

# La Nanotecnología y la Terapia Génica



**Razón y Palabra**

Primera revista digital en América  
Latina especializada en tópicos de  
Comunicación

ISSN 1605-4806

# La Nanotecnología y la Terapia Génica

**ADN**, ácido desoxirribonucleico, guarda la información genética y existe una copia de él en el núcleo de casi todas nuestras células

**ARN**, ácido ribonucleico. Son copias de fragmentos del ADN que corresponden a un gen

**Células somáticas**, cualquier tipo de célula del cuerpo excepto las germinales (óvulos y espermatozoides y sus progenitoras)

**Gen**, secuencia de ADN que codifica para algún tipo de ARN (mensajero, ribosomal, de transferencia, etc)

**Genoma**, todo el material genético de una especie

En los últimos años, se han realizado avances científicos importantes en el área biológica como la finalización del Proyecto Genoma Humano en el 2003. El hecho de conocer la secuencia completa del **genoma** humano es semejante a tener todas las páginas del manual para construir un cuerpo humano. Sin embargo, aún no comprendemos cómo leer su contenido y cómo interpretar la forma en que cada una de las partes funciona tanto en la salud como en los momentos en que una enfermedad se manifiesta.<sup>1,2</sup>

Los resultados de este proyecto nos dicen que a pesar de las diferencias que podemos observar en toda la especie humana, el **genoma** de cada persona es similar al de los demás en 99%. Sin embargo, la pequeña fracción restante es muy importante, ya que es la responsable de que seamos únicos, por ejemplo, que tengamos un color de piel y un color de ojos particulares, pero también influye en nuestra predisposición a enfermedades. Esto no significa que las enfermedades que podamos padecer dependan únicamente de nuestra genética, también es muy importante la alimentación, nuestro estilo de vida y los factores ambientales.<sup>3</sup>

## ¿Qué es la terapia génica?

La terapia génica es la transferencia de material genético (**ADN** o **ARN**) a **células somáticas** con un fin terapéutico. La transferencia de genes no debe realizarse en las células reproductivas, ya que estas modificaciones pasarían a las generaciones siguientes. Para obtener un efecto terapéutico se puede seguir alguna de las vías posibles dependiendo de la enfermedad de la que se trate:

i) se puede reemplazar un **gen** “defectuoso”, ya sea porque se encuentre mutado o ausente;

ii) se pueden proteger o fortalecer a las células ante cierto daño, transfiriéndoles un **gen** que produzca este efecto;

iii) se puede provocar la muerte de células dañinas a través de la transferencia de un **gen**, que por ejemplo, induzca la muerte celular programada o apoptosis.<sup>4</sup>

Para decidir si la terapia génica es adecuada para el tratamiento de una enfermedad, primero hay que conocerla. Esto implica haber identificado el **gen** o genes mutados en la misma y comprender la biología de la enfermedad, duración, localización, distribución, etc. También hay que determinar si se cuenta con las herramientas genéticas

## La Nanotecnología y la Terapia Génica

**Citosol**, medio acuoso en el interior de las células en el que se encuentran inmersos los organelos y componentes celulares

**Dalton**, unidad de masa atómica que corresponde a la masa de un átomo de hidrógeno

**kDa**, kilodalton, mil daltones

necesarias, como es disponer de una copia del **gen** normal que está afectado. Finalmente, hay que definir el sistema de transferencia genética adecuado para el tipo de enfermedad, es decir, la forma en que el **gen** reparado puede transportarse e insertarse en el lugar adecuado.

El problema principal que enfrenta la terapia génica es lograr una transferencia genética eficiente. Además se requiere de selectividad, de manera que el **gen** elegido llegue a las células que lo necesitan o células blanco, y no a otras. Esto se puede lograr a través de la transferencia directa, si las células blanco son de fácil acceso como las de la piel. Otra forma de lograr transferir de forma selectiva un **gen** es empleando moléculas que sirvan de reconocimiento celular, por ejemplo, empleando el ligando de un receptor celular como medio de identificación de las células blanco. Sin embargo, aún cuando el sistema de transferencia logre estar en contacto con las células blanco, el camino para el **gen** no ha terminado, ya que aún tiene que llegar al núcleo de las células para poderse expresar. Este no es un proceso simple, el **ADN** tiene que escapar de la degradación y llegar al núcleo, para esto sólo tiene de 60 a 90 minutos (vida media del **ADN** en el **citosol**). También el tamaño de las moléculas es importante, pues el núcleo está rodeado por una membrana que sólo permite el paso libre de moléculas de tamaño menor que 40-50 **kDa**. La carga altamente negativa del **ADN** también dificulta su transporte, por lo cual se utilizan polímeros o iones con carga positiva para neutralizarla.<sup>5</sup>

Otro problema, no menos importante, es la regulación de la expresión del **gen** que se ha transferido. Una vez que el **gen** llegó al núcleo, éste se puede o no integrar apropiadamente a los cromosomas de la célula, y las necesidades pueden ser diferentes en cada caso. Por ejemplo, en una enfermedad degenerativa es probable que se requiera una expresión prolongada<sup>6</sup>; y en otros casos puede ser suficiente con la expresión transitoria del **gen**, como el caso de las células de cáncer. También es importante la regulación de los niveles de expresión, ya que en algunos sistemas se requiere una expresión muy alta (generar muchas copias en un intervalo corto de tiempo) y en otros la expresión debe ser en niveles más cercanos a las condiciones fisiológicas.

Y finalmente, como en cualquier otro tipo de tratamiento, hay que evaluar que la transferencia genética no cause efectos secundarios adversos. Los efectos secundarios pueden deberse a que cuando se introduce una sustancia al cuerpo, ésta puede ser tóxica o existe el riesgo de que ocurra una respuesta inmune contra ella. Por otro lado, si

# La Nanotecnología y la Terapia Génica

**Terapia génica ex vivo**, transferencia de genes *in vitro* a las células del paciente, las cuales después de ser modificadas genéticamente, son reintroducidas al paciente

el cuerpo desarrolla inmunidad contra el sistema de transferencia, las administraciones futuras empleando el mismo vehículo, no serán efectivas.

## **Sistemas virales de transferencia genética**

Como se mencionó anteriormente, transferir material genético no es una tarea sencilla, sin embargo, en la naturaleza ya existen sistemas que cumplen con esa función: los virus. Los virus son partículas que gracias a muchos años de evolución han logrado atravesar las membranas celulares y llegar hasta el núcleo para transferir su material genético y reproducirse. Para aprovechar mejor estas características de los virus, la biología molecular se ha encargado de conocer muchos detalles de la maquinaria genética viral. Debido a ello se conoce: qué parte del **genoma** viral es importante para entrar a la célula, qué parte sirve para armar los virus, cuál es necesaria para que los virus se multipliquen, etc. Gracias a esto se pueden eliminar las partes del virus que le permiten reproducirse y causar enfermedad, y sustituirlas por el **gen** que nos interese transferir. Es por ello, que actualmente los sistemas virales son los más empleados en la terapia génica, pues son altamente eficientes para transferir genes.<sup>7</sup> Dado que los virus no son organismos vivos, podemos considerarlos como nanomáquinas de la naturaleza, de las cuales, la terapia génica modifica algunas piezas para adaptarlas a sus necesidades.

Dentro de los sistemas virales existen muchas opciones para elegir el vehículo de transferencia, por ello es importante conocer tanto sus ventajas y limitaciones, para seleccionar el mejor sistema para la enfermedad que se desee tratar.<sup>6</sup> Dentro de los sistemas virales existen por ejemplo: adenovirus, retrovirus, virus del herpes simplex, lentivirus, adenoasociados, etc. Cada sistema viral tiene características particulares, como son la preferencia para reconocer y transferir su material genético a un tipo de célula en particular, la capacidad de almacenamiento de genes, la facilidad o no para obtener grandes cantidades de partículas virales, etc.<sup>8</sup>

Como todas las terapias novedosas, la terapia génica cuenta con historias de éxito, pero también de fracaso. Un ejemplo exitoso de la terapia génica es el tratamiento de la deficiencia de adenosín desaminasa (ADA), ésta es una enfermedad genética que deja a los pacientes sin defensas ante las infecciones. A través de **terapia génica ex vivo**, se logró modificar genéticamente las células de los pacientes, logrando que expresen niveles suficientes de ADA, lo cual mejoró considerablemente la calidad de vida

## La Nanotecnología y la Terapia Génica

**Terapia génica *in vivo***, transferencia directa de genes al organismo

de los pacientes.<sup>9</sup> Por otro lado, el caso más conocido de fracaso es el de Jesse Gelsinger, un joven que padecía la deficiencia de ornitín transcarbamilasa (OTC), una enfermedad metabólica rara que se controlaba con una dieta baja en proteínas y medicamentos. Al parecer él murió por una fuerte reacción inmune contra los adenovirus que le fueron administrados a través de **terapia génica *in vivo***, a pesar de que la dosis, el tipo de gen y el vehículo habían sido probados previamente en monos.<sup>10</sup> Como se puede observar, los sistemas virales son muy eficientes, pero también en algunos casos han mostrado ser no muy seguros, es por ello que se siguen buscando alternativas, ya sean no virales o bien sistemas mixtos (partes de virus en conjunto con sistemas no virales).

### ***Sistemas no virales de transferencia genética***

Los sistemas de transferencia no virales más empleados hasta la fecha son el **ADN “desnudo”** o complejos de liposomas y **ADN**.<sup>7</sup> Sin embargo como se mencionó anteriormente, éstos no son muy eficientes para transferir genes, ya que a diferencia de los virus, no cuentan con mecanismos específicos para el transporte de ácidos nucleicos. Es por ello que se están desarrollando y utilizando tecnologías nuevas que mejoren la transferencia, como las que derivan de la nanotecnología.

La nanotecnología es uno de los grandes avances del siglo 21, que ha logrado unir distintas áreas de la ciencia como son la física, la química y la biología. La nanotecnología es la ciencia que se involucra en el uso de materiales y máquinas de escala nanométrica (1-100 nm). Un nanómetro es 0.000 000 001 de metro, más o menos 1/80,000 del diámetro de un cabello humano, ó 10 veces el diámetro de un átomo de hidrógeno.<sup>11</sup> La nanobiotecnología es el resultado de la unificación de la biotecnología y la nanotecnología, este híbrido tiene un potencial asombrosamente amplio, como es la construcción de máquinas de escala atómica o molecular que imiten o incorporen sistemas biológicos. Algunas de las aplicaciones posibles que han cobrado gran importancia son la transferencia de fármacos y la terapia génica.

Una ventaja, muy importante, del uso de la nanotecnología respecto a los vectores virales para la terapia génica, es un aumento en la seguridad, al disminuir los riesgos de transmisión de enfermedades o de respuestas inadecuadas del paciente. En contraste, respecto a los otros problemas que enfrenta la terapia génica, como es la eficiencia en la

## La Nanotecnología y la Terapia Génica

**Endosoma**, organelo celular delimitado por membrana, que transporta material que se acaba de incorporar por endocitosis

**Profármaco**, molécula que no es dañina al sistema al que se suministra, y se transforma en un fármaco o molécula activa cuando el sistema en cuestión lo metaboliza

**Terapia génica activada por profármacos**, cuando el proceso de metabolización del profármaco se efectúa por el gen transferido

transferencia, aún no se ha logrado superar a los vectores virales. Sin embargo, se han obtenido resultados favorables como es el duplicar el tiempo de supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón avanzado en un protocolo clínico empleando una nanopartícula lipídica como sistema de transferencia del **gen FUS1**.<sup>12</sup>

Otro tipo de partículas que se están utilizando para la transferencia de genes, son los polímeros de ácido D,L-láctido-co-glicólido (PLGA), que no cuentan con la maquinaria viral de transporte intracelular, sin embargo, han demostrado poder escapar de los **endosomas** hacia el **citósol**. Para este tipo de nanopartículas se tiene todavía una eficiencia moderada en la transferencia ya que una fracción de ellas es expulsada de las células, pero sin liberar los genes que transportan. Este mismo tipo de partículas han logrado una expresión moderada y pero por tiempos más prolongados comparados con los sistemas basados en lípidos, en los que se logra una expresión más alta, pero con menor duración. Muchos de los problemas mencionados se pueden resolver conociendo mejor las interacciones fisicoquímicas que ocurren entre los sistemas de transferencia y las superficies celulares, así como con los mecanismos de transporte intracelular.<sup>5</sup>

Una ventaja adicional que ofrecen los sistemas nanotecnológicos a la terapia génica es la posibilidad de producir partículas multifuncionales. Éstas podrían emplearse, por ejemplo, en la **terapia génica activada por profármacos**. Actualmente, este tipo de terapia se emplea principalmente para el tratamiento de cáncer, y hasta el momento, se ha caracterizado por la transferencia independiente del gen y del **profármaco**. Empleando nanotecnología se puede vincular al sistema de transferencia de genes con el sistema de transferencia de **profármacos** en una misma nanopartícula. De esta manera se optimizarían los sistemas de **terapia génica activada por profármacos**. Algunas ventajas de estos sistemas multifuncionales son la disminución de los efectos secundarios que se obtienen por las transferencias independientes, lo que conlleva al empleo de una dosis menor del **profármaco**, y con ello la reducción de sus efectos tóxicos, y la seguridad de que la molécula activa sea generada únicamente en el lugar que es requerida. El cáncer a su vez es un padecimiento particularmente interesante para el empleo de sistemas nanotecnológicos multifuncionales<sup>13</sup>, ya que la vasculatura del tejido tumoral es más permeable que la observada en tejido sano, lo que facilitaría el transporte de nanopartículas más complejas.<sup>14</sup>

# La Nanotecnología y la Terapia Génica

## ***Sistemas mixtos de transferencia genética***

Finalmente, existe una tercera estrategia para superar los problemas que existen en los sistemas virales y los no virales, y esto se consigue con el desarrollo de híbridos. Estos sistemas aprovechan las ventajas que existen en ambos mundos, la eficiencia en la transferencia de genes que poseen los virus y la incorporación de nanoestructuras con características fisicoquímicas nuevas. Un ejemplo de esto es el desarrollo de adenovirus “decorados” con nanopartículas de oro. Las partículas de oro pueden ser irradiadas con un láser infrarrojo lo cual causa hipertermia, y a su vez induce la muerte de las células que se encuentren cercanas. Así los virus no sólo se utilizan para transportar genes, si no también nanopartículas.<sup>15</sup> Este es un ejemplo de la infinidad de combinaciones que se pueden hacer con la gran variedad de sistemas virales disponibles y la gran cantidad de nanomateriales existentes, además de aquellos que estén por surgir en ambos campos.

## ***Conclusiones***

En los últimos años, la terapia génica ha cobrado un gran auge, auspiciado por la terminación del proyecto **genoma** humano, que nos brinda el mapa genético de la especie, a la vez que nos facilita la identificación de sus enfermedades genéticas. Los sistemas virales han sido una herramienta valiosa para la terapia génica, sin embargo, no son la herramienta perfecta ya que pueden tener efectos secundarios serios, como el desencadenar respuestas inmunológicas fuertes. Los sistemas de transferencia no virales son poco eficientes hasta ahora, pero con el desarrollo de nuevos materiales y nanomáquinas es posible que esto cambie, e incluso mejorar la selectividad tal vez hasta llegar a la especificidad. En consecuencia, el camino más promisorio es la formación de híbridos que aprovechen las características tanto de los sistemas virales como de los que nos puede proveer la nanotecnología, disciplina que ha logrado pasar de la ciencia ficción a la realidad en menos de una generación.

## ***Referencias***

<sup>1</sup><http://www.nih.gov/about/researchresultsforthepublic/HumanGenomeProject.pdf>

<sup>2</sup>[http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human\\_Genome/home.shtml](http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/home.shtml)

<sup>3</sup><http://www.genome.gov/Pages/Education/AllAbouttheHumanGenomeProject/GuidetoYourGenome07.pdf>

## La Nanotecnología y la Terapia Génica

- <sup>4</sup> Arregui L. (2006). "Aplicaciones de la Biología Molecular" en *La Tecnología y la Ciencia desde el Cinvestav*. Ed. Flores A. México: Editorial CINVESTAV. 235-270.
- <sup>5</sup> Labhasetwar, V. (2005) "Nanotechnology for drug and gene therapy: the importance of understanding molecular mechanisms of delivery" en *Current Opinion in Biotechnology*. 16 (6): 674-880. <<http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2005.10.009>>
- <sup>6</sup> Arregui L and Segovia J. (2004). "Molecular Strategies for the Treatment of Huntington's Disease" en *Current Pharmacogenomics*, 2 (3): 299-311.
- <sup>7</sup> <http://www.wiley.co.uk/genetherapy/clinical/>
- <sup>8</sup> <http://learn.genetics.utah.edu/content/tech/genetherapy/>
- <sup>9</sup> <http://history.nih.gov/exhibits/genetics/sect4.htm>
- <sup>10</sup> <http://www.nytimes.com/library/magazine/home/19991128mag-stolberg.html>
- <sup>11</sup> Ernest H and Shetty R. (2005) "Impact on Nanotechnology on Biomedical Sciences: Review of Current Concepts on Convergence of Nanotechnology with Biology" en *AZojono Journal of Nanotechnology Online* 1: 1-14. <<http://dx.doi.org/10.2240/azojono0101>>
- <sup>12</sup> <http://www.mdanderson.org/departments/newsroom/display.cfm?id=F6B07F50-921F-42AD-8752F014A8ABC60&method=displayFull&pn=00c8a30f-c468-11d4-80fb00508b603a14>
- <sup>13</sup> <http://nano.cancer.gov/>
- <sup>14</sup> Sinha, R., et al. (2006) "Nanotechnology in cancer therapeutics: bioconjugated nanoparticles for drug delivery" en *Molecular Cancer Therapeutics* 5 (8): 1909-1917. <<http://mct.aacrjournals.org/cgi/content/abstract/5/8/1909>>
- <sup>15</sup> Everts, M., et al. (2006) "Covalently linked Au nanoparticles to a viral vector: potential for combined photothermal and gene cancer therapy" en *NANO Letters* 6 (4): 587-591. <<http://dx.doi.org/10.1021/nl0500555>>