

Recibido: 08.08.2021 • Aceptado: 07.09.2021

Palabras clave: Nanotecnología, terapia y microRNA.

Nanotecnología en terapia oncológica con **RNA** de interferencia

MACRINA BEATRIZ SILVA CÁZARES

macrina.silva@uaslp.mx

COORDINACIÓN ACADÉMICA REGIÓN ALTIPLANO, UASLP

ROGELIO CORONADO URIBE

rogelio.coronado@estudiante.uacm.edu.mx

CÉSAR LÓPEZ CAMARILLO

cesar.lopez@uacm.edu.mx

POSGRADO DE CIENCIAS GENÓMICAS, UACM

La nanotecnología es un campo de investigación multi y transdisciplinar que involucra a la biología, la química, la física, la ingeniería y la medicina. Los sistemas de liberación nanométricos aplicados a la liberación de fármacos y ácidos nucleicos se han convertido en un área de extensa investigación.

Se define a la nanotecnología por su escala de trabajo entre 1 y 100 nanómetros (nm) o ligeramente superior (Bosselmann y Williams, 2012). Los productos de la nanotecnología con aplicaciones médicas y farmacéuticas se han dado a llamar nanomedicina (Shah, 2010). El tamaño de las nanopartículas debe ser suficientemente pequeño (<200 nm) para evitar su captura por el sistema retículo-endotelial (un sistema de eliminación de productos de degradación celular), pero suficientemente grande para evadir la filtración directa por los riñones (>5 nm). Por lo tanto, las nanopartículas que oscilan entre los 10 y los 100 nm poseen el tamaño más adecuado para alcanzar una distribución óptima en los sistemas *in vivo*. En 1959, el premio nobel y físico norteamericano, Richard Feynman, fue el primero en hablar de las aplicaciones de la nanotecnología en el Instituto Tecnológico de California (Caltech). Con el siglo XXI llegó la consolidación, comercialización y apogeo de esta área que engloba otras como la microfabricación, la química orgánica o la biología molecular.

El acelerado desarrollo del campo de la nanotecnología y su aplicación en la medicina, han generado nuevas alternativas para el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades de mayor impacto en la población mundial gracias a los novedosos métodos de preparación, modificación y caracterización de materiales obtenidos con base en el conocimiento sobre el funcionamiento de la materia a nivel atómico y molecular. La nanomedicina tiene el potencial de cambiar radicalmente la manera en que se diagnostica y trata el cáncer. Desde la década de 1980, los científicos e ingenieros han desarrollado la capacidad de industrializar tecnologías a esta escala, logrando buenos avances en la implementación de terapias y diagnósticos de cáncer basados en nanoterapia. Hasta la fecha, al menos 12 conjugados de polímero y fármaco han ingresado en la fase I y II de ensayos clínicos y son especialmente útiles para dirigirse a los vasos sanguíneos en los tumores. Cuando dichas estructuras son de tamaño nanométrico, se conocen como nanoacarreadores.

Estos pueden ser:

- Orgánicos; por ejemplo, liposomas, dendrímeros y nanoestructuras (NE) de carbono.
- Inorgánicos, como NE metálicas bioconjugadas, nanocristales fluorescentes o nanopartículas NP de óxidos diversos.

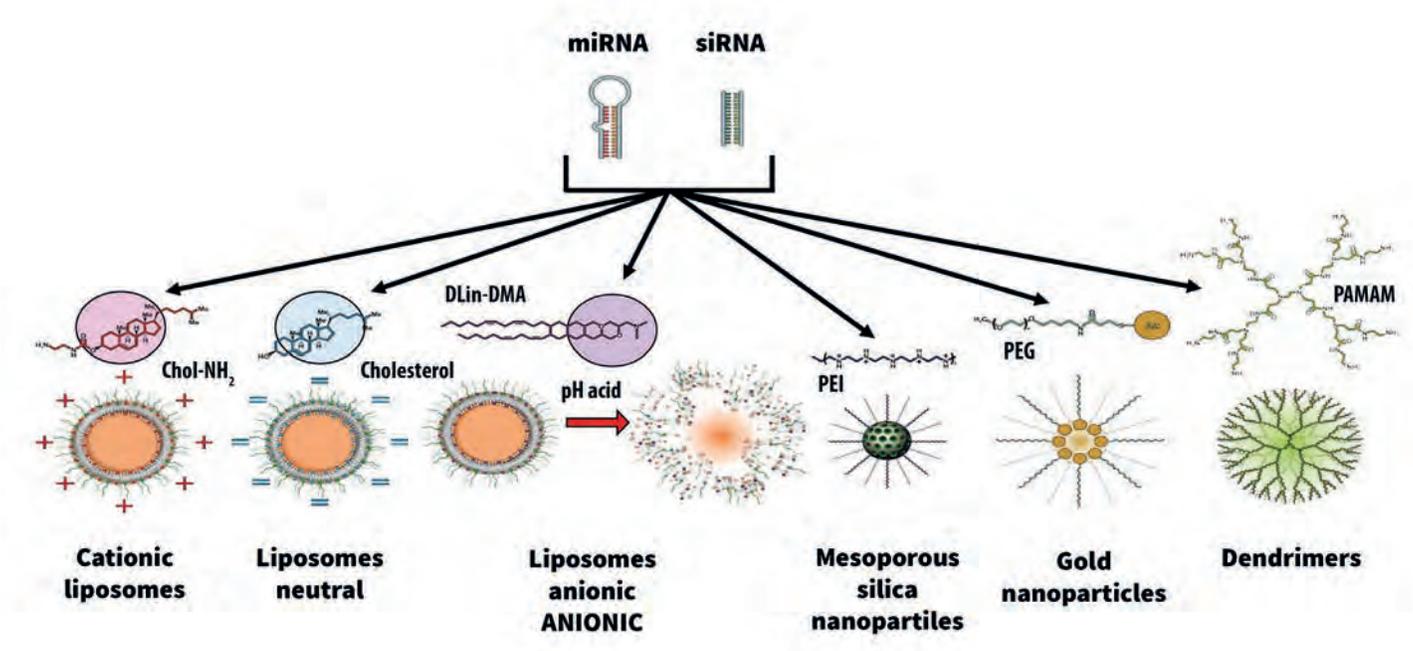


Figura 1.

Representaciones gráficas de los tipos más comunes de nanopartículas desarrolladas por nanotecnología (liposomas, nanopartículas de oro, de sílice mesoporosas y dendrímeros) para la entrega de nanómeros (ARNip o miARN). Tres tipos de liposomas neutros, catiónicos y liposomas aniónicos sensibles al pH, sintetizados con Chol, Chol-NH₂ y DLin-DMA. En el lado derecho se muestran nanopartículas mesoporosas y a base de oro unidas covalentemente o no covalentemente a PEI o PEG.

Abreviaturas: PEI, poli (etilenimina); PEG, polietilenglicol; Col, colesterol; Col-NH₂, N1-colestiloxicarbonil-1,2-diaminoetano; DLin-DMA, dilinoleilmetil-4-dimetilaminobutirato (Silva-Cázares *et al.* 2020)

Estos sistemas nanométricos pueden mejorar la acumulación del fármaco o ácidos nucleicos en el sitio del tumor y reducir su distribución a tejidos sanos (Miao *et al.* 2015).

Las nanoestructuras (NE) pueden mejorar la eficiencia terapéutica y disminuir los efectos secundarios de los medicamentos, ya que permiten dirigir el medicamento a su blanco de manera específica, empleando una menor dosis, según el tipo de enfermedad. Pueden utilizarse como vectores por vía intravenosa en el tratamiento del cáncer (por ejemplo, liposomas); también para visualizar marcadores moleculares de enfermedades y dirigir la liberación de medicamentos con reducción de efectos secundarios. Sin embargo, su integración con la biología, trae como consecuencia el nacimiento de una nueva ciencia llamada "nanobiotecnología" que tiene por campo de estudio dominante

a la nanomedicina, con el objetivo de realizar un diagnóstico o pronóstico molecular más preciso, todo encaminado a la mejora de los procesos diagnósticos y terapéuticos, así como a la creación de nuevos fármacos dirigidos a la medicina personalizada.

A pesar de los avances logrados en las últimas décadas, el cáncer sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. Las principales terapias antitumorales utilizadas en la actualidad son la quimioterapia y la radioterapia, pero ambas presentan numerosas desventajas. Por ello, se necesitan tratamientos más efectivos y selectivos, que permitan reducir los efectos secundarios observados con las terapias antitumorales convencionales o que potencien los efectos tóxicos de las mismas, pero de manera específica contra las células tumorales (Tabera *et al.*, 2016).

Nanotecnología en terapia oncológica con RNA de interferencia



El desarrollo del campo de la nanotecnología y su aplicación en la medicina han generado nuevas alternativas para el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades.



La nanomedicina tiene el potencial de cambiar radicalmente la manera en que se diagnostica y trata el cáncer.



Los sistemas de liberación nanométricos aplicados a la liberación de fármacos y ácidos nucleicos se han convertido en un área de extensa investigación.



Es evidente la necesidad de definir las rutas biológicas alteradas en cáncer que son reguladas por microRNA.



Es previsible que en un futuro cercano el tratamiento del cáncer con micro RNAs y su combinación con las nanoestructuras, contribuirá a la detección temprana de diversas neoplasias, con el fin de proporcionar un tratamiento personalizado a los pacientes.



Los avances recientes en este campo, los marcadores biológicos específicos, tales como proteínas y ácidos nucleicos, unidos a nanopartículas, resultan ser una herramienta más poderosa y rápida para el diagnóstico de la enfermedad. Nuevos estudios (Bosselmann y Williams, 2012; Shah, 2010; Silva-Cázares, Saavedra, Jordan, Nuñez, Cómpean y López (2020); Vázquez, Piña y Salcedo, 2006; Romero *et al.* 2011) han demostrado que estas nanoestructuras pueden ser usadas en una amplia variedad de aplicaciones en el área oncológica, las cuales van desde la detección de apoptosis (muerte celular programada), hasta la imagen por resonancia magnética. Estas nanopartículas también nos permiten observar rutas de señalización celular, así como interacciones célula-célula en los tumores, angiogénesis tumoral (Romero Morelos *et al.*, 2011).

Actualmente, ya existen en el mercado medicamentos encapsulados en liposomas, como la doxorubicina que se usa en el tratamiento del sarcoma de Kaposi (un cáncer que provoca lesiones en la piel) y en el tratamiento de cáncer de mama y de ovario. Particularmente, las nanoestructuras (NE) pueden utilizarse con RNA de interferencia (RNAi) (Duran *et al.* 2016). Los RNA pequeños pertenecen a una estirpe de moléculas recientemente descubiertas. Estas moléculas están compuestas de RNA de doble cadena de 19 a 31 nucleótidos. Tienen dos características principales que las hacen únicas:

- a) No codifican para proteínas
- b) Su acción de interferencia ocurre postranscripcionalmente con el RNAm (RNA mensajero)

Dicha acción de interferencia es el sello que las distingue y por ello se les conoce como RNA de interferencia o RNAi; de éstos, los miRNA y los siRNA han sido los más estudiadas.

Los RNA de interferencia participan en funciones celulares principalmente a través de la modulación de la expresión de los genes (Hanahan *et al.*, 2011). Es evidente la necesidad de definir las rutas biológicas alteradas en cáncer que son reguladas por miRNA. Esto resulta bastante complejo debido a las funciones duales de los mismos miRNA como las previamente descritas. La identificación de las

Las nanoestructuras pueden mejorar la eficiencia terapéutica y disminuir los efectos secundarios de los medicamentos, ya que permiten dirigirlo a su blanco de manera específica, empleando una menor dosis, según el tipo de enfermedad

MACRINA BEATRIZ SILVA CÁZARES

Es egresada del Doctorado Institucional en Ingeniería y Ciencia de Materiales de la UASLP orientado en la línea de Ingeniería Molecular y Materiales Biomoleculares. Actualmente es profesora investigadora en la Coordinación Académica Región Altiplano de la UASLP y es responsable del proyecto Conacyt "Análisis *in silico* para predicción de blancos de micro RNAs en cáncer de mama



redes reguladoras de los miRNA es uno de los retos actuales, pero esto se apoya en la evidencia de que la regulación de la expresión génica es esencial en el estudio del crecimiento, desarrollo y supervivencia de los organismos multicelulares (Vazquez-Ortiz *et al.* 2006).

Debido a estas capacidades se ha pensado en utilizarlos como armas terapéuticas en un número de enfermedades incluyendo al cáncer. Se sabe, que tanto los miRNA, como los siRNA participan en la carcinogénesis, ya sea inhibiendo genes supresores o estimulando oncogenes. También se ha demostrado que la manipulación de los RNAi en líneas celulares y modelos animales pueden revertir el fenotipo maligno y metastásico.

Actualmente, se la considera como una de las estrategias más potentes para el tratamiento de los desórdenes genéticos causados tanto por un único defecto genético como por una combinación de defectos genéticos múltiples.

En un periodo relativamente corto, y a partir de su descubrimiento en modelos animales, la ruta de silenciamiento del RNAi es considerada una poderosa herramienta para la determinación de la función de los genes de mamíferos. Conforme aumente nuestro conocimiento sobre la biología y bioquímica de este mecanismo conservado de regulación génica, mejorará nuestra habilidad para utilizar al RNAi como herramienta experimental. Con el auge de los estudios de RNAi en diferentes modelos animales, en un futuro cercano podrá establecerse la mejor estrategia para utilizar el RNAi en terapia.

Es previsible que en un futuro cercano, el tratamiento del cáncer con RNAs pequeños y su combinación con las nanoestructuras, tenga una amplia aplicación como herramienta de trabajo en medicina, contribuirá en un futuro cercano a la detección temprana de diversas

neoplasias para proporcionar un tratamiento personalizado a los pacientes.

A pesar de que aún existen limitaciones por resolver, la nanomedicina ha demostrado que puede ser un paso decisivo hacia una medicina personalizada más eficaz, especialmente en el campo de la oncología. **UP**

Referencias bibliográficas:

- Bosselmann S. y Williams R. O. (2012). Route-Specific Challenges in the Delivery of Poorly Water-Soluble Drugs. En Williams III R., Watts A., Miller D. (eds) *Formulating Poorly Water Soluble Drugs*. AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series, vol 3. New York: Springer.
- Shah, V. (2010), Environmental impacts of engineered nanoparticles. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 29(11), pp. 2389-2390. doi:10.1002/etc.320
- Silva-Cázares, M. B., Saavedra-Leos, M. Z., Jordan-Alejandre, E., Nuñez-Olvera, S. I., Cómpean-Martínez, I. y López-Camarillo, C. (2020). Lipid-based nanoparticles for the therapeutic delivery of non-coding RNAs in breast cancer (Review). *Oncology Reports*, 44, pp. 2353-2363. <https://doi.org/10.3892/or.2020.7791>
- Vázquez-Ortiz, G., Piña-Sánchez, P. y Salcedo, M. (2006). Grandes alcances de los RNAs pequeños RNA de interferencia y microRNA. *Revista de Investigación Clínica*, 58(4), pp. 335-349. Recuperado de: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762006000400009&lng=es&tlng=es.
- Romero Morales, P., Peralta-Rodríguez, R., Mendoza-Rodríguez, M., ValdiviaFlores, A., Marrero-Rodríguez, D., Paniagua-García, L. *et al.* (2011) La nanotecnología en apoyo a la investigación con cáncer, *Revista Mexicana de Instituto Mexicano del Seguro Social*. 49(6), pp. 621-630.