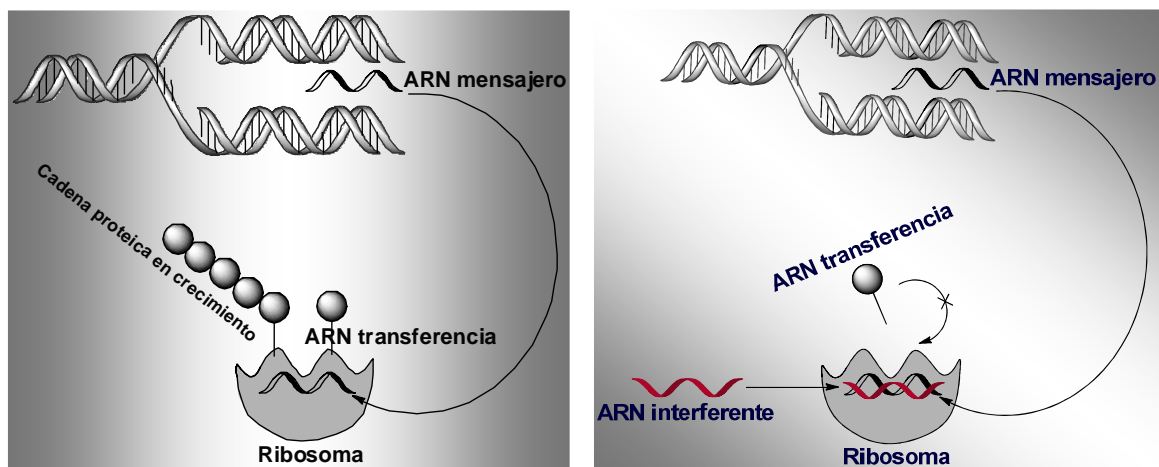


## LAS POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS DEL ARN DE INTERFERENCIA



Cuando se descubrió el [ARN de interferencia](#)<sup>(1)</sup>, muchos laboratorios farmacéuticos vieron en este hallazgo una importante manera de desarrollar nuevos medicamentos.

Tras años de trabajo y billones de dólares gastados, la industria farmacéutica está perdiendo interés en esta técnica, cuyo desarrollo mereció el [Premio Nobel de Fisiología y Medicina en el año 2006](#)<sup>(2)</sup>.

El pasado mes de noviembre (2010), la compañía farmacéutica suiza [Roche](#) anunció que daba por concluida su línea de investigación con el ARN de interferencia (ARN<sub>i</sub>), tras haber invertido medio billón de dólares durante el último cuatrienio.

Entre finales de enero y comienzos de febrero de 2011, [Pfizer](#) rescindió los contratos a 100 personas involucradas en esta línea de investigación.

[Abbott Laboratories](#) ha dado también carpetazo a su intento de desarrollar nuevos fármacos usando la técnica del ARN de interferencia.

El periodo álgido de entusiasmo acerca del posible uso del ARN de interferencia giró alrededor del bienio 2005↔2006, cuando muchos investigadores creyeron ver en el uso del ARN<sub>i</sub>, una técnica que haría posible la curación rápida de numerosas enfermedades.

No obstante, algunas pequeñas compañías farmacéuticas (vg. [Aura Biosciences](#)) continúan confiando en esta técnica para el desarrollo de medicamentos novedosos.

El ARN de interferencia actúa bloqueando la expresión de ciertos genes, acoplándose con el ARN mensajero maduro en el ribosoma, e impidiendo el proceso de traducción (ARN → proteína) (ver esquema al comienzo del artículo). El problema fundamental que está desanimando a la industria farmacéutica es la dificultad de hacer llegar el ARN interferente al interior de las células para que pueda ejercer sus acciones.

En este abandono la crisis financiera ha jugado su papel: muchas grandes compañías redirigen sus investigaciones en líneas de investigación trilladas de las que obtener previsible beneficios, abandonando líneas de investigación que, aunque apasionantes, conllevan elevado riesgo de descapitalización.

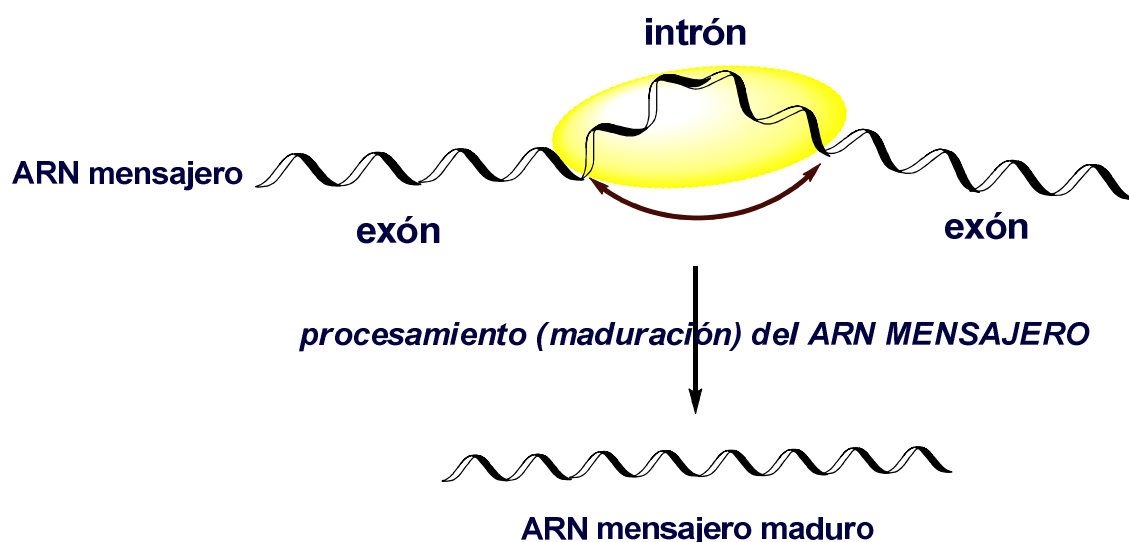
La falta de interés de las grandes corporaciones farmacéuticas está dañando a las pequeñas empresas que se especializaron en trabajar con el ARN de interferencia.

Por ejemplo, [Alnylam Pharmaceuticals](#), considerada de modo general como la empresa líder del sector, se ha visto obligada a recortar drásticamente su plantilla cuando la multinacional [Novartis](#) decidió anular su patronazgo.

Por suerte esta sensación de desánimo tiene sus excepciones: a finales de enero, dos compañías europeas de mediano tamaño firmaron acuerdos para explorar las posibilidades de desarrollo de fármacos basados en la tecnología del ARN de interferencia. En la actualidad existen alrededor de doce sustancias desarrolladas por la técnica del ARN de interferencia en las primeras fases de estudios clínicos como potenciales medicamentos.

Aunque el entusiasmo parece desvanecerse en algunos ámbitos científicos, hay que ser cauteloso. Debemos recordar que se tardó más de 20 años en desarrollar el primer anticuerpo monoclonal en la década de 1970. Y ahora disponemos de numerosos anticuerpos monoclonales comercializados, dos de ellos con enormes facturaciones: *Avastin*® para el cáncer; y *Humira*® para el tratamiento sintomático de la artritis reumatoide.

Los genes (secuencias de ADN con información suficiente para la síntesis de una proteína) se transcriben en secuencias de ARN. Ambas moléculas difieren solo en uno de los cuatro nucleótidos que la constituyen: timina en el ADN, *versus*, uracilo, en el ARN. Nadie ha explicado porqué esto es así.



El ARN mensajero, durante muchos años considerado como una mera molécula transportadora de información desde el ADN nuclear hasta los ribosomas donde se ensamblan los aminoácidos para formar proteínas, debe experimentar un proceso de maduración. Durante este proceso el ARN forma bucles, eliminándose algunos fragmentos del ARN (intrones) y empalmándose el resto de los fragmentos (exones) para constituir un ARN maduro (ver figura). Y es este ARN procesado (maduro) el que se acopla a los ribosomas para la síntesis proteica (traducción).

En 1998, [Andrew Z. Fire](#) y [Craig C. Mello](#) dieron a conocer el descubrimiento del ARN de interferencia<sup>(3)</sup>. Ocho años después de su publicación, ambos fueron galardonados con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina (2006) por este descubrimiento.

El ARN de interferencia es un mecanismo molecular que protege de los efectos nocivos sobre la transmisión de la información genética en la célula. El acoplamiento del ARN de interferencia a una determinada secuencia de la correspondiente hebra de

ARN, bloquea la traducción de dicha secuencia. Se cree que puede tratarse de un mecanismo de defensa ante determinadas infecciones víricas. Esta opinión se sustenta en el hecho de que solo los virus tienen un ARN de doble hélice.

Las implicaciones teóricas de este descubrimiento eran obvias: virtualmente cualquier enfermedad relacionada con la expresión de determinados genes podría ser "silenciada" sintetizando un fragmento de ARN que formase una doble hélice con el ARN mensajero, bloqueándose de este modo la traducción del mismo en los ribosomas citoplasmáticos.

En el año 2005 ya se habían preparado tres potenciales fármacos desarrollados con esta técnica dispuestos para iniciar los ensayos clínicos. La industria farmacéutica parecía esta vez haberse dado prisa.

De los tres potenciales fármacos, dos estaban dirigidos al tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad, y el tercero iba destinado al posible tratamiento de infecciones respiratorias. Los dos primeros no dieron los resultados esperados y su desarrollo fue abandonado. El tercero ha mostrado resultados esperanzadores, pero los estudios continúan cuando se termina la redacción de este artículo (abril de 2011).

Uno de los obstáculos más notables con que topa la investigación es que el ARN interferente sintético, es tratado por el sistema inmune del paciente como un virus, generando una respuesta inmunitaria. Esta respuesta inmunitaria sería un efecto adverso en algunos casos; pero en otros (vg cáncer o infecciones) podría contribuir al tratamiento, si bien, en este caso, se hace difícil saber si el ARN interferente está actuando realmente.

La valoración de algunos estudios clínicos en animales con cáncer parece indicar que el colapso de los tumores es originado, en numerosas ocasiones, más por la respuesta inmune que por el efecto silenciador de genes específicos.

El mayor problema tiene que ver con aspectos relacionados con la farmacocinética y la galénica. El ARN sufre una degradación rápida en el torrente sanguíneo, amén de las dificultades para penetrar en el interior de las células. No obstante, estas dos dificultades, por complejas que parezcan, están en camino de ser solventadas.

El año pasado (2010), un equipo dirigido por [Mark Davis](#), en el [California Institute of Technology](#) (más conocido como CalThec), fundador de [Calando Pharmaceuticals](#), publicó un interesante trabajo en [Nature](#)<sup>(5)</sup>, en el que mostraba que ARN de interferencia liberado directamente al torrente sanguíneo resultaba eficaz en humanos. Se logró demostrar que un ARN interferente silente (se suele denominar: ARN<sub>i,s</sub>) inhibía la actividad del gen contra el que iba destinado. Pero todavía es pronto para suponer que funcionará en pacientes con cáncer<sup>(6)</sup>.

La aproximación galénica consiste en empaquetar los cortos fragmentos de ARN interferente en el interior de [liposomas](#), como los desarrollados por [Tekmira Pharmaceuticals](#). Estas partículas se acumulan en el hígado, de tal suerte que muchos fármacos desarrollados por la tecnología del ARN de interferencia están dirigidos a patologías hepáticas, tales como el hepatocarcinoma; así como aquellas otras patologías que cursen con elevadas concentraciones de colesterol. Sin embargo, este proceder no está exento de efectos secundarios.

En un trabajo publicado recientemente en [Science Translational Medicine](#)<sup>(6)</sup>, [John J. Rossi](#), del [City of Hope Medical Center](#), en [Duarte, California](#), se usó un aptámero, esto es, un fragmento de ARN girado en una forma particular. Este aptámero se ha

diseñado para enlazarse a las células inmunes (linfocitos CD4+) infectados por VIH. Esta conformación “extraña” de ARN elude la degradación durante su paso por el torrente circulatorio.

[Merck](#) reconoce que no encuentra un sistema para la liberación segura y predecible del ARN de interferencia en las células diana. El laboratorio ha sido uno de los que se ha zambullido más en la novedosa tecnología, pagando 1,1 billones de dólares en el año 2006 para adquirir [Sirna Therapeutics](#), una empresa pionera en este campo.

A pesar de su inversión, *Merck* no dispone en la actualidad (febrero 2011) de ningún posible fármaco desarrollado por esta técnica; y usa la tecnología del ARN de interferencia para investigación básica en biología.

Un factor que hace perder atractivo a la tecnología del ARN de interferencia en la búsqueda de potenciales nuevos medicamentos, es el aumento de las alternativas. Muchos fármacos actúan bloqueando la acción de proteínas en el organismo.

Sin embargo existen algunas proteínas que, por su localización o estructura, no pueden inhibirse con facilidad; y se dice que son “no-medicables”, en el sentido de que no se pueden inhibir con sustancias exógenas.

La técnica del ARN de interferencia podría inactivar el gen y, por consiguiente, prevenir la síntesis de estas proteínas “no-medicables”, a base de impedir su propia síntesis. Podría, al menos teóricamente, ser una manera inteligente de solventar el problema.

*Roche*, antes de dar por cerrada la línea de investigación con el ARN de interferencia, consideró la posibilidad de bloquear la síntesis de una proteína denominada [Mdm2](#), la cual se une a una proteína antitumoral (p53<sup>(7)</sup>), inhibiéndola, lo que facilita el desarrollo de tumores. Ahora, *Roche* busca un fármaco para bloquear la proteína p53, pero lleva la investigación por la vía convencional.

Otro ejemplo es una proteína denominada [PCSK9](#). Las personas con una mutación del gen que codifica la síntesis de esta proteína tienen concentraciones de colesterol muy bajas y, consecuentemente, un escaso riesgo de problemas cardíacos. La inhibición de la producción de la proteína PCSK9 mediante ARN de interferencia, en personas con elevadas concentraciones de colesterol, es una opción terapéutica, al menos bajo consideraciones estrictamente teóricas.

Alternativamente a la búsqueda del ARN de interferencia por parte de *Anylam Pharmaceuticals*, otros laboratorios farmacéuticos (*Pfizer*, [Amgen](#) y [Regeneron Pharmaceuticals](#)) están desarrollando un anticuerpo monoclonal contra la proteína PCSK9.

Otra tecnología que “compite” con la del ARN de interferencia, y que ha comenzado a dar sus frutos 20 años después de haber sido desarrollada, es la del [ADN antisentido](#)<sup>(8)</sup>. Y esta circunstancia debe considerarse como una esperanza para esta relativamente novedosa tecnología del ARN de interferencia. Tal vez solo sea cuestión de tiempo.

Bibliografía.-

- 1) <http://www.anylam.com/Leadership-in-RNAi/About-RNAi/index.php>
- 2) [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2006/](http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2006/)

- 3) Timmons L, Tabara H., Craig Mello, C and Fire A. Z. Inducible Systemic RNA Silencing in *Caenorhabditis elegans*. *MBoC (Molecular Biology of the Cell)*, 2003; 14(7): 2972-2983.
- 4) Hu-Lieskovan,S, Heidel, J. D., Bartlett D. W., Davis M. E., and Triche, T. J. Sequence-specific knockdown of EWS-FLI1 by targeted, non-viral delivery of siRNA inhibits tumor growth in a murine model of metastatic Ewing's sarcoma. *Cancer Res.*2005; **65**, 8984.
- 5) Mark E. Davis, Jonathan E. Zuckerman, Chung Hang, J. Choi, David Seligson, Anthony Tolcher, Christopher A. Alabi, Yun Yen, Jeremy D. Heidel and Antoni Ribas. Evidence of RNAi in humans from systemically administered siRNA via targeted nanoparticles. *Nature* 2010, 464 (april 15<sup>th</sup>): 1067-70.
- 6) Preston Neff C., Jiahua Zhon, Rembling L., Kuruvilla J., Zhang Jane, Haitang Li, David D., Swidersky Piotr, Rossi J. and Ramesih Akkina. An Aptamer-siRNA Chimera Suppressed in HIV-1 Viral Loads and Protects from Helper CD4+ T Cell Decline in Humanized Mice. *Sci. Transl. Med.* 2011; 3(56): 66-70.
- 7) López Tricas, JM. La proteína p53. [www.info-farmacia.com](http://www.info-farmacia.com) (sección Bioquímica).
- 8) Weintraub, Harold M. ADN y ARN antisentido. *Investigación y Ciencia*, marzo, 1990.

Dr. José Manuel López Tricas  
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria  
Zaragoza  
Página web: [www.info-farmacia.com](http://www.info-farmacia.com)