

## Ensayo/ Assay

### Nobel 2024 en Fisiología o Medicina para los microARN

#### Nobel 2024 in Physiology or Medicine for microRNAs

Este año el premio Nobel en Fisiología y Medicina fue otorgado a Victor Ambros y Gary Ruvkun por el descubrimiento de los microARNs y la elucidación de su función en la célula (Nobel Foundation, The Nobel Committee for Medicine, The Royal Swedish Academy of Sciences (2024)). El descubrimiento no es muy reciente. Los dos eran posdoctorantes durante los años 80 en el laboratorio de H. Robert Horwitz (premio Nobel 2002). El laboratorio estudiaba el desarrollo embrionario y usaba como modelo un pequeño gusano, el *Caenorhabditis elegans*. El nombre del gusanito es más largo que él; mide apenas 1 mm y tiene 959 células que se pueden ver e identificar bajo el microscopio. A pesar de ser tan pequeño tiene neuronas, intestino, hígado y otros órganos bien diferenciados, y por eso lo usaban como modelo para estudiar la diferenciación celular y el desarrollo de los órganos.

En el laboratorio encontraron y coleccionaron muchos mutantes con diversas anomalías en el proceso de diferenciación y, como corresponde, se repartieron el trabajo, cada uno tratando de profundizar en qué consistía la mutación que le correspondió. Al final del posdoctorado, ya vinculados como profesores a diferentes instituciones, los dos siguieron investigando con sus propios grupos, cada uno con su mutación.

En esos años los principios básicos de la biología molecular ya estaban bien establecidos. Se sabía que la información genética está inscrita en largas secuencias de las cuatro letras químicas del ADN, formando cadenas de dos hebras complementarias que se encuentran en los cromosomas que en las células eucariotes se localizan en el núcleo. Que esa información era transcrita a moléculas mensajeras de ARN (también de cuatro letras), pero de una sola cadena, y eran llevadas al citoplasma donde una maquinaria sofisticada las traducía a proteínas de 20 letras (aminoácidos). Las proteínas ejercen todas, o casi todas, las funciones del ser vivo: administran la energía, sintetizan y degradan, mueven, en fin, cuanto podemos hacer.

También se sabía por entonces que todas las células del organismo contienen su información completa. Sin embargo, a pesar de que todas tienen la misma información, durante el desarrollo asumen tareas muy diferentes, unas se vuelven hueso mientras otras se convierten en cerebro y algunas en hígado o en páncreas, en ojo o en piel. Ya entonces se había descubierto que ese fenómeno se debía a que diferentes genes se activan o inactivan

Victor Ambros



Victor Ambros. Ill. Niklas Elmehed © Nobel Prize Outreach

Gary Ruvkun



Gary Ruvkun. Ill. Niklas Elmehed © Nobel Prize Outreach

Tomado de <https://www.nobelprize.org/all-nobel-prizes-2024/>

en momentos diferentes y en diferente extensión, y que dicha activación diferencial la llevan a cabo unas proteínas que definieron como activadoras o inactivadoras de la transcripción, es decir, de la síntesis de los mensajeros. Constataron, asimismo, que la presencia y la abundancia de una proteína específica dependía de la cantidad del mensajero específico presente en determinado momento en la célula.

En una entrevista reciente Ambros cuenta que no tenían muchas razones para creer que el cuento fuera más complicado que eso. Pero, al estudiar el gen mutante que le había correspondido (*lin-4*) con técnicas genéticas más novedosas, encontró, con mucha sorpresa, que la mutación sucedía en un fragmento pequeñísimo de ADN, de apenas 21 nucleótidos, lo que no alcanzaba para que codificara una proteína, pero que era transcrito a un ARN pequeñísimo, un microARN (Lee *et al.*, 1993; Moss *et al.*, 1997).

Más se sorprendieron todavía cuando encontraron que la secuencia de ese ARN era antisentido. El ADN tiene dos cadenas complementarias, una tiene sentido, que es la que terminará traducida a proteínas, la otra es antisentido. No tiene significado, pero tiene gran afinidad por la otra y en condiciones apropiadas se une a ella en forma parecida al ADN, dando lugar al ARN de doble cadena.

Otro hecho que se conocía entonces es que hay enzimas en las células que destruyen muy rápidamente el ARN de doble cadena. Se conocían unas moléculas, a las cuales llamaron ARN de interferencia, que se unían a ARN diversos y generaban su degradación por parte de las enzimas mencionadas.

Atando cabos, Ambros propuso la hipótesis de que los microARN actuaban en forma parecida y constituían otro mecanismo, adicional a los bien conocidos factores de transcripción, para regular la diferenciación celular y el desarrollo de órganos. Eso le generaba una mayor complejidad al proceso, pero fue una complejidad bien recibida, porque cada vez parecía más difícil que un proceso como la diferenciación, con tantas sutiles diferencias en expresión de proteínas, dependiera solo de una limitada batería de factores de transcripción.

Según el modelo que imaginó, se producirían en cierto momento los microARN que se unirían a los mensajeros con secuencia complementaria formando ARN de doble cadena, inactivándolos y así suspendiendo la síntesis de la proteína correspondiente. Como anoté antes, la cantidad de una proteína en la célula depende de la cantidad de ARN mensajero presente (y de su tiempo de vida medio). Con la propuesta de Ambros la cantidad de mensajero es el resultante de su síntesis por un lado, menos la inhibición, y la degradación producida, por otro. La teoría era atractiva, pero no había ninguna razón para pensar que no fuera un hecho singular y exótico, exclusivo del nemátodo *C. elegans*.

Muy pocos años después Ruvkun, estudiando el gen que le había tocado (*let-7*) y haciendo uso de las técnicas de secuenciación ya disponibles, empezó a encontrar esas mismas secuencias en muchos otros organismos (Reinhart *et al.*, 2000; Pasquinelli *et al.*, 2000). En este momento hay unas 700 que se han identificado en humanos y otros animales; de hecho están presentes en todos los animales bilaterales en los que se ha buscado (los bilaterales son, como nosotros, los que tienen una simetría bastante aproximada, los que tienen dos órganos de todos los que hay que tener dos).

Además de explicar cómo suceden las cosas, generalmente los humanos queremos ver una utilidad en lo que se descubre. La capacidad de inhibir procesos con estas pequeñas moléculas es atractiva, y ya se han hecho experimentos en esta dirección. Uno de ellos fue el diseño de un tratamiento experimental contra la hepatitis-C en el hígado. Por supuesto, el equilibrio en la diferenciación es tan delicado que seguramente pasará algún tiempo hasta que se afine una técnica sin riesgos.

Sin duda se encontrarán muchos fenómenos que tienen entre sus causas estas pequeñas moléculas. Se conocen hoy varios tipos de cáncer en los que están implicados, y se perfila que tienen un papel importante en la activación del sistema inmune.

No puedo terminar esta breve reseña sin alabar a un actor fundamental en la historia de este premio, que es el gusanito *C. elegans*. Quienes hemos trabajado en el laboratorio de investigación comprendemos la importancia del sistema experimental que se escoge. Este nemátodo transparente, casi microscópico, con menos de 1000 células, pero con órganos y procesos parecidos a los de animales más complejos, ha sido un sistema ideal.

Bastará para demostrarlo decir que es el sujeto de cuatro premios Nobel. El primero en 2002, concedido a H. Robert Horwitz, Sydney Brenner y John Sulston por la regulación genética del desarrollo de órganos y la muerte celular programada. El otorgado en 2006 a Craig C. Mello y Andrew Fire por la interferencia con ARN o ribointerferencia. El tercero fue de química, no de medicina, y se le entregó a Martin L. Chalfie, Osamu Shimomura y Roger Y. Tsien por el descubrimiento, desarrollo y utilización de la proteína verde fluorescente (otro sistema experimental extraordinario).

Es apenas justo rendirle homenaje a *Caenorhabditis elegans* como actor fundamental y soporte en miles de trabajos experimentales, entre ellos, los cuatro que condujeron a premios Nobel y no sé a cuantos más premios, y también como sustento de cientos de científicos que deben estarle muy agradecidos.

#### **Moisés Wasserman, Ph.D. en Bioquímica.**

Académico Honorario Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, Colombia

### **Referencias**

- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V.** (1993). The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*, 75(5), 43-54. PMID: 8252621.
- Moss EG, Lee RC, Ambros V.** (1997). The cold shock domain protein LIN-28 controls developmental timing in *C. elegans* and is regulated by the *lin-4* RNA. *Cell*, 88(5):637-646. PMID: 9054503.
- Nobel Foundation, The Nobel Committee for Medicine, The Royal Swedish Academy of Sciences** (2024). <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2024/advanced-information/>
- Pasquinelli AE, Reinhart BJ, Slack F, Martindale MQ, Kuroda MI, Maller B, Hayward DC, Ball EE, Degan B, Müller P, Spring J, Srinivasan A, Fishman M, Finnerty J, Corbo J, Levine M, Leahy P, Davidson E, Ruvkun G.** (2000). Conservation of the sequence and temporal expression of *let-7* heterochronic regulatory RNA. *Nature*, 408(6808), 86-89 - PMID: 11081512 – <https://doi.org/10.1038/35040556>
- Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, Pasquinelli AE, Bettinger JC, Rougvie AE, Horvitz HR, Ruvkun G.** (2000). The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 403(6772), 901-906. PMID: 10706289 - <https://doi.org/10.1038/35002607>