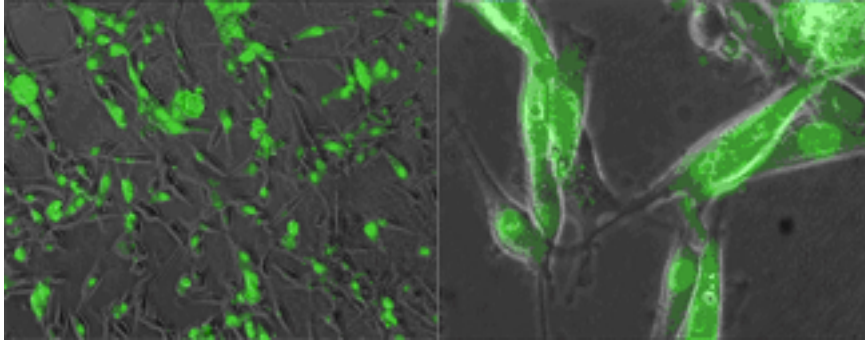


El uso del RNA de interferencia para tratamiento terapéutico

07/2007 - **Biología.** Los descubrimientos que se han hecho en el campo del RNA de interferencia en los últimos años han revolucionado los conocimientos de la biología molecular y celular y han permitido también avanzar en las terapias para tratar enfermedades graves, como el VIH. Pero el siguiente artículo demuestra que, hoy por hoy, aún queda mucho por investigar sobre las limitaciones que existen para convertir moléculas de RNA en posibles fármacos de uso terapéutico.



Células en cultivo a las cuales se ha introducido (transfectado) ARN marcado con una molécula fluorescente. (FITC).

Con la concesión este año 2007 del Premio Nobel de Medicina a los doctores Andrew Ferio y Craig Mello por sus descubrimientos en el campo del RNA de interferencia, se culmina una etapa de 8 años que ha revolucionado tanto las herramientas de investigación como los propios conocimientos de la biología molecular y celular.

Por RNA de interferencia conocemos un mecanismo molecular presente en todas las células eucariotas, desde las plantas hasta los mamíferos, en el que pequeños fragmentos de RNA de cadena doble (siRNA) tienen la capacidad de degradar el RNA mensajero (mRNA) de cadena homóloga y, por lo tanto, inhibir específicamente la expresión de un gen.

Aprovechando la existencia de este mecanismo endógeno dentro de las células, se pueden introducir siRNAs sintéticos para inhibir de manera específica la expresión de genes concretos. Esto se ha convertido en una herramienta de biología molecular de uso generalizado y de gran valor. Igualmente, la inhibición específica de un gen puede ser considerada desde un punto de vista terapéutico. A modo de ejemplo, nuestro laboratorio fue uno de los primeros en demostrar la eficacia del RNA de interferencia para inhibir la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) utilizando como diana genes expresados por el huésped, como son los dos correceptores más habituales del VIH, CCR5 y CXCR4 (1).

Más allá de las limitaciones actuales para convertir moléculas de RNA en posibles fármacos de uso terapéutico, se han generado dudas alrededor de la posible aparición de efectos inespecíficos. Las células de mamíferos poseen sistemas de detección de patógenos y, entre estos "sensores", existen los que pueden reconocer fragmentos más o menos largos de RNA. Por lo tanto, permanece la duda de si el tratamiento con RNA de interferencia activa una respuesta, quizás inflamatoria, en las células diana.

En nuestro trabajo (2), hemos comparado la eficacia de siRNAs dirigidos contra el correceptor del VIH CCR5 en un modelo celular, tanto en su capacidad para inhibir el gen celular y la replicación del virus, como en su capacidad para estimular una respuesta inmune en las células, medido como la secreción de citoquinas (proteínas producidas por las células, que actúan como moduladores de respuestas biológicas).

Observamos que todos los siRNAs inhibieron CCR5 y la replicación del VIH de manera específica. Además, usamos la citometría de flujo para detectar simultáneamente si existía secreción de citoquinas inducida por el tratamiento con siRNAs. Fruto de este cribado detectamos que las interleucinas (un tipo de citocinas) IL-6 y IL-8 aumentaban su secreción en presencia de determinados siRNAs.

A pesar de los resultados alentadores alrededor del posible uso del RNA de interferencia como herramienta terapéutica, se ha demostrado que siRNAs con secuencias concretas pueden estimular respuestas inflamatorias en las células. Conocer los mecanismos moleculares implicados podría permitir identificar siRNAs con secuencias no-inflamatorias y, por lo tanto, más seguras.

Eduard Pauls
José Esté
Bonaventura Clotet

Departament de Medicina

Fundació irsiCaixaHospital Universitari Germans Trias i Pujol Universitat Autònoma de Barcelona

(1) Martinez MA, Gutierrez A, Armand-Ugon M, Blanco J, Parera M, Gomez J, Clotet B, Este JA. "Suppression of chemokine receptor expression by RNA interference allows for inhibition of HIV-1 replication". AIDS. 2002 Dec 6;16(18):2385-90.

(2) Pauls E, Senserrich J, Bofill M, Clotet B, Este JA. "Induction of interleukins IL-6 and IL-8 by siRNA". CLIN EXP IMMUNOL. 2007 Jan;147(1):189-96.