# ENCAPSULACIÓN DE **OLIGONUCLEÓTIDOS**

*Las terapias basadas en oligonucleótidos suponen una potente alternativa respecto a los tratamientos farmacológicos convencionales basados en proteínas u otras pequeñas moléculas de diferente naturaleza.*

**Rebeca Alonso Bartolomé**, CSO en Nanovex Biotech
**Sandra Freitas Rodríguez**, R&D specialist en Nanovex Biotech

**Tras demostrar su gran potencial al ser capaces de dar respuesta científica y clínica a una situación tan excepcional** como ha sido una pandemia global, el interés sobre este tipo de terapias por parte de la academia y la industria ha crecido significativamente. Esta categoría emergente de medicamentos ofrece un nuevo abanico de posibilidades en cuanto al tipo de intervenciones terapéuticas a aplicar, ya que son capaces de modificar la expresión génica a multitud de niveles. Así, en los últimos años se han desarrollado herramientas que permiten controlar rutas moleculares utilizando diferentes enfoques, pudiendo modular la expresión de forma transitoria de diferentes genes utilizando ARN mensajero, inhibir la expresión de transcritos a través de ARNs de silenciamiento (siRNAs) o microRNAs, modular la acción de ARNs no codificantes implicados en la regulación transcripcional y epigenética, o bien permitiendo editar el material genético con el objetivo de eliminar mutaciones implicadas en la etiología de una enfermedad.

Debido a la gran versatilidad que presentan las terapias basadas en oligonucleótidos en referencia a sus dianas moleculares, se prevé que su presencia en el mercado aumente en los próximos años. De hecho, los avances más recientes en las terapias basadas en ARN han llevado a la aprobación por parte de la Comisión Europea (CE) de la primera terapia basada en ARN de interferencia en Europa, conocido como Onpattro (patisiran), indicada para el tratamiento de la amiloidosis hereditaria mediada por transtiretina (AhTTR).

Otra de las características de gran interés sobre este tipo de aproximaciones es la capacidad que tienen para adaptarse a las demandas clínicas, mostrando el potencial para dar respuesta a enfermedades con extrema heterogeneidad como el cáncer o patologías con la capacidad de cambiar y evolucionar de forma rápida, como podría ser el caso de las infecciones virales pandémicas.

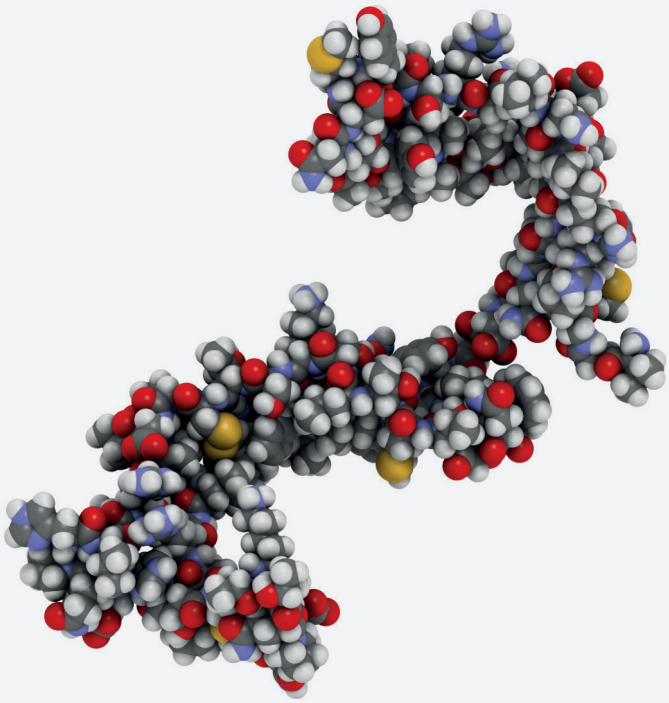
Por tanto, teniendo entonces en cuenta la gran versatilidad de este tipo de terapias y la relativa rapidez con la que estas se pueden diseñar y adaptar a las necesidades imperantes, es posible que la incorporación de este tipo de estrategias terapéuticas pueda modificar el esquema de atención y tratamiento al paciente de muchas enfermedades, sobre todo de aquellas que son consideradas hoy en día como huérfanas en cuento a sus posibilidades de tratamiento.

Al igual que ocurre con la línea de evolución temporal de otras aproximaciones terapéuticas revolucionarias, el crecimiento hiperbólico inicial es seguido de un periodo de ralentización en el cual se invierten esfuerzos en mejorar la tecnología inicial con el fin de adaptarla a las necesidades y eliminar posibles efectos adversos. En este sentido, una de las principales barreras que existen actualmente para trasladar a la práctica clínica las terapias basadas en oligonucleótidos es la necesidad de proteger este tipo de moléculas de agentes de degradación externos y de potenciar su eficacia y especificidad al dirigirlos principalmente a los tejidos sobre los que deben ejercer su función.

Son varias las características fisicoquímicas de este tipo de moléculas las que dictan la necesidad de algún tipo de plataforma que facilite su entrada y liberación en el interior de las células, destacando de entre todas ellas su tamaño y carga negativa, su susceptibilidad a ser degradadas por ARNasas, su rápida eliminación por las vías excretoras, su potencial inmunogénico o su ineficiencia para escapar de las vesículas endolisosomales tras ser incorporadas en el interior celular. Además, existen otra serie de impedimentos evolutivos que dificultan la entrada

de estas moléculas al espacio citoplasmático, entre los que destacan la barrera lipídica formada por la membrana plasmática de las células y la presencia de varios de los receptores encargados de reconocer secuencias de este tipo de moléculas y desencadenar una serie de respuestas defensivas.

Por lo tanto, para aprovechar el potencial terapéutico de los tratamientos basados en oligonucleótidos es necesario desarrollar herramientas tecnológicas que vehiculicen este tipo de moléculas para evitar su degradación y les permitan alcanzar el tejido diana y evitar posibles efectos secundarios.



Actualmente existen diferentes alternativas tecnológicas que permiten la vehiculización y liberación de oligonucleótidos en el interior celular. De entre todas estas estrategias, los vectores no virales, basados principalmente en componentes lipídicos, destacan por su biocompatibilidad, alta capacidad de encapsulación y protección del cargo, y su potencial para adaptar sus características fisicoquímicas a las de las células a las que deben de ser dirigidas.

De entre los vectores lipídicos frecuentemente utilizados, los liposomas han sido la alternativa más utilizada para aumentar la solubilidad de diferentes ingredientes farmacéuticos activos (APIs), aumentar su estabilidad, su vida media en circulación o su biodistribución. Así, generalmente los fármacos que más se benefician de la utilización de este tipo de estrategias son aquellos más lábiles y que son fácilmente degradados frente a factores externos, como es el caso de los oligonucleótidos.

Sin embargo, durante los últimos años, las nanopartículas lipídicas se han establecido como uno de los sistemas de vehiculización más eficientes para la administración de pequeñas moléculas, fármacos basados en ARN de interferencia o incluso de ARN mensajero modificado. De forma simplificada podríamos decir que las nanopartículas lipídicas son vesículas esféricas en cuya composición se utilizan, entre otros componentes, lípidos ionizables. Este tipo de lípido se caracteriza por presentar carga positiva a pH ácidos, permitiéndole por tanto interaccionar con las cargas negativas de esqueleto de fosfato de los oligonucleótidos formando complejos con el mismo. No obstante, este tipo de lípidos pierde esta carga a pH fisiológico, reduciendo por tanto los posibles efectos tóxicos que generalmente se relacionan con la utilización de otro tipo de vectores lipídicos cargados positivamente.

Asimismo, otra de las características que determinan la gran versatilidad de las nanopartículas lipídicas como sistemas de vehiculización es su capacidad para adaptarse su farmacocinética, biodistribución o capacidad de carga como vectores en función de sus características fisicoquímica, siendo los principales factores a modificar en este sentido su composición, carga superficial y tamaño.

En conclusión, las terapias basadas en oligonucleótidos ofrecen dos ventajas principales sobre las terapias tradicionales. En primer lugar, diversifican las estrategias terapéuticas que se pueden incorporar a la clínica al permitir modular la expresión genética de forma específica, pudiendo inhibir o promover diferentes rutas moleculares implicadas en la etiología de diferentes enfermedades. Y, en segundo lugar, a diferencia de las estrategias convencionales, las terapias basadas en oligonucleótidos son capaces de adaptarse de forma más rápida y eficiente al ritmo al que avanzan enfermedades con un gran impacto en nuestra sociedad, como es el cáncer. Estos atributos sitúan a las terapias basadas en oligonucleótidos en el punto de mira para el desarrollo de la medicina del futuro, siendo necesario integrar en este tipo de estrategias la utilización de sistemas de liberación para potenciar la eficacia y especificidad de estas estrategias ◉