



La acústica para terapias con ácidos nucleicos

Enrique Gerardo González Arango, Luz María López Marín y
Achim Max Loske Mehling



La relación entre la física y la medicina ha resultado en un binomio indisoluble. Dicen que todo comenzó cuando, hace más de dos siglos, Luigi Galvani y Giovanni Aldini descubrieron que la fuerza involucrada en el movimiento de un anca de la rana correspondía a un impulso eléctrico; más aún, que dicho movimiento podía reproducirse aplicando una corriente eléctrica sobre la médula espinal del animal descebrado. La medicina actual sería impensable sin las herramientas brindadas por las ciencias físicas y una de las áreas que mejor atestiguan este hecho es la medicina genómica: sin la información estructural de la cristalografía de rayos X, simplemente no estaríamos frente a los avances en ingeniería genética derivados de la descripción de la doble hélice que forma el ADN. Igualmente, la rapidez con la que actualmente se obtiene la secuencia de un organismo ha sido posible gracias a la introducción de microsensores ópticos o conductimétricos

en los secuenciadores más modernos.

Existen en el mundo miles de padecimientos que afectan al ser humano cuyos orígenes se encuentran en nuestro código genético. En la última década, los estudios del genoma humano han permitido no solamente caracterizar genes asociados con las llamadas *enfermedades mendelianas* (debidas a la mutación de un solo gen), sino también ADN relacionado con enfermedades complejas, las cuales son ocasionadas por defectos en la expresión de múltiples genes. Gracias a las técnicas de secuenciación masiva, aplicadas a poblaciones amplias, con el auxilio de la bioinformática la medicina genómica tiene el potencial de identificar secuencias de ADN relacionadas con cáncer, enfermedades neurodegenerativas, cardiovasculares, e inclusive, patologías causadas por factores ambientales. La identificación de secuencias conectadas con un padeci-

miento abre múltiples puertas para el control de enfermedades y una de ellas es el uso del material genético como fármaco, a lo cual se denomina *terapia génica*.

La idea básica de la terapia génica es la inserción de material genético en un grupo de células o tejido, a fin de modificar la producción de moléculas en esas células y así corregir deficiencias o alteraciones metabólicas que se asocian con alguna patología. El mejor ejemplo de cómo una célula es capaz de producir moléculas codificadas por material genético exógeno es la propagación de virus durante una infección. Los virus son nanoestructuras formadas por proteínas perfectamente organizadas (Figura 1), que encapsulan material genético. Al interactuar con la superficie celular, un virus inserta su material genético y, sirviéndose de la célula como una maquinaria, reproduce fielmente su información para poder propagarse. Esta capacidad que tienen los virus para insertar

su material genético puede ser explotada en la terapia génica.

Desde su introducción en los años ochenta, la terapia génica ha salvado numerosas vidas. Se lleva a cabo en células somáticas, que corresponden a todos los tipos de células de un individuo, excepto los espermatozoides, los óvulos y sus precursores (células germinales). Las modificaciones genéticas de las células somáticas afectan exclusivamente al paciente tratado. Por el contrario, la modificación de las células germinales afectaría a todos los descendientes del paciente en tratamiento. Sin embargo, el uso de partículas virales conlleva importantes dificultades. Algunos virus son degradados por nuestro sistema de defensa con una facilidad que limita su utilidad y podría acarrear problemas inmunes severos. Otros virus, por su parte, aún manipulados para eliminar sus genes de virulencia, suelen contener fragmentos genéticos capaces de integrarse al genoma humano, causando mutaciones letales. Así, a pesar del enorme potencial que tiene la terapia génica, su uso ha sido restringido únicamente a individuos desahuciados.

Una alternativa interesante frente al uso de virus es la aplicación de un estímulo físi-

co que permita la formación de poros en la membrana de una célula. Normalmente, las células se encuentran delimitadas por una membrana que impide el paso libre de sustancias a su interior (y por lo tanto, de material genético). Sin embargo, aprovechando ciertos fenómenos físicos, es posible la permeabilización pasajera de dicha membrana.

En los laboratorios de Nanobio-óptica y de Ondas de Choque del CFATA trabajamos para explorar el uso de las ondas de choque como un medio para insertar material genético al interior de la célula. Estas ondas consisten en la transmisión, en forma de frentes de presión, de una gran cantidad de energía liberada en un espacio reducido y en un tiempo sumamente corto. En el laboratorio, el M. en C. Francisco Fernández ha construido generadores de ondas de choque que utilizan cientos de cristales piezoeléctricos o descargas eléctricas en agua y concentran la energía en un volumen pequeño mediante reflectores o lentes (Figura 2). Quizá una de las primeras documentaciones de los efectos de este fenómeno sobre tejidos biológicos corresponde a los estudios de Newton Harvey y Howard McMillen, investigadores que, poco después

de la Segunda Guerra Mundial, buscaban una explicación a las heridas ocasionadas por bombas detonadas dentro del mar en naufragos que se encontraban alejados del sitio de la explosión. Actualmente se sabe que el paso de una onda de choque por un fluido en el que se encuentran microburbujas (tales como los fluidos corporales) genera la compresión, la expansión y el colapso violento de estas burbujas, emitiendo micro-chorros de fluido a velocidades de hasta 400 m/s. Este fenómeno es conocido como cavitación acústica y es ampliamente utilizado para pulverizar cálculos renales sin cirugía. En experimentos de laboratorio hemos encontrado condiciones en las que un porcentaje importante de células tratadas con ondas de choque permanecen viables, y a la vez son permeabilizadas, lo cual se comprueba porque integran moléculas fluorescentes (Figura 2). De este modo, buscamos actualmente internalizar material genético. Nuestro objetivo es explorar el uso de la cavitación acústica como una alternativa que, con efectos colaterales mínimos, permitiría una terapia génica sin necesidad de intervenciones quirúrgicas. Gracias a la colaboración con los Dres. Carmen Aceves y Alfredo Varela del INB, nuestro siguiente paso será evaluar esta alternativa terapéutica en un modelo animal.

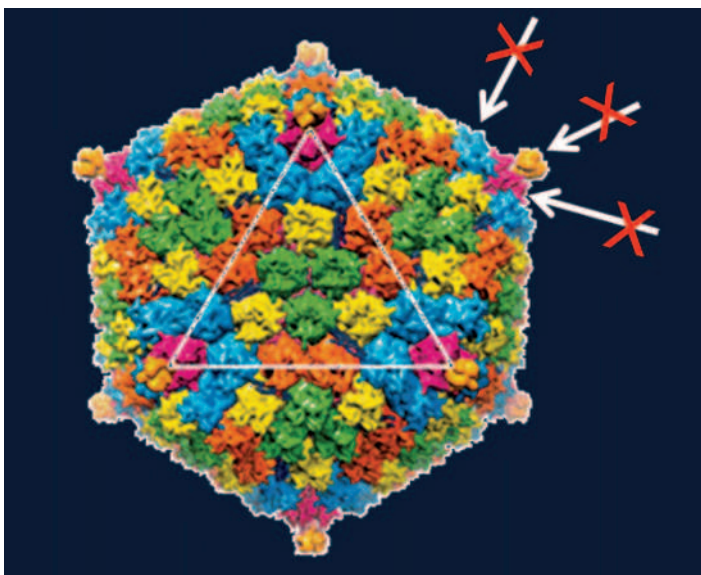


Figura 1. Los virus tienen proteínas perfectamente organizadas (esquematisadas en colores) que encapsulan material genético. Este material puede ser modificado para producir moléculas terapéuticas, pero no factores de virulencia o proteínas necesarias para ensamblar nuevos virus (flechas). Figura modificada de Reddy et al., 2010; Science 329 (5995): 107.

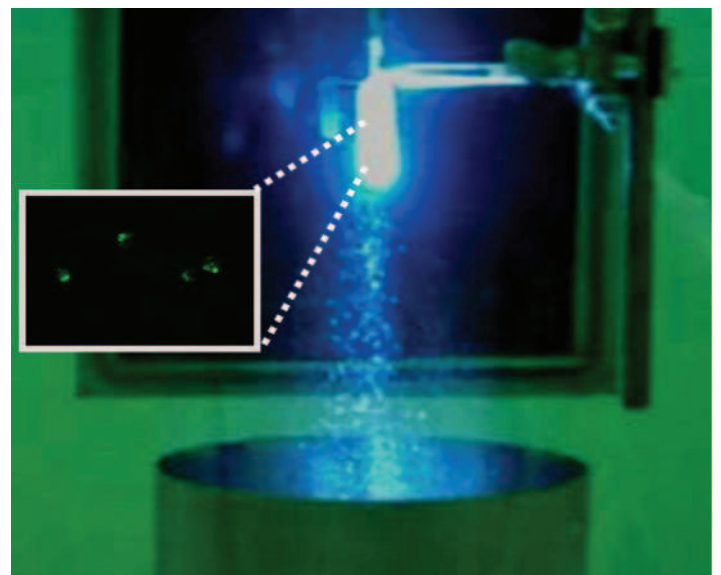


Figura 2. Mediante un espejo elipsoide, las ondas de choque producidas por descargas eléctricas en agua son concentradas en un vial experimental. Las células del vial son analizadas por microscopía de epifluorescencia para observar la internalización de moléculas fluorescentes (recuadro).