EL PAPEL DEL ADN PLASMÍDICO EN LA INDUSTRIA BIOTECNOLÓGICA

Cuando el ADN plasmídico fue descubierto ni siquiera se conocía su función. Hoy en día su importancia va más allá de la evolución microbiana, ya que desempeña un papel fundamental en la producción de vacunas, terapias génicas y terapias celulares.

PATRICIA DE LA MADRID,
Business Development & Marketing Manager en 53Biologics.

¿Qué es el ADN plasmídico?

Un plásmido es un pequeño elemento genético muy especial. Consiste en un ADN circular de doble hebra presente en numerosas especies bacterianas capaz de autorreplicarse de manera independiente al ADN cromosómico. Esta capacidad, ya le otorga la categoría de "especial" pero aún hay más. A menudo, los genes que se encuentran en los plásmidos codifican para proteínas necesarias para la supervivencia bacteriana o bien poseen genes que suponen ventajas genéticas. Ejemplo de ello, son los genes de resistencia antibióticos, que posibilitan la rápida adaptación de las bacterias a condiciones que limitan su crecimiento. Pero los plásmidos no sólo permiten la adaptación mediante el suministro de nuevas funciones, sino también a través de la variación de su número de copias. Esto puede conducir a una gran expresión génica y a una elevada tasa de mutaciones, que pueden ser de utilidad para la bacteria. Pero ¿por qué los plásmidos son tan utilizados hoy en día?

Del descubrimiento a la aplicación biotecnológica

Aunque el ADN plasmídico se aisló por primera vez en 1967, en los años 40 ya se conocía su existencia. Su función en aquellos momentos era desconocida para los científicos, pero eso no fue un impedimento para designarle un nombre. La primera definición de ADN plasmídico contaba únicamente con cuatro palabras: "cualquier elemento hereditario extracromosómico" y fue acuñado por Joshua Lederberg en el año 1952. No es de extrañar que está primera definición no se conserve, y es que, aunque fuera un buen intento, hoy en día sabemos que algunos plásmidos se integran temporalmente en el ADN cromosómico.

Unos cuantos años más tarde, el descubrimiento de la estructura del ADN por parte Rosalind Franklin supuso un empujón para el ADN plasmídico y su futura aplicación biotecnológica. Al conocer la estructura, se tardaron pocos años en averiguar la función. Cuando se comprendió que el ADN era el portador de la información genética, quedó claro que los plásmidos podían utilizarse para la transmisión de genes. Este descubrimiento llevó a la conclusión de que los plásmidos habían sido fundamentales para la evolución bacteriana, y que nosotros también podíamos darles un uso. Una vez se consiguió aislarlos, se comenzaron a utilizar como herramientas de ingeniería genética. No podía ser de otra forma, ya que eran estables y fáciles de modificar genéticamente, pudiendo insertar en ellos genes de otras especies. En este momento, se habría una gran ventana de posibilidades.

Una de las primeras aplicaciones biotecnológicas que tuvieron los plásmidos se logró en la década de 1970. Se consiguió producir insulina humana en *Escherichia coli* gracias al uso de un plásmido como vector de expresión. Así comenzó la era del ADN recombinante. A medida que los años pasaban, los avances en técnicas de vectores de expresión y transfección iban aumentado y en consecuencia también lo hacían sus aplicaciones.

Las aplicaciones del ADN plasmídico

En 1991, se empezó a explorar el uso del ADN plasmídico para terapias génicas. Esta aplicación se fundamenta en la administración de plásmidos que codifican para una proteína terapéutica. Para expresar la proteína, primero se realiza una administración *in vivo* y seguidamente se produce la transfección a las células objetivo. Los plásmidos funcionan como un sistema de transporte para el gen,

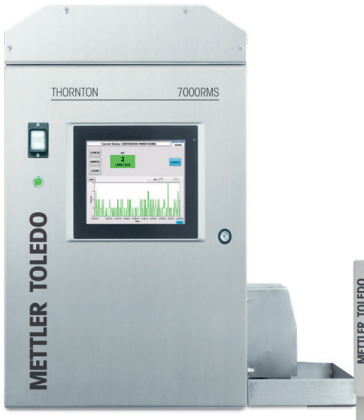
Asesórese por expertos para el cumplimiento de las normativas de aguas farmacéuticas

Obtenga una solución completa para que sus sistemas de aguas farmacéuticas cumplan con las normativas:

- **Integridad de datos multiparámetro** para los cuatro parámetros clave: Bioburden, Conductividad, TOC y Ozono
- **Experiencia en regulaciones** para cumplimiento de aguas farmacéuticas
- **Registro de datos para auditorías** con el software RecordLOC™

Descárguese la Guía de Aguas Farmacéuticas:

▶ **www.mt.com/PW-guide**



Analizador de carga biológica de agua en línea 7000RMS

Analizador de TOC en línea

METTLER TOLEDO

resultando en la producción in situ de la proteína terapéutica. En comparación con el uso de virus, los plásmidos resultan una mejor alternativa porque presentan un bajo riesgo de oncogénesis e inmunogenicidad. También son más estables y fáciles de producir en grandes cantidades. Quizás, el mayor inconveniente que tiene el ADN plasmídico sea su baja eficacia en estudios in vivo. Acercando estas dos alternativas, los virus y los plásmidos, se consigue la técnica que hoy en día se utiliza en la mayoría de las terapias génicas: administración de vectores virales.

En plena década de los 90, cuando la investigación en terapias génicas estaba comenzando, seguro que ninguno de los investigadores se imaginó que los plásmidos también tendrían una aplicación en el mundo virtual, en el metaverso que tan de moda está. Resulta que en el videojuego "Bioshock" los jugadores pueden adquirir nuevas habilidades al inyectarse plásmidos en su cuerpo. El videojuego también hace referencia a la recombinación genética como una manera de conseguir modificar la propia estructura genética. Aunque sea una aplicación anecdótica, es una manera eficaz de que los más pequeños de la casa comprendan el funcionamiento de los plásmidos y merece ser mencionada.

La estabilidad y la fácil edición genética que presentan los plásmidos es lo que ha conseguido que triunfen en la industria biotecnológica.

Por otro lado, la capacidad del ADN plasmídico para estimular nuestro sistema inmune es perfecta para el desarrollo de vacunas. Resulta que, al percibir la entrada de material genético extraño, nuestro cuerpo activa la inmunidad celular (células B y T) y en algunos casos también se puede activar nuestra respuesta humoral (anticuerpos). Esta estimulación de la respuesta inmunitaria es una de las principales ventajas que ofrecen las vacunas de ADN sobre las vacunas tradicionales. También eliminan la necesidad de inyectar agentes infecciosos, son más estables a diferentes temperaturas, por lo que son más fáciles de almacenar y transportar y pueden fabricarse a gran escala y relativamente a bajo coste. Todas estas ventajas han posibilitado que en la actualidad se estén desarrollando vacunas de ADN para diversas enfermedades, incluidos varios tipos de cáncer y enfermedades neurológicas.

Otra aplicación en auge es el uso de plásmidos para la producción de casi cualquier cosa. La síntesis de vectores de expresión es más fácil que nunca y se pueden diseñar para la producción de anticuerpos, de partículas virales o incluso elementos de CRISPR/Cas. Además, se puede realizar una optimización de codones para conseguir una mejor producción. Sin embargo, también existen inconvenientes. Si bien la respuesta inmune que desencadena es un efecto positivo para algunas de sus aplicaciones no lo es para todas. Tampoco hay que olvidar que es una herramienta en desarrollo y que aún existen desafíos logísticos en la producción de ADN plasmídico para aplicaciones clínicas.

La demanda aumenta, ¿será posible hacerle frente?

Es evidente que la estabilidad y la fácil edición genética que presentan los plásmidos es lo que ha conseguido que triunfen en la industria biotecnológica. Son herramientas fundamentales para el desarrollo de fármacos biológicos y terapias génicas. De hecho, muchas terapias de ADN plasmídico están avanzando rápidamente en su desarrollo clínico y se espera que salgan al mercado en muy poco tiempo. Por otro lado, la investigación en vacunas de ADN, así como en terapias celulares personalizadas, aumentarán aún más la demanda de ADN plasmídico. Como resultado de estos avances, la capacidad de fabricación de plásmidos tendrá que aumentar exponencialmente. Una demanda tan elevada no podrá ser satisfecha por una única empresa. Será necesario todo un ecosistema empresarial. Este entramado deberá estar formado no solo por empresas productoras, sino también por empresas especializadas en la fabricación de maquinaria específica para la producción de ADN plasmídico. Esta creciente demanda está más presente que nunca y la industria biotecnológica tendrá que estar preparada.

EXPOQUIMIA

Encuentro Internacional
de la Química

Fira Barcelona

30 MAYO - 2 JUNIO 2023
RECINTO GRAN VIA

www.expoquimia.com
#EXPOQUIMIA2023

Connecting

industry, society & sustainability

Expoquimia es el lugar donde exponer, conocer y compartir las soluciones y los proyectos que el sector químico industrial ya está aplicando para resolver los grandes retos de futuro. Es el momento de establecer nuevas conexiones y adoptar soluciones innovadoras para generar el cambio necesario en las industrias, las personas y el planeta.

Participa en Expoquimia 2023 y conecta con el cambio.