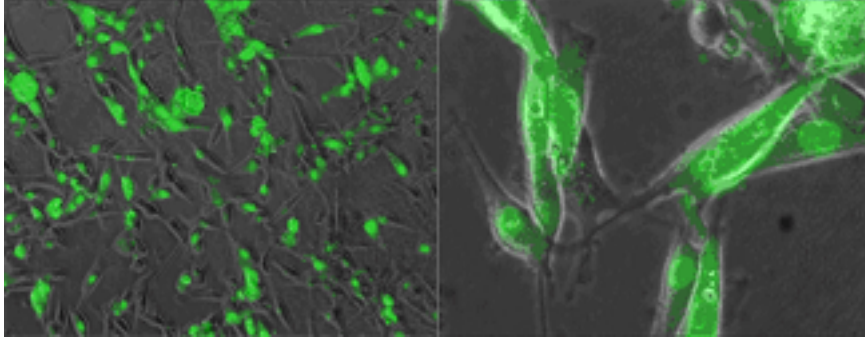


L'ús del RNA d'interferència com a eina terapèutica

07/2007 - **Biologia.** Els descobriments que s'han fet en el camp del RNA d'interferència en els últims anys han revolucionat els coneixements de la biologia molecular i cel·lular i han permès avançar també en les teràpies per tractar malalties greus, com ara el VIH. Però el següent article demostra que encara queda molt per investigar sobre les limitacions que hi ha per convertir molècules de RNA en possibles fàrmacs d'ús terapèutic.



Cèl·lules en cultiu a les quals s'ha introduït (transfectat) RNA marcat amb una molècula fluorescent (FITC).

Amb la concessió aquest any 2007 del Premi Nobel de Medicina als doctors Andrew Fire i Craig Mello pels seus descobriments en el camp del RNA d'interferència, es culmina una etapa de 8 anys que ha revolucionat tant les eines d'investigació com els propis coneixements de la biologia molecular i cel·lular.

Per RNA d'interferència coneixem un mecanisme molecular present en totes les cèl·lules eucariotes, des de les plantes fins als mamífers, en el que petits fragments de RNA de cadena doble (siRNA) tenen la capacitat de degradar el RNA missatger (mRNA) de cadena homòloga, i per tant inhibir específicament l'expressió d'un gen.

Aprofitant l'existència d'aquest mecanisme endogen dins de les cèl·lules, es poden introduir siRNAs sintètics per inhibir de manera específica l'expressió de gens concrets. Això s'ha convertit en una eina de biologia molecular d'ús generalitzat i de gran valor. Igualment, la inhibició específica d'un gen pot ser considerada des d'un punt de vista terapèutic. A mode d'exemple, el nostre laboratori va ser un dels primers en demostrar la eficàcia del RNA d'interferència per inhibir la infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH) utilitzant com a diana gens expressats per l'hoste, com són els dos coreceptors més habituals del VIH, CCR5 i CXCR4 (1).

Més enllà de les limitacions actuals per convertir molècules de RNA en possibles fàrmacs d'ús terapèutic, s'han generat dubtes al voltant de la possible aparició d'efectes inespecífics. Les cèl·lules de mamífers posseeixen sistemes de detecció de patògens i, entre aquests "sensors", n'hi que poden reconèixer fragments més o menys llargs de RNA. Per tant, roman el dubte de si el tractament amb RNA de interferència activa una resposta, potser inflamatòria, en les cèl·lules diana.

En el nostre treball (2), hem comparat l'eficàcia de siRNAs dirigits contra el coreceptor del VIH CCR5 en un model cel·lular, tant en la seva capacitat per inhibir el gen cel·lular i la replicació del virus, com en la seva capacitat per estimular una resposta immune en les cèl·lules, mesurat com la secreció de citocines (proteïnes produïdes per les cèl·lules, que actuen com moduladors de respostes biològiques).

Vam observar que tots els siRNAs van inhibir CCR5 i la replicació del VIH de manera específica. A més, vam fer servir la citometria de flux per detectar simultàniament si existia secreció de citocines induïda pel tractament amb siRNAs. Fruit d'aquest cribatge vam detectar que les interleucines (un tipus de citocines) IL-6 i IL-8 augmentaven la seva secreció en presència de determinats siRNAs.

Tot i els resultats encoratjadors al voltant del possible ús del RNA d'interferència com a eina terapèutica, s'ha demostrat que siRNAs amb seqüències concretes poden estimular respostes inflamatòries a les cèl·lules. Conèixer els mecanismes moleculars implicats podria permetre identificar siRNAs amb seqüències no-inflamatòries i per tant més segures.

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.