

Bioquimia

Volumen 30
Volume

Número 4
Number

Octubre-Diciembre 2005
October-December

Artículo:

Editorial El ARN de interferencia

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Asociación Mexicana de Bioquímica Clínica, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



El ARN de interferencia

Gustavo Frechtel*

Una nueva era en la genética de los eucariotes comenzó con el descubrimiento del ARN de interferencia (ARNi), en la cual ARN doble cadena es introducido en la célula con el objetivo de silenciar la expresión de genes homólogos.

El ARNi representa uno de los más promisorios avances en la aplicación de nuevas estrategias terapéuticas en medicina. La interferencia del ARN es el proceso por el cual el ARN doble cadena (ARNds) silencia la expresión de genes, ya sea por inducir la degradación de una secuencia específica de ARN mensajero (ARNm) complementario o por inhibir su translocación.

En principio, cualquier gen puede ser silenciado, de esta manera el ARNi provee un medio rápido para asegurar los efectos de la pérdida de la función de un gen. Este proceso ocurre naturalmente en las células, las que producen ARNs cortos en horquilla (shARN) formados por 21-29 nucleótidos (nt), que forman un *loop* y son atacados por nucleasas endógenas y convertidos en ARN cortos (shot ARN o sARN), los que son reconocidos por el complejo ARN silenciador de genes (RISC), permitiendo de esta manera la degradación del ARNm.

Los shARN son clasificados como ARNs cortos de interferencia (siARN), que interfieren la expresión de genes específicos.

De esta manera, a partir del conocimiento de este mecanismo genético biológico se puede llevar a cabo el desarrollo de siARN que interfieran la expresión de genes específicos relacionados a procesos patológicos.

Para que esta estrategia pueda ser utilizada se deben lograr varios avances técnicos, como la selección de las secuencias: identificación y provisión eficiente de siARN, ya que la selección de secuencias blanco en los siARN no debe superar los 21 nt, por lo que se eligen aquellas secuencias que más eficientemente produzcan el silenciamiento de genes, para lo cual es importante que tengan de 40% a 60% de contenido de GC. Por otro lado, se debe tener en cuenta que los

primeros y últimos 100 nt del ARNm no han producido un adecuado silenciamiento de genes.

El proceso molecular que más ha contribuido a la eficiencia del silenciamiento de genes es la polimerización catalizada por una ARN polimerasa dirigida por ARN. Esta polimerización ocurre en dirección 5'→3', para lo cual son más eficientes las secuencias ubicadas hacia el 5' del ARNm.

Se debe tener en cuenta cuál de las dos cadenas de siARN es incorporada al complejo RISC, ya que sólo la cadena antisense puede unirse al ARNm e inducir su degradación, esta selección es fundamental en el éxito de la interferencia. Además, no hay evidencia consistente para asegurar que sólo será afectada la cadena de ARNm blanco y que no se estará actuando sobre la secuencia de otros ARNsm.

En este sentido, el trabajo de revisión de Hernández-García nos describe los mecanismos finos por los cuales se llevan a cabo estos procesos, mostrando la aplicación clínica hasta el momento.¹

El ARNi es uno de los métodos más específicos en la ablación de genes y cuando es usado en forma apropiada, con un efectivo *mismatch* nucleotídico, es suficiente para diferenciar la secuencia blanco específica de otras posibles secuencias blanco correspondientes a otros ARNm. El ARNi está involucrado en los mamíferos en eventos biológicos mayores, desde el complejo control del desarrollo hasta el control de múltiples funciones metabólicas. Por ejemplo, un ARNi expresado específicamente en los islotes pancreáticos suprime la secreción de insulina inducida por glucosa.

Así mismo, los virus emplean ARNi como parte de su estrategia para infectar la célula huésped y poder replicarse, esto abre un nuevo panorama en el estudio de los mecanismos de la infección viral y permite el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento.

El siARN puede reducir la transcripción del gen blanco por dirigir la metilación del ADN. Así, el ARNds está involucrado en los principales procesos que controlan la producción de proteínas.

La incorporación del ARNi al organismo es otro avance importante, se debe tener en cuenta funda-

* Jefe División Genética. Hospital de Clínicas "José de San Martín". Universidad de Buenos Aires.

mentalmente la estabilidad del ARNi. Al respecto, se han utilizado vectores como virus o plásmidos o la provisión directa a la circulación. Los resultados obtenidos en el uso del siARN en modelos animales son muy prometedores. Por ejemplo, la inyección de siARN en una vena de la cola de ratón teniendo como blanco la apolipoproteína B, redujo en un 60% a 80% los niveles de colesterol. La terapia de ARNi puede aplicarse a enfermedades genéticas, autoinmunidad, infecciones virales y cáncer.

Teniendo en cuenta la facilidad en el desarrollo de shARN expresado por plásmidos, las regiones específicas del genoma viral de pacientes pueden ser secuenciadas y las secuencias de ARNi adaptadas al genoma viral para interferir con la expresión específica de genes virales.

Esta es la única tecnología capaz de avanzar más rápido que la progresión de la propia enfermedad y que los cambios en el propio genoma viral, de esta manera permite potencialmente un tratamiento personalizado para el individuo que padece una determinada enfermedad viral.

Recientemente se han reportado importantes avances en el desarrollo de ARNi en las enfermedades tumorales, lo cual abre una nueva esperanza en el tratamiento del cáncer, ya que el método del ARNi permite actuar en el silenciamiento de secuencias blanco de ARNm de oncogenes presentes en determi-

nados cánceres. Ya ha habido avances en la lucha contra el cáncer, debido a que un ARNi que bloquea la expresión del oncogen Bcr/Avl e incrementó la sobrevivencia de pacientes con leucemia.

Otro ejemplo es la utilización de siARN contra el oncogen RAS U12, que permite silenciarlo sin interferir con el protooncogen, bloqueando el desarrollo de cáncer de páncreas en líneas celulares.

Además, el ARNi representa una de las más promisorias fronteras en el descubrimiento de nuevos fármacos. Los fármacos ARNi tienen el potencial de ser más selectivos y menos tóxicos.

Últimamente se están creando librerías de shARN, que cubren un número importante de transcritos de mamíferos, con el objetivo de conocer los transcritos blanco codificados por el genoma del organismo sobre el cual se quiere intervenir.

Es de esperar que la estrategia del ARNi no sea sólo una moda en el área científica y que más allá del conocimiento de un mecanismo biológico fundamental, permita la implementación de una estrategia terapéutica útil a un número importante de enfermedades que hoy no tienen una adecuada respuesta en cuanto a un tratamiento específico adecuado.

REFERENCIA

1. Hernández-García JL. ARN de interferencia y su importancia en la biomedicina molecular. *Bioquímica* 2005; 30: 117-126.

