HDBuzz

Novedades en la investigación de la EH. En lenguaje sencillo. Escrito por científicos. Para toda la comunidad EH.

# Silenciamiento del gen matando al mensajero con un ARN de cadena única

El fármaco silenciador del gen basado en el nuevo ARN de cadena única puede ser más seguro y efectivo para tratar la

Por Dr Nayana Lahiri el 01 de octubre de 2012
Editado por Dr Ed Wild; Traducido por Asunción Martínez
Publicado originalmente el 24 de septiembre de 2012

---

*Tras grandes zancadas realizadas hacia adelante en los últimos años, estamos cada vez más cerca de los ensayos en humanos para reducir la huntingtina o el "silenciamiento del gen" como un tratamiento potencial para la enfermedad de Huntington. Las novedosas técnicas, mejores y más seguras son siempre bienvenidas y el anuncio de un silenciamiento con 'ARN de cadena única' está causando un gran alboroto. ¿De qué se trata?*

Los fármacos que silencian el gen ordenan a las células que no fabriquen la proteína huntingtina, que es la causa del daño en la enfermedad de Huntington. Lo hacen interfiriendo con los sistemas que fabrican la proteína en la célula.

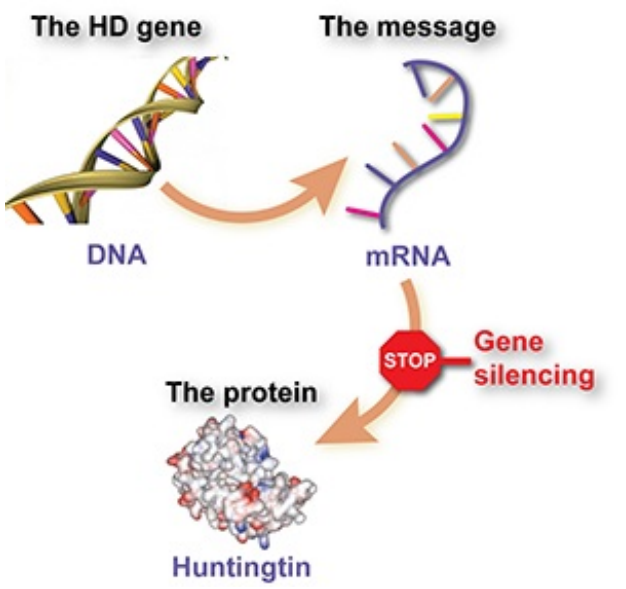
Hay dos grandes tipos de fármacos que silencian el gen: los **oligonucleótidos antisentido** (ASOs) y el **ARN de interferencia** (ARNi). Este artículo trata sobre el ARN de interferencia.

Mientras se trabaja para comenzar ensayos clínicos cuanto antes, los científicos han estado desarrollando una nueva y esperamos que mejor, técnica de interferencia del ARN. Para explicar las diferencias con respecto a las técnicas existentes, tenemos que explicar algo acerca de cómo se leen los genes para producir proteínas. Quédate con nosotros -

¡va a valer la pena!

## ¿Qué son el ADN y el ARN?

El ADN es el molde para la fabricación de los seres humanos. Se trata de una larga molécula formada por pedacitos que se unen entre sí llamados **bases** que vienen en 4 “sabores” - C, A, G y T. Estas son las letras cartas con las que se escribe nuestro código genético.



El silenciamiento del gen reduce la fabricación de una determinada proteína impidiendo que el ARNm sea leído por las células

La ‘doble hélice’ del ADN está compuesta por dos hebras que se alinean una al lado de la otra. Cada hebra es una cadena de bases y las dos hebras se mantienen unidas por enlaces químicos entre las bases de las hebras opuestas. La A se empareja con la T, y la C se empareja con la G.

Para obtener una proteína a partir de ADN, tenemos que hacer una ‘copia de trabajo’ del ADN. La copia se llama ARN ‘mensajero’ o ARNm. El ARN está estrechamente relacionado con el ADN, pero tiene una apariencia un tanto diferente.

El ARNm es la plantilla que le dice a la célula cómo fabricar una proteína. Cuando una célula fabrica cualquier proteína - incluyendo la proteína huntingtina - lo hace mediante la lectura de las instrucciones del mRNA que corresponde a la proteína.

Interferir con el ARNm huntingtina - o “matar al mensajero” - impide que la proteína huntingtina se fabrique y es la base del silenciamiento del gen mediante la interferencia de ARN.

## OK - volvamos al silenciamiento del gen

Hasta ahora, las técnicas de silenciamiento del gen basadas en el ARN han utilizado moléculas de doble hélice de ARN, llamadas **siRNA**. Hasta ahora era necesario el ARN de doble cadena porque el ARN de una sola cadena era destruido por los mecanismos de limpieza de las propias células antes de que pudiera realizar el silenciamiento.

Una vez dentro de las células, el ARN de doble hebra se tiene que separar en cadenas sencillas para unirse a la molécula de ARN mensajero de la huntingtina. A continuación, un enzima en las células mastica el ARNm, de modo que nunca se llega a fabricar la proteína mutada.

Sabemos que esta forma de hacer las cosas puede disminuir dramáticamente la cantidad de proteína huntingtina mutada fabricada en las células. Lo que es menos claro es si la cadena que queda separada dentro de la célula tiene efectos secundarios negativos en las células. Existe la posibilidad de que el cuerpo pudiera lanzar un ataque contra la hebra sobrante y causar daño. Otra posibilidad es que la hebra restante pudiera unirse a otro ARNm y evitar que se fabriquen otras proteínas importantes.

Las moléculas de doble hélice de siRNA no se extienden muy lejos en el cerebro, por lo que el tratamiento de grandes áreas cerebrales es difícil.

Una última dificultad de la doble cadena de siRNAs es que necesitan ser envasados de una forma complicada para que puedan llegar a los tejidos adecuados para que hagan su trabajo.

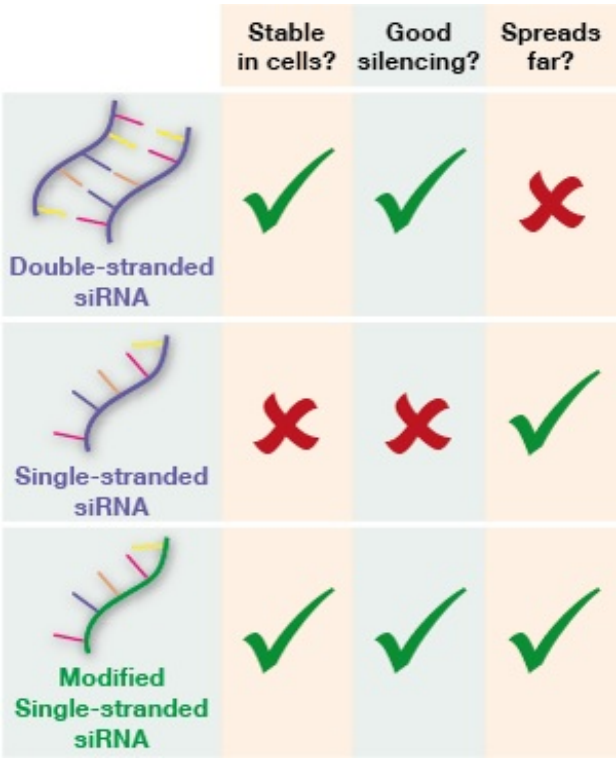
Se han realizado estudios en modelos animales de ratón y monos de la enfermedad de Huntington, que mostraron que los siRNAs son seguros y eficaces, pero los científicos son cautelosos porque tenemos que estar muy seguros acerca de la seguridad antes de administrar cualquier tratamiento a los seres humanos. Lo último que queremos hacer es empeorar la EH.

# Los siRNA de cadena única

Una idea para reducir el riesgo de efectos negativos con la interferencia del ARN es producir un siARN de una sola cadena. Pero, ¿cómo podríamos remediar el problema de la estabilidad - que molesta costumbre de las células de cortar la cadena sencilla de ARN?

Después de un montón de duro trabajo, un grupo de investigadores dirigido por David Corey en Dallas, en colaboración con Isis Pharmaceuticals han anunciado que finalmente lo han conseguido. Para que os hagáis una idea de la emoción que esto ha causado, esto se ha publicado no en uno, sino en dos artículos de 'back-to-back' de una misma edición de la pretigiosa revista Cell. ¡Toda una primicia!

Al hacer algunas modificaciones químicas a los anteriores intentos, el equipo de Corey ha hecho un ARNsi de cadena sencilla, y fueron capaces de empaquetarla en una simple solución de agua salina. Se inyectó con éxito el ARNsi de cadena sencilla en el líquido que rodea el cerebro en un modelo de ratón de EH y fueron capaces de mostrar que se une al ARNm de la huntingtina e impide que se fabrique la proteína EH.



Los fármacos siARN de cadena única podrían combinar el poder del silenciamiento del ARN de doble hélice con la habilidad de las moléculas de cadena única de distribuirse por todo el cerebro

## ¿Ganar-ganar-ganar?

Lo que es más, a diferencia de los fármacos siRNA de doble cadena que se habían probado antes, los efectos de una sola hebra siARN se extendieron por todo el cerebro en lugar de limitarse a la pequeña área

cerca de la inyección. En estos ratones, al menos, el siARN de una sola hebra produjo ganancia-ganancia: era estable y se extendía por el cerebro.

No contentos con esto, llevaron las cosas más allá. Alterando ligeramente la estructura de su molécula, crearon un siARN monocatenario que sólo bloquea la producción de la proteína EH **mutada** y no impidió que la versión normal de la proteína de la EH se fabrique. Hicieron esto uniendo el siRNA al tramo de 'CAG' anormalmente largo del gen de la EH.

Con un siARN monocatenario que no tiene que preocuparse acerca de lo que pueda pasar con la segunda cadena y al dirigirse sólo al ARNm de la huntingtina mutada, hay menos preocupación por los posibles efectos de detener la producción de la proteína normal de la EH.

## ¿Y ahora qué?

Así que este nuevo método parece seguro y eficaz en modelos de ratón. Ahora hay que asegurarse de que es seguro y efectivo en otros modelos animales más grandes antes de considerar entrar en ensayos con humanos. ¡Eso está sucediendo ahora!

## Preguntas sin resolver

Hay que contestar algunas preguntas antes de que el ARN de interferencia de cadena única pueda ser probado en seres humanos.

En primer lugar, hay algunos genes con un tramo de CAG en ellos. Aún no se sabe si la introducción de siRNAs de cadena única que se unen al CAG podrían inadvertidamente apagar otros genes importantes.

En segundo lugar, el problema de la entrega. ¿Cómo vamos a llegar a las partes importantes del cerebro de pacientes con enfermedad de Huntington? Afortunadamente, los investigadores de la EH y de otras

enfermedades ya están trabajando en ello. En este momento ya se está probando un medicamento similar a partir de una sola cadena de ADN en enfermedad de motoneurona (ALS).

Por último, ¿cómo vamos a medir y controlar la eficacia del tratamiento? En modelos animales, podemos hacer esto mirando el tejido cerebral y midiendo la cantidad de proteína huntingtina fabricada. Esto es mucho más difícil de hacer en humanos, pero los mejores científicos están trabajando en ello y creemos que estamos listos para comenzar los ensayos en pacientes con enfermedad de Huntington.

## Más usos potenciales para el siARN monocatenario

Un anticipo final de otro posible uso del siRNA de cadena única. Los investigadores también están estudiando su uso en combinación con la investigación con células madre. Básicamente, se está trabajando en la extracción de células de la piel de las personas con enfermedad de Huntington, y convirtiendo esas células de la piel en neuronas. Estas neuronas podría entonces ser tratadas con siRNAs de cadena única para reducir los niveles de proteína huntingtina perjudicial antes de ser transplantadas en el cerebro.

Pasarán muchos años antes de que la combinación del siRNA de cadena única con células madre derivadas del paciente pueda ser utilizado como un tratamiento, pero es una idea ingeniosa y es bueno conocer todas las posibilidades que están siendo exploradas. Mientras tanto, esperamos que el siRNA de cadena única progrese rápidamente hacia ensayos clínicos.

---

*Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar* *Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes*

---

**Glosario**

**proteína huntingtina** Proteína producida por el gen de la EH
**ARN de interferencia** Un tipo de tratamiento de silenciamiento génico en el que se utilizan moléculas de ARN especialmente diseñadas para desactivar un gen
**células madre** células que se pueden convertir en diferentes tipos de células
**neuronas** Células cerebrales que almacenan y transmiten información
**ASOs** Un tipo de tratamiento mediante el silenciamiento del gen con moléculas de ADN diseñadas para desactivar el gen
**ARN** compuesto químico similar al ADN, que forma las moléculas 'mensajeras' que utilizan las células, como copias de trabajo de los genes, cuando fabrican las proteínas.

---

© HDBuzz 2011-2015. El contenido de HDBuzz se puede compartir gratuitamente, bajo una Licencia Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported.
HDBuzz no proporciona consejo médico. Para más información visite hdbuzz.net
Generado el 06 de octubre de 2015 — Descargado desde http://es.hdbuzz.net/099