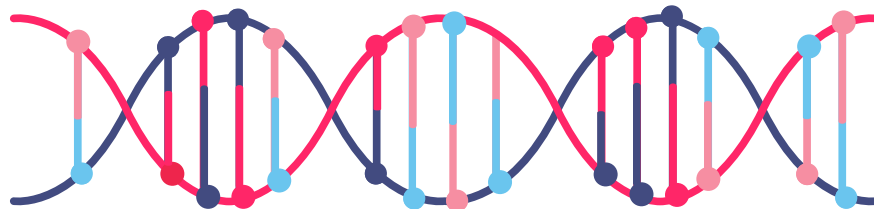
CAS



GUÍA
(ARN)

MOLDE
(ADN)

ADN
ORIGINAL



GUÍA
(ARN)



CRISPR

CAS

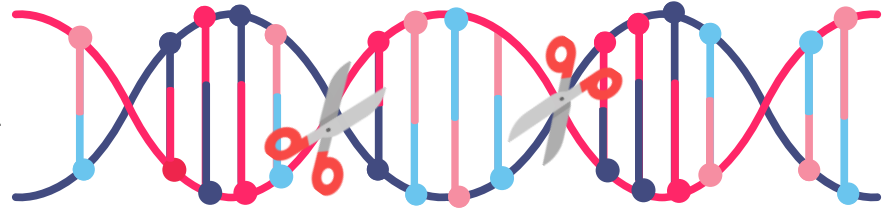
ü



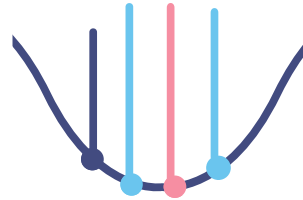
GUÍA
(ARN)

MOLDE
(ADN)

ADN
ORIGINAL



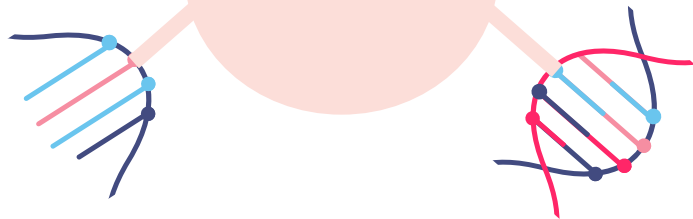
GUÍA
(ARN)



CRISPR

CAS

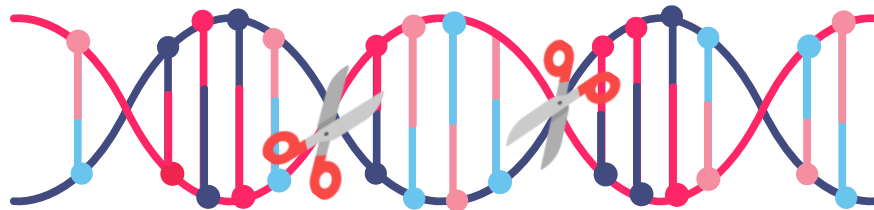
ü



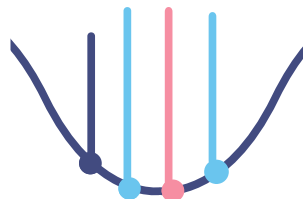
GUÍA
(ARN)

MOLDE
(ADN)

ADN
ORIGINAL



GUÍA
(ARN)



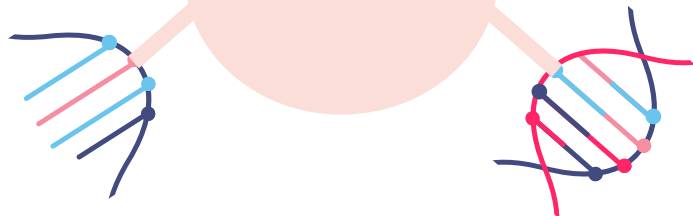
MOLDE
(ADN)



CRISPR

CAS

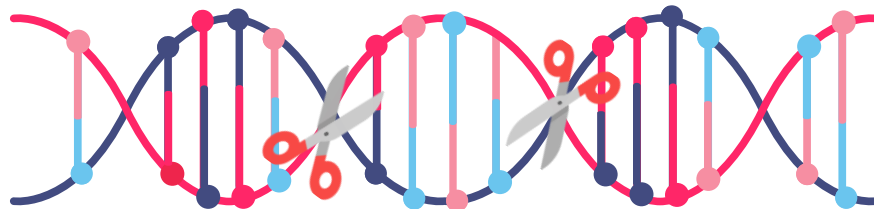
ü



GUÍA
(ARN)

MOLDE
(ADN)

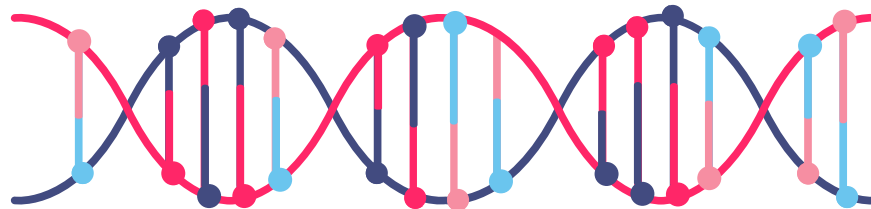
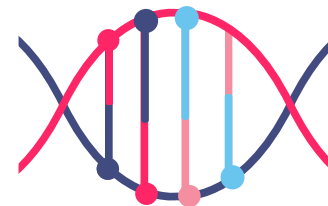
ADN
ORIGINAL



GUÍA
(ARN)



MOLDE
(ADN)



03

CASO PRÁCTICO

Tratamiento con CRISPR y Python



El error es una repetición del triplete C-A-G
desde la posición 5197 del gen HTT

Sin Huntington de 8 a 34 repeticiones, con Huntington más de 40

Estrategia: delección de las repeticiones C-A-G sobrantes

El error es una repetición del triplete C-A-G
desde la posición 5197 del gen HTT

Sin Huntington de 8 a 34 repeticiones, con Huntington más de 40

Estrategia: delección de las repeticiones C-A-G sobrantes

GEN HTT
DEFECTUOSO

...GTCCCTCAAGTCCTTC CAGCAGCAGCAGCAGCAG...

> 40 repeticiones



Posición 5197

GEN HTT
CORREGIDO

...GTCCCTCAAGTCCTTC CAGCAGCAG...

8-34 repeticiones

El error es una repetición del triplete C-A-G
desde la posición 5197 del gen HTT

Sin Huntington de 8 a 34 repeticiones, con Huntington más de 40

Estrategia: delección de las repeticiones C-A-G sobrantes

GEN HTT
DEFECTUOSO

...GTCCCTCAAGTCCTTC CAGCAGCAGCAGCAGCAG...

> 40 repeticiones



Posición 5197

GEN HTT
CORREGIDO

...GTCCCTCAAGTCCTTC CAGCAGCAG...

8-34 repeticiones





marinamorolopez / huntington-pyladiescon23

```
from tkinter.filedialog import askopenfile

def main():

    gene_file = askopenfile(mode='r')
    gene_seq = gene_file.readlines()[1:]
    gene_seq = ''.join(gene_seq).replace('\n', '')

    DNA_guide, mutated_gene_seq, mold = repeated_seq(gene_seq)
```

Nucleotide

Nucleotide

HTT

Search

Create alert Advanced

Species

Animals (3,302)
Plants (538)
Fungi (19)
Bacteria (11)
Viruses (1)
Customize ...

Molecule types

genomic DNA/RNA (1,957)
mRNA (2,052)
Customize ...

Source databases

INSDC (GenBank) (6,092)
RefSeq (2,585)
Customize ...

Sequence Type

Nucleotide (8,139)
EST (80)
GSS (462)

Genetic

Summary 20 per page Sort by Default order

Send to: Filters: [Manage Filters](#)

GENE

Was this helpful?



[HTT orthologs from vertebrates](#)

huntingtin

[How are orthologs calculated?](#)

[Genes with similar protein architectures](#)

[How are similar genes calculated?](#)

Results by taxon

Top Organisms [Tree](#)

synthetic construct (4555)
Homo sapiens (244)
Lens culinaris subsp. culinaris (162)
Lupinus albus (150)
Lupinus angustifolius (150)
All other taxa (3420)

More...

Find related data

Database:

Find items

Search details

HTT[All Fields]

Items: 1 to 20 of 8681

HTT - Nucleotide - NCBI

+

ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/?term=HTT

🔍

🔗

☆

🔴

🧩

⬇️

🖨️

5.

18,091 bp linear DNA

Accession: VXIV02000467.1 GI: 1883872130

[Assembly](#) [BioProject](#) [BioSample](#) [Protein](#) [Taxonomy](#)

[GenBank](#) [FASTA](#) [Graphics](#)

☐

[Drosophila busckii chromosome 3R sequence](#)

6.

26,871,514 bp linear DNA

Accession: CP012526.1 GI: 924560592

[Assembly](#) [BioProject](#) [BioSample](#) [Protein](#) [Taxonomy](#)

[GenBank](#) [FASTA](#) [Graphics](#)

☐

[Homo sapiens huntingtin \(HTT\), RefSeqGene \(LRG_763\) on chromosome 4](#)

7.

176,286 bp linear DNA

Accession: NG_009378.1 GI: 221136754

[Protein](#) [PubMed](#) [Taxonomy](#)

[GenBank](#) [FASTA](#) [Graphics](#)

☐

[Rattus norvegicus huntingtin \(Htt\), mRNA](#)

8.

13,191 bp linear mRNA

Accession: NM_024357.4 GI: 1982559709

[Protein](#) [PubMed](#) [Taxonomy](#)

[GenBank](#) [FASTA](#) [Graphics](#)

☐

[Homo sapiens clone HTT iso-A fetal-F12 huntingtin isoform A \(HTT\) mRNA, complete cds, alternatively spliced](#)

9.

1,778 bp linear mRNA

Accession: KJ535072.1 GI: 608785749

[Protein](#) [PubMed](#) [Taxonomy](#)

[GenBank](#) [FASTA](#) [Graphics](#)

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NG_009378.1

Homo sapiens huntingtin (HTT)

ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NG_009378.1

An official website of the United States government

Here's how you know

NIH

National Library of Medicine

National Center for Biotechnology Information

Log in

Nucleotide

Nucleotide

HTT

Advanced

Search

GenBank

Homo sapiens huntingtin (HTT), RefSeqGene (LRG_763) on chr

NCBI Reference Sequence: NG_009378.1

[FASTA](#) [Graphics](#)

Go to: ☐

LOCUS

DEFINITION

ACCESSION

VERSION

KEYWORDS

SOURCE

ORGANISM

REFERENCE

AUTHORS

TITLE

NG_009378

176286 bp

DNA

linear

PRI 20-NOV-2023

Homo sapiens huntingtin (HTT), RefSeqGene (LRG_763) on chromosome 4.

NG_009378

NG_009378.1

RefSeq; RefSeqGene.

Homo sapiens (human)

[Homo sapiens](#)

Eukaryota; Metazoa; Chordata; Craniata; Vertebrata; Euteleostomi; Mammalia; Eutheria; Euarchontoglires; Primates; Haplorrhini; Catarrhini; Hominidae; Homo.

1 (bases 1 to 176286)

Lee J, Park EH, Couture G, Harvey I, Garneau P and Pelletier J.

An upstream open reading frame impedes translation of the

Send to

☒ Complete Record

☐ Coding Sequences

☐ Gene Features

Choose Destination

☒ File

☐ Clipboard

☐ Collections

☐ Analysis Tool

Download 1 item.

Format

FASTA

Show GI ☐

Create File

the HTT gene

Aggregation of Mutant Huntingtin and Resc [ACS Chem Neurosci. 2023]

The HSPB1-p62/SQSTM1 functional complex regulates the unconventional [Hum Mol Genet. 2023]


```
mutated_gene_file = open('MUTATED_SEQUENCE.txt', 'w')
mutated_gene_file.write(mutated_gene_seq)
mutated_gene_file.close()

guide_file = open('GUIDE.txt', 'w')
guide_file.write(DNA_to_RNA(DNA_guide))
guide_file.close()

mold_file = open('MOLD.txt', 'w')
mold_file.write(mold)
mold_file.close()
```

```
def DNA_to_RNA(DNA_guide):

    RNA_guide = ""
    for base in DNA_guide:
        if base == "T":
            RNA_guide += "A"
        elif base == "A":
            RNA_guide += "U"
        elif base == "C":
            RNA_guide += "G"
        elif base == "G":
            RNA_guide += "C"

    return RNA_guide
```

```

def repeated_seq(gene_seq):

    mutation_position = int(input("Introduce the numeric position of the mutation base (e.g. 1, 25, 203): "))
    while mutation_position <= 0:
        print('Invalid input. Introduce positive number. ')
        mutation_position = int(input("Introduce the numeric position of the mutation base (e.g. 1, 25, 203): "))

    rep_letters = input("Introduce the Letters that are repeated (e.g. AAT, CAG, CCGT, GACTA): ")

    healthy_reps = int(input("Introduce the healthy number of repetitions (e.g. 20, 35, 42): "))
    while healthy_reps <= 0:
        print('Invalid input. Introduce positive number. ')
        healthy_reps = int(input("Introduce the healthy number of repetitions (e.g. 20, 35, 42): "))

    patient_reps = []
    gene_seq_slice = gene_seq[mutation_position-1:]
    i = 0
    while gene_seq_slice.find(rep_letters) != -1:
        patient_reps.append(gene_seq_slice.find(rep_letters))
        if i >= 2:
            if patient_reps[-1] - patient_reps[-2] != len(rep_letters):
                break
        gene_seq_slice = gene_seq_slice.replace(rep_letters, "*" * len(rep_letters), 1)
        i += 1

    DNA_guide = rep_letters * (len(patient_reps)-1)
    mold = rep_letters * healthy_reps
    mutated_gene_seq = gene_seq[:mutation_position-1] + mold + gene_seq[mutation_position+(len(patient_reps)-1)*len(rep_letters)-1:]

    return DNA_guide, mutated_gene_seq, mold

```

El error es una repetición del triplete C-A-G desde la posición 5197 del gen HTT

Sin Huntington de 8 a 34 repeticiones, con Huntington más de 40

Estrategia: delección de las repeticiones C-A-G sobrantes

ADN A CORREGIR

[illegible]

GUÍA (ARN)

GUC
GUC|

Sin Huntington de 8 a 34 repeticiones, con Huntington más de 40
Estrategia: delección de las repeticiones C-A-G sobrantes

[illegible]

CAG

Sin Huntington de 8 a 34 repeticiones, con Huntington más de 40
Estrategia: delección de las repeticiones C-A-G sobrantes

[illegible][illegible]

Timeline del tratamiento



01

Obtención de datos

Secuenciación
genética del
paciente



02

Python

Automatiza el
diseño de CRISPR



03

Síntesis

Producción
bioquímica del
sistema con guía
y molde



04

Inyección

Intracraneal o
intravenosa

Más aplicaciones **terapéuticas**



Células CAR-T contra el cáncer



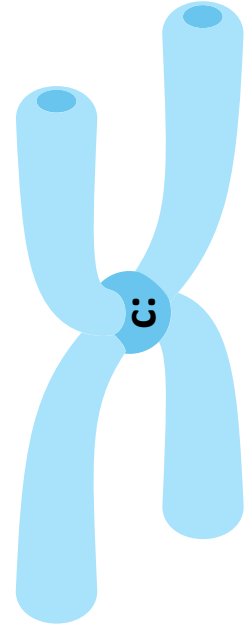
Terapia antiviral (SARS-CoV-2, VIH)



Lucha contra enfermedades infecciosas
(malaria, fiebre amarilla)

Bibliografía de interés

- Alkanli, S. S. et al. *CRISPR/Cas9 Mediated Therapeutic Approach in Huntington's Disease*. Mol Neurobiol 60(3), 1486-1498 (2023).
- Wan Shin, J. et al. *Permanent inactivation of Huntington's disease mutation by personalized allele-specific CRISPR/Cas9*. Hum Mol Gene 25(20), 4566-4576 (2016).
- Seo, J.H. et al. *DNA double-strand break-free CRISPR interference delays Huntington's disease progression in mice*. Commun Biol 6, 466 (2023).
- Yan, S. et al. *Cas9-mediated replacement of expanded CAG repeats in a pig model of Huntington's disease*. Nat. Biomed. Eng 7, 629-646 (2023).



¡Muchas gracias!

¿Preguntas?



@marinamorolopez



Marina Moro López



marinamorolopez



huntington-pyladiescon23

Public



PyLadiesCon

