

El ácido ribonucleico de interferencia: Una nueva herramienta terapéutica

Fabio Salamanca-Gómez*

Infortunadamente todavía existen muchas enfermedades incurables. El panorama, para beneficio de muchos pacientes en el mundo, comienza a cambiar lenta pero prometedoramente, gracias al desarrollo de la genética molecular y al advenimiento de la medicina genómica.

La esclerosis lateral amiotrófica es la forma más común de enfermedad progresiva de la neurona motora. Se trata de una enfermedad neurodegenerativa devastadora por sus manifestaciones clínicas.

La muerte de las neuronas motoras periféricas lleva a la degeneración y a la atrofia consecuentemente de las fibras musculares, por lo que aparece marcada debilidad muscular sin alteraciones sensoriales y sin compromiso de las funciones cognitivas.

Los varones son afectados con mayor frecuencia que las mujeres y las manifestaciones clínicas aparecen habitualmente después de los cincuenta años. Se presenta con mayor frecuencia en la península Kii, en Japón, y en Guam y Papúa y la mayor parte de los casos son esporádicos.

En cerca de 10% de los casos la enfermedad es hereditaria, con un patrón de herencia autonómico dominante, aunque existe una forma juvenil autosómica recesiva. Debe hacerse diagnóstico diferencial también con la atrofia muscular espinobulbar, o enfermedad de Kennedy, que es ligada al cromosoma X, corresponde a la amplificación del trinucleótido CAG en el primer exón del gen para el receptor de los andrógenos, y en la cual no hay signos de hiperreflexia o espasticidad.

Se han encontrado mutaciones en el gen de la superóxido dismutasa 1 (SOD1), localizado en el cromosoma 21 (21q22) y estudios de ligamento revelan genes relacionados con este padecimiento localizados en el cromosoma 2 y en el cromosoma 11.

La enfermedad es progresiva y la muerte ocurre en tres a cinco años, usualmente por parálisis respiratoria. En la actualidad no existe tratamiento efectivo para este padecimiento.

Por esta razón resultan muy alentadores los resultados obtenidos en modelos murinos de este trastorno con mutaciones en el gen de la SOD1. La primera aproximación exitosa consistió en administrar, mediante terapia génica, factores neurotróficos en los músculos afectados.¹

Los resultados más promisorios, sin embargo, se han alcanzado utilizando las nuevas metodologías del ácido ribonucleico (RNA) de interferencia (RNAi).² En este caso se utilizan secuencias cortas de RNA, de 21 a 23 nucleótidos, que se unen al RNA mensajero (RNAm) blanco, el cual ha sido transcrito del gen que codifica para la SOD1, e impide de esta manera que se produzca la proteína mutada.

Los silenciadores de los genes pueden ser inyectados directamente en los ventrículos y así se han logrado resultados satisfactorios tanto en ratones como en ratas, y se está aplicando actualmente en las células de la piel de pacientes con la forma familiar de esclerosis lateral amiotrófica.

Otras patologías en las que la terapia con RNAi ha demostrado ser exitosa son las siguientes: Soutschek y colaboradores³ administraron RNAi por vía intravenosa en ratones y lograron bloquear la producción de la apolipoproteína B, que es esencial para la formación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) que transportan el colesterol.

Con esta estrategia redujeron los niveles de RNAm de la apo B en 57+-6% en el hígado y en 73+-10% en el yeyuno de los animales experimentales. Los niveles plasmáticos de la apo B-100 se redujeron en 68+-14%, los quilomicrones en 50%, los niveles de LDL en 40%, y el colesterol plasmático se redujo en un 37+-11%.

*Académico titular.

Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social
Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Fabio Salamanca-Gómez. Apartado Postal 12-951, México. D.F. 03020.

Resultados similares fueron obtenidos en ratones transgénicos que expresan el gen humano de la apo B-100, los cuales cuando son alimentados con una dieta rica en grasas desarrollan aterosclerosis grave.

El RNAi se ha utilizado también como terapia en cáncer: un ejemplo notable es el trabajo de Ptasznik y colaboradores⁴ quienes lograron inhibir la proteína Lyn, en un 80 a 95%, e inducir apoptosis en células de pacientes en crisis blástica, con la translocación BCR-ABL1 y resistentes al tratamiento incluyendo imatinib (Gleevec).

Otro ejemplo terapéutico sorprendente lo constituye el alcanzado por Goyenvalle y colaboradores⁵ quienes lograron en el modelo murino de la distrofia muscular de Duchenne, remover persistentemente el exón mutado de RNAm de la distrofia, por la simple administración de un vector que expresa secuencias antisentido en un pequeño RNA nuclear.

Los autores lograron así la producción de distrofina funcional a niveles fisiológicos y la corrección de la distrofia muscular.

A pesar de que esta estrategia terapéutica pudiera inhibir o influenciar otros genes que no son el blanco original,⁶ se ha

iniciado el primer ensayo clínico controlado para tratar con RNAi la degeneración macular de la retina.

No hay duda de que esta nueva aproximación terapéutica permite abrigar alentadoras esperanzas para mitigar el sufrimiento que patologías devastadoras, como las mencionadas, causan en miles de familias en el mundo.

Referencias

1. **Miller TM, Cleveland DW.** Has gene therapy for ALS arrived? *Nature Med* 2003;9:1256-1257.
2. **Singer E.** New technologies deliver in treating neurological diseases. *Nature Med* 2004;10:1267.
3. **Soutschek J, Akinc A, Bramlage B, Charisse K, Constien R, et al.** Therapeutic silencing of an endogenous gene by systemic administration of modified siRNAs. *Nature* 2004;342:173-178.
4. **Ptasznik A, Nakata Y, Kalota A, Emerson SG, Gewirtz AM.** Short interfering RNA (siRNA) targeting the Lyn Kinase induces apoptosis in primary, and drug resistant, BCR-ABL1(+) leukemia cells. *Nature Med* 2004;10:1187-1189.
5. **Goyenvalle A, Vulin A, Fongrousse F, Leturcq F, Kaplan JC et al.** Rescue of dystrophic muscle through U7 snRNA mediated exon skipping. *Science* 2004;306:1796-1799.
6. **Gouzin J.** RNAi shows cracks in its armor. *Science* 2004;306:1124-1125.