

# **Acta Médica**

Grupo Ángeles

Volumen  
*Volume* **2**

Número  
*Number* **4**

Octubre-Diciembre  
*October-December* **2004**

*Artículo:*

## Una nueva esperanza terapéutica: La interferencia del ARN

Derechos reservados, Copyright © 2004:  
Grupo Ángeles Servicios de Salud

### 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*



**medigraphic.com**



## Una nueva esperanza terapéutica: La interferencia del ARN

Luis Benítez-Bribiesca\*

Los espectaculares avances de la genética molecular han arrojado nueva luz sobre los mecanismos etiopatogénicos de numerosas enfermedades. Con estos nuevos conocimientos y con las novedosas tecnologías que permiten manipular el aparato genético en el laboratorio, han surgido innumerables propuestas para poder aplicar estos nuevos conocimientos y técnicas a la enfermedad humana, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento.

Desafortunadamente solo pocas de estas estrategias, que funcionan adecuadamente en células cultivadas y en animales de laboratorio, han encontrado aplicación en la clínica. La gran esperanza de la terapia génica que consiste en la sustitución de un gen defectuoso (mutado), por uno normal, se ha topado con grandes barreras en su aplicación a pacientes con padecimientos como la fibrosis quística o la inmunodeficiencia severa combinada, de tal suerte que a la fecha todavía no se cuenta con protocolos que garanticen su aplicabilidad generalizada. A la fecha, se han encontrado numerosas alteraciones genéticas, como son las mutaciones, delecciones, translocaciones e inserciones, asociadas a otro tanto de padecimientos como los cánceres, la diabetes, la ateroesclerosis, las enfermedades neurodegenerativas y algunos trastornos psiquiátricos, que se presume puedan ser las causas de estas enfermedades. Se antoja, desde un pun-

to de vista genético-molecular ortodoxo, que la simple corrección de esas anomalías curaría o al menos detendría muchas de esas enfermedades, ya que en los modelos experimentales es posible demostrar su eficacia. Pero su aplicación al humano representa un reto formidable que es difícil de superar. Recientemente se ha descubierto otra forma de abordar este problema mediante la regulación de la expresión de genes por mecanismos epigenéticos. Se sabe que el ADN forma estructuras complejas con proteínas llamadas histonas, que a su vez conforman la cromatina nuclear. La expresión de los genes depende de la superestructura cromatínica; cuando ésta se compacta formando la heterocromatina, se inhibe la transcripción del ADN y por el contrario, cuando se relaja y forma la eucromatina, se induce la transcripción en forma de ARN mensajero. Mediante la manipulación de los mecanismos que controlan la compactación y el relajamiento de la cromatina, es posible modificar el encendido y apagado de los genes. En el caso del cáncer se ha demostrado que es posible encender algunos genes supresores, anormalmente silenciados, como el Rb y el p53, genes que regulan el ciclo celular y la apoptosis, mediante moléculas desmetilantes y acetilantes y revertir el fenotipo maligno en células cultivadas. Ya existen protocolos de fase clínica II y III para probar estos nuevos fármacos en humanos.<sup>1</sup>

Otra forma de manipular la expresión de los genes es a nivel postranscripcional, impidiendo que el ARN mensajero cumpla su función de dirigir la síntesis proteica en los ribosomas. Para ello se usaron originalmente moléculas complementarias de ARN, conocidas como antisentido por su ordenación contraria de nucleótidos, para anular al ARN mensajero transcripto de algunos genes específicos. Sin embargo, pocas de estas moléculas alcanzaron aplicación clínica a pesar de que en el laboratorio parecían funcionar en forma óptima. Numerosas compañías farmacéuticas invirtieron sustanciales recursos para fabricar estos ARN antisentido para el tratamiento de diversos padecimientos, pero sólo uno de ellos ha mostrado su utilidad para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus. Todos los demás intentos no han dado el resultado esperado.<sup>2</sup>

\* Investigador Titular, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Hospital de Oncología, CMN-SXXI, IMSS.

**Correspondencia:**  
 Luis Benítez Bribiesca,  
 Coordinación de Investigación Médica  
 Centro Médico Nacional S-XXI  
 Av. Cuahtémoc 330  
 Bloque B de la Unidad de Congresos 4o. piso  
 06720 México, D.F.  
 Correo electrónico: luisbenbri@mexis.com

Aceptado: 29-12-2004.

Pero cuando se creía conocer la mayor parte de los mecanismos de control de la expresión génica y su forma de manipularlos, en forma inesperada se descubrió un fino sistema de regulación génica ejercido por pequeñas moléculas de ARN (micro RNA en inglés) y que ahora se conocen como interferencia de ARN (RNAi en inglés).<sup>3</sup> Estas pequeñas moléculas de 21 a 24 nucleótidos de longitud también conocidas como ARN “corto de interferencia” (siRNA), se originan de ARN grande de doble cadena no codificante por medio de una endonucleasa conocida como Dicer, que al unirse con otras proteínas forman “un complejo silenciador”. En esta forma la célula puede inhibir la expresión de genes a nivel postranscripcional por demanda fisiológica o patológica sin que ocurra ningún cambio en la secuencia del genoma.<sup>4</sup> Su acción también es capaz de modificar la estructura de la cromatina para controlar el silenciamiento de genes.<sup>5</sup> El descubrimiento de estas moléculas y del mecanismo de interferencia ha sido uno de los grandes aportes de la biología molecular para entender procesos tan complejos como la embriogénesis y la diferenciación celular.<sup>6</sup> Tanto así, que en el año 2002 la revista Science nominó al descubrimiento de los “RNAi” como el logro científico del año.<sup>3</sup> Este mecanismo ha despertado un gran interés no sólo en biología molecular sino también en el campo de la patología genética, particularmente por su gran potencial terapéutico. Se ha demostrado que en numerosos padecimientos asociados a algún defecto genético ya sea hereditario o espontáneo, la interferencia de ARN desempeña un papel central.<sup>7</sup> Por ejemplo en el campo de la oncología, se sabe que algunos genes anormales como los de la fusión de BCR-ABL que genera una tirosinocinasa anormal<sup>8</sup> o la mutación de oncogenes RAS que es frecuente en los cánceres de colon y páncreas, pueden ser efectivamente silenciados por los siRNAs. Pero otro campo de gran interés en la oncología es el de poder revertir la quimiorresistencia a los oncofármacos. Se sabe que el gen MDR1 sintetiza una glicoproteína que es capaz de eliminar a los oncofármacos y conferir resistencia. Actualmente se ha demostrado en estudios *in vitro* que los siRNAs específicos contra el transcripto del MDR1 pueden silenciar al gen y con ello revertir la quimiorresistencia.<sup>9</sup> Otra de las aplicaciones más prometedoras de la interferencia de ARN se encuentra en las enfermedades infecciosas. En modelos animales ha sido

posible inhibir la apoptosis hepatocelular inducida por los virus de la hepatitis y agentes hepatotóxicos por medio del uso de ARN de interferencia. Numerosos estudios han demostrado que es posible bloquear los transcritos virales mediante las moléculas interferentes de ARN, lo cual abre una ruta prometedora para el control de padecimientos como el SIDA, la influenza, la hepatitis B y C y los virus del papiloma humano.<sup>7</sup>

El interés de usar a los ARN de interferencia para el tratamiento de numerosos padecimientos es tan grande de que ya existen al menos ocho compañías farmacéuticas en Estados Unidos y Europa dedicadas al desarrollo de medicamentos basadas en estas moléculas.<sup>2</sup> Sin embargo y a pesar de que el ARNi constituye un área de investigación que en pocos años se ha extendido logarítmicamente, su potencial como nuevo producto farmacogenómico deberá esperar a que se resuelvan los problemas y obstáculos para su aplicación clínica. Una de las más importantes limitantes para su uso es la forma de administración y la otra igualmente importante de superar es lograr una vida media suficientemente larga para garantizar su acción continuada.<sup>2,7</sup> De cualquier manera, puede afirmarse que la interferencia de RNA será una nueva forma de terapéutica genómica para multitud de padecimientos en un futuro no muy distante.

## REFERENCIAS

1. Laird PW. The power and the promise of DNA methylation markers. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 253-266.
2. Stix G. Hitting the Genetic off Switch. *Sci Am* 2004; 291: 68-71.
3. Couzin J. Small RNAs Make Big Splash. *Science* 2002; 298: 2296-2297.
4. Novina CD, Sharp PA. The RNAi Revolution. *Nature* 2004; 430: 161-164.
5. Kawasaki H, Taira K. Induction of DNA methylation and gene silencing by short interfering RNAs in human cells. E-pub ahead of print. *Nature*, doi: 10.1038/nature02889, Aug. 15, 2004.
6. Mattick JS. The Hiddgen Genetic Program of Complex Organisms. *Sci Am* 2004; 291: 31-37.
7. Stevenson M. Therapeutic Potential of RNA Interference. *N Engl J Med* 2004; 351: 1722-1727.
8. Benítez-Bribiesca L. Un oncofármaco específico. El caso de la leucemia granulocítica crónica. *Acta Med* 2003; 1: 109-110.
9. Yague E et al. Complete reversal of multidrug resistance by stable expression of small interfering RNAs targeting MDR1E. *Gene Ther* 2004; 11: 1170-1174.

