

# RNA terapéutico

Lourdes Ruiz Desviat

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa UAM-CSIC.

Departamento de Biología Molecular,

Universidad Autónoma de Madrid, CIBERER, IdiPaz

Indudablemente, el término RNA ha pasado a ser de dominio público en estos tiempos de pandemia, muchas personas son conscientes de que les han inyectado RNA como vacuna para el SARS-COV2. Sin embargo, incluso en el mundo científico, todas las posibilidades de uso del RNA como molécula terapéutica han sido en general desconocidas hasta hace poco, posiblemente por estar dirigidas mayoritariamente al tratamiento de enfermedades raras, aquellas con una incidencia menor de 1:2000 habitantes, según la definición de la UE.

Actualmente, el RNA ya no es considerado ese producto intermedio entre la transcripción y la traducción, sino como moléculas que pueden desarrollarse como fármacos potentes y eficaces para suprimir, activar, modular la expresión de cualquier gen resultando en procesos celulares específicos. Tradicionalmente, los fármacos (anticuerpos y pequeñas moléculas) se han diseñado para interactuar con proteínas, y su desarrollo y aplicación han permitido grandes avances en el tratamiento de muchas enfermedades. Sin embargo, el número de proteínas diana potenciales es limitado, y muchos de estos fármacos presentan efectos secundarios debido a interacciones indeseadas. La ventaja del RNA como molécula terapéutica radica en que su síntesis química es extremadamente coste-efectiva, el diseño es fácil y generalmente preciso, dependiendo de la diana y de la aplicación (RNA interferencia-siRNA, microRNA, oligonucleótidos antisentido-AONs, aptámeros...), su alta especificidad y ausencia demostrada de efectos secundarios relevantes. Las modificaciones químicas que se introducen en el esqueleto azúcar-fosfato y en las bases nucleosídicas evitan la degradación por



nucleasas y la toxicidad, y mejoran la captación celular, limitaciones intrínsecas de la molécula en las etapas iniciales del desarrollo de las terapias basadas en el RNA. Hoy en día, el principal reto consiste en la vehiculización correcta del fármaco al órgano/tejido/célula diana, aunque en el caso de algunos órganos, como hígado, cerebro o el ojo, este problema ha sido resuelto satisfactoriamente.

A mediados de este año, había 431 programas de desarrollo de terapias RNA en el mundo, un 63% en el estadio preclínico, 32% en fase I o II de ensayos clínicos, 3% en fase III y 5 fármacos a la espera de la decisión de las agencias reguladoras. Oncología destaca como la enfermedad diana más frecuente, seguida de neurología, cardiología, enfermedades metabólicas, enfermedades infecciosas, enfermedades musculoesqueléticas y oftalmología. El capital de mercado de compañías basadas en el desarrollo de AONs ha aumentado un 94,5% en los últimos cinco años. Actualmente, el fármaco más exitoso comercialmente es *Nusinersen*, un AON con administración intratecal para el tratamiento de la atrofia muscular espinal, con ventas que superan los 4,5 billones de dólares en 2019. Otros fármacos desarrollados con éxito son *Patisiran*, un siRNA para el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina y *Eteplirsén*, un AON para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne.

Pero, datos de mercado aparte, lo más importante del RNA terapéutico radica en haber abierto la posibilidad de tratar enfermedades graves, muchas de ellas de alta morbilidad y mortalidad para las que no existía



cura o tratamiento eficaz. Mención especial se merecen las estrategias terapéuticas  $n=1$ , fármacos RNA diseñados y desarrollados para solo uno o para muy pocos pacientes, un ejemplo extremo de medicina personalizada, de los que ya se han aprobado varios por la FDA, estrategias que se están extendiendo en el entorno académico en colaboración con la industria. Y qué decir de las vacunas de RNA para la Covid-19, cuyo éxito en cuanto a la rapidez de su desarrollo y su efectividad ha disparado la investigación en vacunas tipo RNA para otras enfermedades infecciosas (malaria, infección por VIH, virus Zika...), así como para determinados tipos de tumores. Actualmente, hay 60 vacunas de tipo RNA en ensayos clínicos.

Agradezco a Antonio Vicente Ferrer, editor de la revista *SEBBM*, que haya seleccionado un tema tan actual para este dossier, y a los autores que han colaborado en el mismo, ilustrando con su visión experta las aplicaciones del RNA terapéutico y la importancia de la colaboración internacional en el avance de las mismas. El primer artículo, de Ariadna Bargiela y Rubén Artero, del Instituto de Biotecnología y Biomedicina de la Universidad de Valencia, describe las distintas estrategias para silenciar o para aumentar la expresión de genes, citando las compañías que, actualmente,

están trabajando en su desarrollo, incluida la empresa *spin-off* de la Universidad de Valencia ARTHEx Biotech en la que están implicados, enfocada al uso de antagomiRs para enfermedades neuromusculares como la distrofia miotónica tipo 1. El segundo artículo, de Irene Vázquez-Domínguez y Alejandro Garanto, del Radboud University Medical Center, Nijmegen (Países Bajos), trata sobre el uso de AONs para las distrofias de retina, una de las aplicaciones que más éxito están teniendo con ensayos ya en fase clínica para la amaurosis congénita de Leber o la retinitis pigmentaria. Finalmente, Andrea López y Virginia Arechavala-Gomez, del Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia, y esta última coordinadora de la Acción COST (*European Cooperation in Science and Technology*) CA17103-DARTER, enfocada a mejorar la distribución de los RNA terapéuticos, describen la importancia de esta red, que engloba a investigadores expertos en enfermedades específicas, en química de los AONs, en agentes de vehiculización de fármacos, así como clínicos, miembros de la industria farmacéutica y pacientes. Gracias a la puesta en común de protocolos y resultados, incluyendo los “negativos” que evitan duplicar esfuerzos, y a la formación de investigadores, se avanza en el conocimiento y en la aplicación clínica del RNA terapéutico. ■