



ALLIANCE™

(<https://www.globalseafood.org>).



Health &
Welfare

Cómo las terapias basadas en ARNi combaten las enfermedades virales del camarón

30 October 2023

By Md. Shahanoor Alam

Revisión de los principios de ARNi, su aplicación en la lucha contra infecciones virales y los avances realizados en la terapia basada en ARNi para enfermedades virales del camarón



Los autores analizan la posible aplicación de terapias basadas en ARNi para combatir las infecciones virales del camarón, los avances actuales realizados en la terapia basada en ARNi y los desafíos y perspectivas de este enfoque innovador. Foto de Darryl Jory.

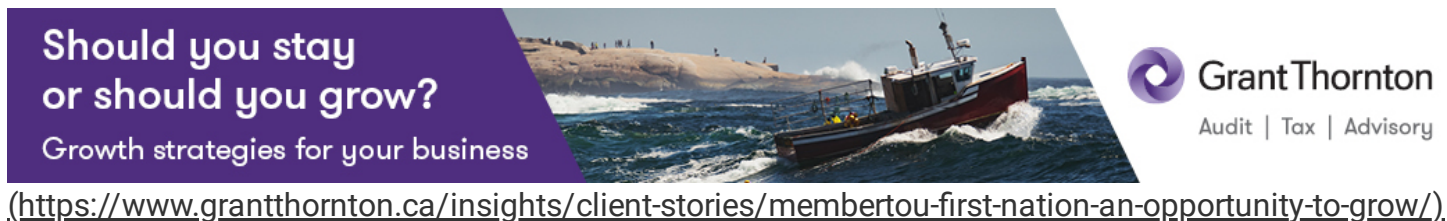
Las enfermedades del camarón plantean desafíos importantes para la industria del camarón de cultivo y provocan pérdidas económicas sustanciales en todo el mundo. Agentes infecciosos como bacterias, hongos y virus se han convertido en los principales culpables de la devastación de las poblaciones de camarones. La mayoría de las enfermedades del camarón son el resultado de infecciones virales y sus impactos perjudiciales son casi **cuatro veces más fuertes** (<https://doi.org/10.3390/v14030585>), en comparación con las enfermedades bacterianas.

Las prácticas apropiadas de manejo de las granjas camaroneras a menudo pueden detener la propagación de enfermedades parasitarias y bacterianas, pero este enfoque preventivo puede no ser tan efectivo contra las enfermedades virales. Los enfoques convencionales para el manejo de enfermedades, incluidos los antibióticos y las vacunas, tienen limitaciones en términos de eficacia, especificidad e impacto ambiental. Como resultado, existe una necesidad apremiante de estrategias terapéuticas innovadoras que puedan combatir eficazmente estas enfermedades y al mismo tiempo minimizar sus efectos perjudiciales.

El ácido ribonucleico, o ARN, desempeña un papel clave a la hora de convertir las instrucciones del ADN de un genoma en proteínas funcionales en las células del organismo. La interferencia de ARN (ARNi) es un mecanismo celular que regula la expresión génica **suprimiendo la actividad de genes específicos** (<https://doi.org/10.1016/j.jjbiomac.2020.11.071>). La tecnología RNAi ha ganado considerable atención como una herramienta prometedora para el tratamiento de enfermedades del camarón. Es un mecanismo que regula la expresión genética mediante la degradación eficiente de los ARN mensajeros diana (ARNm), lo que lleva al silenciamiento de genes diana en patógenos, y ofrece un enfoque dirigido

para interferir con la **replicación y patogénesis** (<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.11.071>) de agentes infecciosos, lo que lo convierte en una alternativa atractiva para control de enfermedades en la acuicultura de camarón.

Este artículo – resumido de la **publicación original** (<https://doi.org/10.3390/v15102050>) (Alam, A. et al. 2023. RNAi-Based Therapy: Combating Shrimp Viral Diseases. *Viruses* 2023, 15(10), 2050) – presenta una descripción general de la situación actual y los próximos enfoques relacionados al uso terapéutico de ARNi para combatir enfermedades virales en camarones.



Should you stay or should you grow?
Growth strategies for your business

Grant Thornton
Audit | Tax | Advisory

(<https://www.grantthornton.ca/insights/client-stories/membertou-first-nation-an-opportunity-to-grow/>)

ARNi de camarón como un arma para combatir virus

Los mecanismos moleculares precisos que subyacen a las respuestas inmunes contra los virus aún no se conocen en la mayoría de las especies de crustáceos. Por lo tanto, es crucial comprender cómo los virus ingresan y se propagan en los camarones, y las interacciones entre el huésped y el patógeno a nivel molecular y celular, para desarrollar estrategias efectivas para

El descubrimiento de ARNi ha llevado a la identificación de proteínas clave involucradas en la vía de ARNi en especies como el camarón tigre negro (*P. monodon*), blanco del Pacífico (*L. vannamei*) y Kuruma (*Marsupenaeus japonicus*). Esto confirma la existencia de la maquinaria de ARNi en camarones. En consecuencia, se han seleccionado secuencias específicas de ARN bicatenario (dsRNA) derivadas de genes de patógenos de camarón económicamente importantes, como IHNV, TSV, WSSV y YHV, y se ha demostrado su eficacia para promover la supervivencia del camarón e interferir con la replicación viral.

Múltiples estudios han demostrado que la administración de dsRNA/siRNA específicos de patógenos (una molécula de ARN bicatenario que no es codificante; también conocida como ARN silenciador y ARN de interferencia corto) antes o al mismo tiempo que una exposición viral puede inhibir eficazmente la replicación de varias especies de virus. Por el contrario, también se demostró que la administración de inductores de ARNi a camarones que ya están infectados puede tener un efecto terapéutico. Según la literatura disponible, el silenciamiento simultáneo de proteínas virales estructurales y no estructurales, además de apuntar a genes virales y del huésped, mejora significativamente la respuesta terapéutica.

El RNAi ofrece una estrategia alternativa adecuada al degradar el ARNm responsable de proteínas virales cruciales, previniendo eficazmente la producción de partículas virales funcionales. Se ha demostrado la eficacia de RNAi en la lucha contra diversas infecciones virales. Numerosas investigaciones que involucran la supresión dirigida de genes particulares han empleado dsRNA de secuencia específica para impedir la replicación de virus patógenos importantes como TSV, IHNV, YHV, WSSV, LSNV y GAV en camarones.



La Tecnología Genics Shrimp Multipath supera los estándares mundiales para la detección de WSSV

La detección temprana de los principales patógenos del camarón, a través de tecnologías novedosas como Genics Shrimp Multipath, es clave para el control y la prevención del WSSV.



Global Seafood Alliance

Estrategias de entrega de moléculas de ARNi

El método de administración de moléculas terapéuticas en la terapia basada en ARNi es una preocupación crucial. Para obtener conocimientos sobre la funcionalidad de los genes y el manejo de enfermedades en diversos organismos acuáticos, es esencial optimizar protocolos efectivos para administrar moléculas de ARN a las células u organismos. El ARNi tiene un gran potencial para tratar una amplia gama de enfermedades. Sin embargo, la traducción exitosa de ARNi desde el laboratorio a aplicaciones del mundo real enfrenta desafíos a la hora de entregar moléculas de ARN a células específicas de interés terapéutico dentro del organismo. Existen varias barreras, tanto dentro como fuera de las células, que requieren un diseño cuidadoso de las estrategias de ejecución.

Se han desarrollado una variedad de técnicas de administración para transportar eficazmente moléculas de ARNi, tanto en entornos de laboratorio como en organismos vivos. Estos métodos incluyen electroporación, microinyección, administración oral, sistemas basados en polímeros, sistemas basados en proteínas y nanopartículas lipídicas (Figura 1). El enfoque elegido dependerá de los objetivos del estudio, los tipos de células a las que se dirigirá y/o la accesibilidad del objetivo. Cada estrategia de entrega tiene ventajas y desventajas.

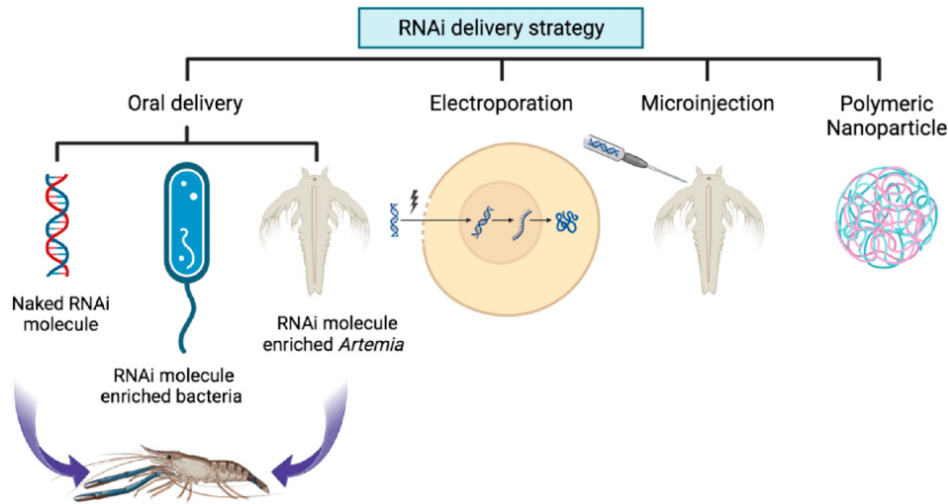


Figura 1. Posibles métodos de administración de la molécula de ARNi en camarones para combatir enfermedades virales. Adaptado del original.

La administración más efectiva de moléculas de ARNi se ha logrado mediante la ingesta oral de bacterias enriquecidas con dsRNA y cigotos viables de artemia (óvulo fecundado procedente de la unión de un óvulo femenino con un espermatozoide masculino), y destaca la vía oral como el enfoque más alentador para entregar ARNi en ambientes acuáticos.

Desafíos en la terapia con ARNi

El ARNi ha ganado reconocimiento como una técnica potente para modular la función genética y se considera un enfoque prometedor para el control de patógenos en la acuicultura. A pesar del entusiasmo que rodea a este impresionante mecanismo biológico para la regulación genética precisa, es necesario abordar varios desafíos y consideraciones antes de que la terapia con ARNi pueda implementarse prácticamente en la acuicultura de camarón. Estos desafíos incluyen el riesgo de efectos no deseados, la activación de la inmunidad innata y, en particular, la administración exitosa de agentes de ARNi *in vivo*.

Garantizar la especificidad de las moléculas de ARNi es crucial para evitar el silenciamiento involuntario de genes no objetivo. Los efectos no deseados, en los que se suprimen genes no deseados, pueden tener consecuencias indeseables y posibles efectos secundarios. La especificidad teórica del ARNi no se comprende completamente y los efectos fuera del objetivo representan un desafío importante en el campo de la terapia basada en ARNi. El impacto integral de los ARNs individuales en todo el genoma es en gran medida desconocido y difícil de predecir. Se han creado varias herramientas de diseño computacional para evaluar de manera sistemática y precisa los impactos fuera del objetivo del ARNi entre secuencias específicas y genes diana.

La administración eficaz de moléculas de ARNi a células o tejidos particulares sigue siendo un obstáculo importante para desarrollar una terapia de ARNi *in vivo* segura y exitosa. Por lo tanto, es fundamental disponer de técnicas de administración adecuadas que mejoren la concentración de secuencias específicas dentro de las células y ayuden a su liberación en la célula. La selección

inadecuada de un vector de administración puede disminuir la actividad de silenciamiento de genes, aumentar los efectos no deseados y provocar toxicidad. Superar las barreras de la administración celular y tisular específica es crucial para una terapia eficaz con ARNi.

EHP es un factor de riesgo para otras enfermedades del camarón

Desafíos de laboratorio y un estudio caso-control se utilizaron para determinar los efectos de la infección por EHP en dos enfermedades de Vibrio: necrosis hepatopancreática aguda (AHPND) y necrosis hepatopancreática séptica (SHPN).



Global Seafood Alliance

Otra preocupación práctica crucial que debe considerarse es la posibilidad de que ciertos virus evadan la supresión mediada por ARNi. Esta evasión puede ocurrir mediante mutaciones en la región objetivo y la presencia de supresores virales. Para contrarrestar la aparición de virus resistentes, una estrategia es apuntar simultáneamente a múltiples secuencias virales utilizando un conjunto de secuencias de ARNi, y existen otras estrategias.

Además, las moléculas de ARNi y otros ácidos nucleicos tienen el potencial de desencadenar respuestas inmunitarias al ser percibidas como infecciones virales, que activan el sistema de interferón. La inmunogenicidad (capacidad de una sustancia extraña, como un antígeno, para provocar una respuesta inmunitaria en el cuerpo de un ser humano o de un animal) de las moléculas de ARNi, junto con los sistemas de administración utilizados, puede provocar reacciones inmunitarias no deseadas o una eficacia terapéutica disminuida.

Es fundamental manejar eficazmente la respuesta inmunitaria y minimizar cualquier efecto adverso relacionado con el sistema inmunitario para garantizar el éxito de la terapia con ARNi. Abordar estos desafíos a través de investigaciones en curso y avances tecnológicos contribuirá a la implementación exitosa de la terapia con ARNi y su potencial como enfoque terapéutico dirigido para diversas enfermedades.

Perspectivas

El RNAi ofrece una herramienta poderosa para combatir infecciones virales, bacterianas y parasitarias que representan amenazas importantes para las poblaciones de camarones. Al apuntar a genes específicos involucrados en el ciclo de vida del patógeno o en la respuesta inmune del camarón, el ARNi puede silenciar efectivamente la expresión de estos genes, inhibiendo el crecimiento y la replicación de patógenos. Este enfoque podría ayudar a mitigar los brotes de enfermedades, reducir las tasas de mortalidad y mejorar la salud general de las poblaciones de camarón. Además, el ARNi se puede utilizar para mejorar el sistema inmunológico innato de los camarones, aumentando su resistencia contra diversos patógenos.

El avance de la tecnología RNAi, desde su descubrimiento inicial hasta sus posibles aplicaciones clínicas, ha sido notable. El ARNi ha emergido recientemente como una poderosa herramienta para la inhibición genética y se muestra prometedor en el manejo de enfermedades virales en camarones. El entusiasmo y la anticipación que rodean a la ARNi están bien fundados; sin embargo, existen varios desafíos y consideraciones que deben abordarse para la aplicación práctica de esta tecnología moderna en la acuicultura. Estos incluyen el diseño cuidadoso de construcciones de ARN, la optimización de la dosis, la selección de una estrategia de administración eficaz, la implementación de modificaciones químicas para mejorar la estabilidad y la mejora de la absorción celular.

Los hallazgos y conocimientos que analizamos aquí son muy prometedores para la terapia basada en ARNi. Con la creciente aparición de brotes virales entre las poblaciones de camarón, existe una necesidad urgente de mejorar las medidas terapéuticas para gestionar y controlar eficazmente estas enfermedades. Si los desafíos mencionados anteriormente pueden abordarse de manera lógica y sistemática, las terapias basadas en ARNi tienen un potencial significativo para combatir estos patógenos virales en la acuicultura de camarón en comparación con los enfoques convencionales, particularmente en términos de especificidad, acción específica y reducción del impacto ambiental.

A pesar de los obstáculos que quedan por delante, el ARNi sigue siendo la vía más prometedora para desarrollar enfoques terapéuticos potentes e innovadores contra las enfermedades virales del camarón. Sin embargo, se requieren más esfuerzos de investigación y desarrollo para superar los desafíos existentes y llevar a la práctica este remedio revolucionario.

Author



MD. SHAHANOOR ALAM

Autor de correspondencia

Department of Genetics and Fish Breeding

Bangabandhu Sheikh Mujibur Rahman Agricultural University, Gazipur 1706, Bangladesh

shahanoor@bsmrau.edu.bd (<mailto:shahanoor@bsmrau.edu.bd>)

Copyright © 2023 Global Seafood Alliance

All rights reserved.