

Vol. 4 No. A

# QUIMICA HOY

## Chemistry Sciences

Revista de la Universidad Autónoma de Nuevo León  
a través de la Facultad de Ciencias Químicas

Julio - Septiembre de 2014

ISSN 2007-1183



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

# SIMPOSIO NACIONAL CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOMEDICINA



Revista Química Hoy



@QuimicaHoy



·Visión·  
2020  
UANL

## El RNA de Interferencia en la Biomedicina

Cristian Rodríguez Aguayo<sup>b</sup>, Arturo Chávez Reyes<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup>Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN Unidad Monterrey, Vía del Conocimiento 201, Parque PIIT, Apodaca, México.

<sup>b</sup>UT, MD Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Blvd., Houston, TX. USA.

\*E-mail: achavezr@cinvestav.mx

**Palabras clave:** RNAi, siRNA, Cáncer, terapia génica

### 1. Contenido

El RNA de interferencia (RNAi) es un mecanismo celular de silenciamiento génico post-transcripcional, conservado evolutivamente, que inhibe la expresión de genes de manera específica de secuencia en respuesta a un RNA de doble cadena homólogo en secuencia al gen blanco [1, 2]. Actualmente es ampliamente utilizado en la investigación biomédica como una manera para determinar la función de genes específicos, estudios amplios del genoma o su uso en terapias [3]. Sin embargo, el uso clínico de este mecanismo se ha visto limitado por la rápida degradación de los siRNAs (RNAs cortos de interferencia), así como su excreción por vía renal y una muy pobre internalización a las células cuando son administrados por vía sistémica. Para evitar esto, se ha intentado utilizar una gran variedad de nanopartículas como acarreadores para los siRNAs. Los más comunes son los liposomas constituidos por lípidos catiónicos cuya carga facilita tanto la interacción y encapsulación de los siRNAs y presentan altos porcentajes de transfección, sin embargo, resultan altamente tóxicos. Por otro lado, los liposomas cargados negativamente no interactúan con las células por rechazo de cargas y son eliminados rápidamente de circulación [4]. Tratando de resolver estos problemas, desarrollamos un sistema liposomal conformado por lípidos neutros que ha mostrado ser seguro, efectivo y muy robusto en el silenciamiento de genes en modelos animales de cáncer al ser inyectados de manera sistémica [5]. Además, se ha comprobado la efectividad del sistema liposomal en varios modelos animales de cáncer silenciando diferentes genes y probando diferentes vías de administración, siempre con resultados muy buenos [6, 7].

### Métodos

En un estudio reciente y con la finalidad de analizar el grado de especificidad que podríamos obtener in vivo, decidimos silenciar dos isoformas de un mismo gen. Survivina es una molécula anti-apoptótica cuya expresión llega a generar resistencia a los agentes quimioterapéuticos. Se han descrito cinco diferentes isoformas de survivina: silvestre (WT), 2B, ΔEx3, 3B y 2α. En cáncer de ovario survivina se expresa en alrededor del 73% de los casos, lo cual la convierte en un blanco atractivo para el diseño de drogas. El objetivo de este trabajo fue determinar si la inhibición de la sobreexpresión de survivina y/o sus variantes isoformicas sensibiliza a células de cáncer de ovario al efecto de agentes quimioterapéuticos. En un modelo

ortotópico de cáncer de ovario resistente a drogas se probó al papel de las variantes isoformicas de survivina en la adquisición de quimio-resistencia.

### Resultados

Logramos silenciar de manera específica survivina total y una de sus isoformas, la 2B (figura 1). El silenciamiento revirtió el fenotipo de resistencia a drogas y al combinarse con quimioterapia (docetaxel), produjo un efecto terapéutico antitumoral significativo (figura 2) [8].

### 2. Referencias

1. Elbashir, S.M., et al., Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells. *Nature*, **2001**. 411(6836): p. 494-8.
2. Fire, A., et al., Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, **1998**. 391(6669): p. 806-11.
3. López Saavedra, A. and M. Lizano Soberón, Cáncer Cervicouterino y el Virus de Papiloma Humano: La Historia Que No Termina. *Cancerología*, **2006**. 1: p. 31-55.
4. Ozpolat, B., A.K. Sood, and G. Lopez-Berestein, Liposomal siRNA nanocarriers for cancer therapy. *Adv Drug Deliv Rev*, **2014**. 66: p. 110-6.
5. Landen, C.N., Jr., et al., Therapeutic EphA2 gene targeting in vivo using neutral liposomal small interfering RNA delivery. *Cancer Res*, **2005**. 65(15): p. 6910-8.
6. Halder, J., et al., Focal adhesion kinase silencing augments docetaxel-mediated apoptosis in ovarian cancer cells. *Clin Cancer Res*, **2005**. 11(24 Pt 1): p. 8829-36.
7. Landen, C.N., et al., Intraperitoneal delivery of liposomal siRNA for therapy of advanced ovarian cancer. *Cancer Biol Ther*, **2006**. 5(12): p. 1708-13.
8. Vivas-Mejia, P.E., et al., Silencing survivin splice variant 2B leads to antitumor activity in taxane-resistant ovarian cancer. *Clin Cancer Res*, **2011**. 17(11): p. 3716-26.