

Premio Nobel de Medicina o Fisiología 2024 MicroRNAs: Pequeños reguladores reciben gran premio

CLAUDIA DÍAZ CAMINO Y JOSÉ LUIS REYES TABOADA

La Dra. Claudia Díaz Camino y el Dr. José Luis Reyes son investigadores del Instituto de Biotecnología de la Universidad Nacional Autónoma de México, en Cuernavaca, Morelos. Su área de especialidad es la regulación de la expresión genética en plantas mediada, entre otros mecanismos, por microRNAs. El Dr. Reyes es miembro de la Academia de Ciencias de Morelos.

Esta publicación fue revisada por el comité editorial de la Academia de Ciencias de Morelos.

Los Premios Nobel son galardones internacionales que se otorgan anualmente en reconocimiento a los logros más destacados en varios campos, como la Física, Química, Medicina o Fisiología, Literatura, Economía y la Paz. Desde su creación en 1901, los Premios Nobel han honrado algunos de los descubrimientos más importantes sobre el material genético, aportando un entendimiento clave de cómo se hereda la información biológica y cómo funciona a nivel molecular.

En los últimos años, el comité de selección de los premios Nobel ha reconocido a varios investigadores que han realizado importantes descubrimientos en campos relacionados con la molécula del ácido ribonucleico, conocido comúnmente como RNA. Por ejemplo, el año pasado se otorgó este prestigioso galardón en el área de Medicina o Fisiología a la bioquímica húngaro-estadounidense Katalin Karikó y al inmunólogo estadounidense Drew Weissman, ambos de la Universidad de Pennsylvania, por sus contribuciones sobre las modificaciones de las bases de RNA que permitieron el desarrollo de vacunas basadas en RNA mensajero (mRNA) contra el COVID-19. Anteriormente, en 2006, el Premio Nobel en la misma categoría fue otorgado a Andrew Fire (Profesor en la Universidad de Stanford) y Craig Mello (investigador del Instituto Médico Howard Hughes y de la Universidad de Massachusetts) por descubrir el mecanismo de la interferencia por RNA (RNAi). Ese mismo año, el premio en Química fue para Roger Kornberg de la Universidad de Stanford, por sus estudios sobre las bases moleculares de la transcripción en eucariontes. Estos reconocimientos son una muestra de la importantísima función del RNA en muchos procesos biológicos y el potencial que tiene para impactar nuestra vida cotidiana.

Siguiendo con esta tendencia, este año el comité del Instituto Karolinska, encargado de otorgar los premios Nobel, decidió conceder el galardón en Fisiología o Medicina al trabajo de Victor Ambros y Gary Ruvkun, por el descubrimiento de los microRNAs y su papel en la regulación de la expresión génica a nivel post-transcripcional. Los microRNAs

han surgido como moléculas clave para la regulación de RNAs mensajeros, que participan en muchos procesos biológicos en una gran variedad de organismos, incluidos los humanos. Su importancia a superado con creces lo que los investigadores estadounidenses Ambros y Ruvkun se imaginaron en un principio.

Pero vayamos por partes, primero quisiéramos explicar ¿qué son los microRNAs y como se descubrieron? ¿Cómo funcionan? Así podremos dar más contexto al lector y mostrar cómo los microRNAs han revolucionado nuestro entendimiento de la biología de organismos eucariontes, incluyendo a las plantas y los animales y cómo este conocimiento ha generado muchas aplicaciones.

Todas las células de nuestros cuerpos contienen la información necesaria para hacer las proteínas que éstas necesitan. Esta información se encuentra almacenada en la molécula de DNA (Figura 1) que conforma los cromosomas dentro del núcleo celular. Todas nuestras células contienen la misma información. Sin embargo, la identidad de los hepatocitos en el hígado es diferente a la de las neuronas del sistema nervioso. Así en todo el cuerpo encontramos células muy diferentes, cada una con funciones específicas. Estas diferencias se deben a los distintos programas que cada tipo de célula activa, es decir, a la selección de la información que cada célula utiliza en diferentes momentos.

Una de las principales formas para seleccionar que información se utilizará es decidir qué segmentos del DNA serán leídos para producir las proteínas que se necesitan. En el núcleo celular, ciertas secciones del DNA que conocemos como genes son leídas para producir una copia en forma de RNA mensajero (mRNA), en un proceso conocido como transcripción. El mRNA resultante sale del núcleo y viaja al citoplasma celular,



FIGURA 2. LOS genes que codifican para microRNAs son copiados mediante el proceso de transcripción para generar un precursor, que es procesado por un conjunto de enzimas donde destaca Dicer para dejar un microRNA de 20-23 nucleótidos de longitud. Con ayuda de un complejo multi-proteico conocido como RISC (por sus siglas en Inglés: *RNA-Induced Silencing Complex*), el microRNA dirige el reconocimiento de un mRNA con secuencia complementaria para causar su silenciamiento, ya sea mediante su degradación como se ilustra aquí, o por la inhibición de su traducción.

donde los ribosomas leen el mensaje y lo traducen en una proteína particular. Este flujo de la información genética del DNA a mRNA y luego a proteína (Figura 1), es justamente el que puede ser afectado por los microRNAs.

A principios de los años 80, Victor Ambros y Gary Ruvkun realizaron su estancia postdoctoral en el laboratorio de Robert Horvitz (quien fue co-receptor del Premio Nobel en 2002 por sus estudios sobre la regulación genética del desarrollo) en el *Massachusetts Institute of Technology*. En ese tiempo estudiaron el desarrollo del gusano *Caenorhabditis elegans*, un diminuto organismo de apenas 1 mm que ha sido muy útil para investigar cómo se desarrollan los organismos multicelulares.

Entran en escena los microRNAs

Ambros y Ruvkun continuaron trabajando con este gusano en sus respectivos laboratorios, donde identificaron dos genes que controlan el desarrollo larvario. Descubrieron que uno de estos genes, llamado *lin-4* reprime la expresión de un segundo gen conocido como *lin-14*. ¿Cómo hace esto? El gen de *lin-4* no

produce una proteína, sino un RNA precursor que se convierte en un RNA muy pequeño, de apenas 21 nucleótidos, muy diferente a los 21 nucleótidos, que suelen tener entre dos mil y tres mil nucleótidos cuando codifican proteínas (1, 2). Debido a su tamaño tan pequeño, estas diminutas moléculas de RNA son conocidas hoy como microRNAs.

Ambros y Ruvkun propusieron que la secuencia de nucleótidos del microRNA *lin-4* es capaz de unirse directamente a una secuencia complementaria en el mRNA de *lin-14*. Al hacer esto, evita que el mRNA de *lin-14* sea traducido en proteína, bloqueando así su acción. Este mecanismo no cambia la expresión del gen *lin-14*, pero reprime al mRNA después de haber sido transcrito y antes de traducirse en una proteína (1, 2). Este hallazgo reveló un nuevo mecanismo de regulación que no se conocía hasta entonces (Figura 2). Sin embargo, en aquel momento se pensaba que este proceso era exclusivo de *C. elegans* y fue considerado durante varios años como una peculiaridad de este gusano.

No fue hasta el año 2000 cuando el grupo de Gary Ruvkun reportó la existencia de un segundo microRNA, llamado *let-*

7, también en *C. elegans* (3). De forma sorpresiva se descubrió que este microRNA no sólo está presente en el gusano, sino también en otros animales, incluidos los humanos (Figura 3). Con el tiempo, este hallazgo fue seguido por numerosas publicaciones que han descrito la presencia de múltiples microRNAs tanto en plantas como en animales.

En general, sabemos que un microRNA actúa de manera negativa sobre el mRNA que reconoce, *apagando* o como decimos en el campo *silenciando* a su RNA objetivo. Otro tipo de RNAs pequeños, conocidos como RNAs de silenciamiento (o siRNAs), llevan a cabo una tarea similar de silenciamiento y su estudio fue galardonado con el Premio Nobel para Andrew Fire y Craig Mello en 2006.

Hoy en día sabemos que cada microRNA puede regular el destino de múltiples mRNAs. Por ejemplo, en humanos existen más de mil genes que codifican microRNAs, y se estima que alrededor del 60 % de los genes que codifican proteínas están regulados por ellos. De esta forma, los microRNAs pueden modular varios procesos celulares, como en el desarrollo embrionario, la formación y funcionamiento de órganos, el sistema inmunológico, respuestas a la falta de nutrientes y otros estímulos ambientales, entre muchos más.

¡Incluso se ha descubierto que algunos virus de DNA que infectan animales codifican para sus propios microRNAs! Estos virus se aprovechan de la maquinaria de las células que infectan para producirlos y así regular los RNAs mensajeros de su huésped. Además, se ha identificado otro nivel de comunicación en el que las plantas intercambian microRNAs con organismos muy distintos, como insectos, hongos e incluso otras plantas, principalmente durante relaciones parasitarias. Este intercambio tiene como objetivo

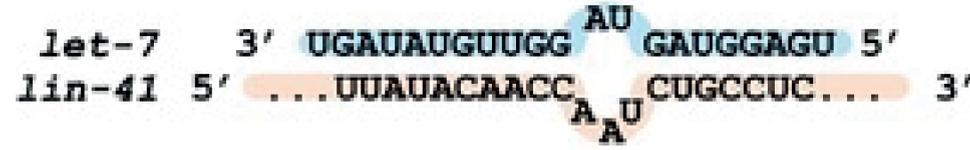
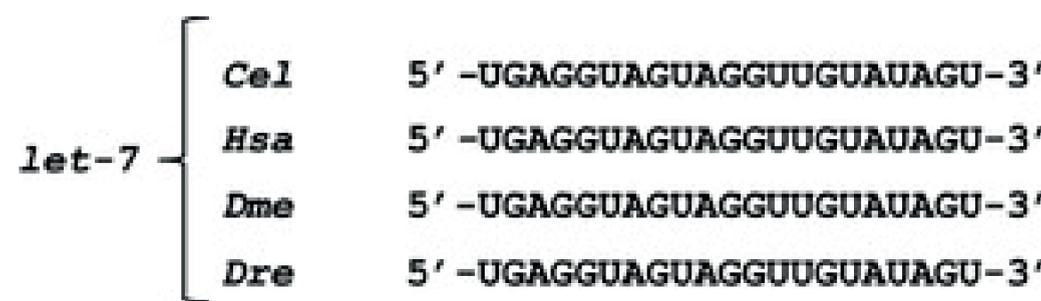


FIGURA 3. ARRIBA: *let-7* está conservado en diferentes organismos animales: *Caenorhabditis elegans* (Cel), *Homo sapiens* (humano, Hsa), *Drosophila melanogaster* (mosca de la fruta, Dme) y *Danio rerio* (pez zebra, Dre). **ABAJO:** LA SECUENCIA de *let-7* es mayormente complementaria a una secuencia presente en uno de sus RNA mensajeros blanco *lin-41*, se ilustran las secuencias identificadas en *C. elegans*.

Debido a la importancia que tienen los microRNAs en la regulación de la expresión génica, podemos imaginarnos que errores en sus funciones pueden tener graves consecuencias. De hecho, se ha encontrado que distintas formas de cáncer, enfermedades del corazón, síndromes metabólicos y otras patologías en humanos, están relacionadas con la ausencia o el exceso de ciertos microRNAs. Gracias a estos estudios ha sido posible identificar qué microRNAs están asociados con ciertas enfermedades, al punto de que en algunos casos se puede relacionar un perfil particular de expresión de microRNAs con enfermedades concretas, como patologías del corazón y cáncer. Estos perfiles pueden conocerse mediante la identificación de microRNAs en biopsias de pacientes con sospechas de alguna enfermedad. Actualmente, se ha descubierto que una gran cantidad de células del cuerpo generan vesículas conteniendo microRNAs que salen de las células y terminan en el torrente sanguíneo. Aunque aún no comprendemos completamente la función de estas vesículas, se ha avanzado mucho en la determinación de los perfiles de microRNAs presentes en el suero sanguíneo, lo que hace su análisis mucho más directo y menos invasivo para el paciente.

Como esperamos que pueda apreciar quien nos lee, los microRNAs tienen muchas funciones en distintos organismos y tienen a su cargo regular de manera precisa los patrones de expresión génica. Se han identificado varias fallas en los circuitos de regulación en los que intervienen los microRNAs, con consecuencias poco favorables para el organismo en cuestión, pero... ¿Qué pasaría si además de conocer a los microRNAs, pudiéramos manipularlos a nuestro favor? En los últimos años se han desarrollado metodologías para crear microRNAs artificiales, diseñados por las y los investigadores, con secuencias específicas que permiten dirigir la regulación de los mRNAs de interés. Este tipo de herramientas se han empleado en la investigación básica para estudiar el efecto de eliminar un gen en particular, pero actualmente se están desarrollando terapias basadas en microRNAs. Si, la intención es poder silenciar la generación de proteínas que sean necesarias para desarrollar una enfermedad. Si podemos evitar la producción de estas proteínas,

podríamos curar una enfermedad. Aunque el desarrollo de estas terapias ha enfrentado algunos desafíos, como la administración eficaz de los microRNAs, su estabilidad en el organismo, la dificultad de alcanzar la dosis efectiva y la aparición de efectos secundarios adversos, algunas ya se encuentran en fases preclínicas o en fases más avanzadas de prueba para su uso en humanos. Estas terapias con microRNAs están dirigidas a tratar enfermedades cardiovasculares, la enfermedad de Huntington, la hepatitis C, entre otras.

El campo de estudio de los microRNAs ha alcanzado una dimensión extraordinaria desde los descubrimientos realizados por los grupos de Victor Ambros y Gary Ruvkun sobre *lin-4*, el primer microRNA identificado, cuyo estudio buscaba comprender mejor su desarrollo y los mecanismos que lo rigen. Una vez más, como ha ocurrido en incontables ejemplos, el conocimiento generado para comprender procesos básicos en biología ha encontrado nuevas aplicaciones, incluyendo la medicina, en el diagnóstico y el tratamiento de distintas enfermedades. Sin duda, aún no conocemos todos los pormenores de la vida y obra de los microRNAs (y muchos otros ejemplos fascinantes se quedaron en el tintero), pero queda mucho por explorar en cuanto a las posibles aplicaciones que podrían tener, no solo para nosotros, sino también en otros campos, como la agricultura, como podrá imaginar el lector al recordar los ejemplos mencionados sobre la comunicación entre plantas y los organismos con los que interactúan. Finalmente, el caso de los microRNAs también ilustra cómo las moléculas de RNA pueden jugar un papel central en las actividades celulares. Estaremos atentos a descubrir nuevas moléculas de RNA y sus funciones, ya que estamos seguros de que no se mantendrán en silencio y seguirán dando mucho de qué hablar.

Referencias

- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993;75(5):843-854. doi:10.1016/0092-8674(93)90529-y. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/009286749390529Y?via%3Dihub>

- Wightman B, Ha I, Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell*. 1993;75(5):855-862. doi:10.1016/0092-8674(93)90530-4. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0092867493905304?via%3Dihub>

- Pasquinelli AE, Reinhart BJ, Slack F, Martindale MQ, Kurodake MI, Maller B, Hayward DC, Ball EE, Degnan B, Müller P, Spring J, Srinivasan A, Fishman M, Finnerly J, Corbo J, Levine M, Leahy P, Davidson E, Ruvkun G. Conservation of the sequence and temporal expression of *let-7* heterochronic regulatory RNA. *Nature*. 2000;408(6808):86-89. doi:10.1038/35040556. <https://www.nature.com/articles/35040556>

Lecturas recomendadas

- Comunicado de prensa sobre el anuncio oficial del premio para Victor Ambros y Gary Ruvkun del comité de selección del Premio Nobel. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2024/press-release/>
- Reyes, JL (2017). Entendiendo a aquellos que silencian información genética: los ARN pequeños. *Biotecnología en Movimiento. Revista de divulgación del Instituto de Biotecnología de la UNAM*, 8, 20-21. <https://biotecnov.ibt.unam.mx/services/pdf-Downloader.php?id=OCoqXyoqNg==>
- Flores F, Martínez MA, Arenas C, Covarrubias A, Reyes JL (2007). ¡Silencio mensajeros! Qué son y cómo actúan los microRNAs. *Revista de Educación Bioquímica* 26: 135-141. <https://biblat.unam.mx/es/revista/reb-revista-de-educacion-bioquimica/articulo/silencio-mensajeros-que-son-y-como-actuan-los-micronans>

Esta columna se prepara y edita semana con semana, en conjunto con investigadores morelenses convencidos del valor del conocimiento científico para el desarrollo social y económico de Morelos.

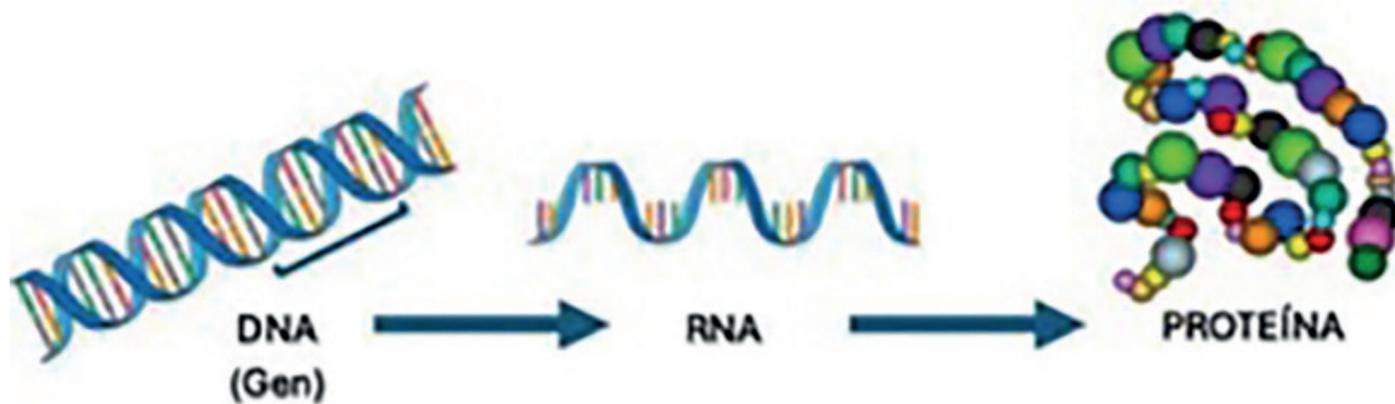


FIGURA 1. EL dogma central de la biología molecular. Este dogma establece que la información genética fluye del DNA al RNA, y luego a las proteínas, y fue propuesto por Francis Crick en 1958 y reforzado por el trabajo de Roger Kornberg. Las proteínas son moléculas esenciales para que el cuerpo de todos los seres vivos funcione correctamente. El proceso de convertir la información de los genes en proteínas es complejo y está muy controlado dentro de cada célula. Este proceso tiene dos etapas principales: la *transcripción*, que es cuando la información DNA se copia en una molécula de RNA, y la *traducción*, donde la información del RNA se utiliza para ensamblar proteínas. En conjunto, estas dos etapas forman lo que llamamos la expresión génica.

favorecer la infección (por parte de los atacantes) o activar una respuesta de defensa (por parte de la planta).

Aún desconocemos muchos detalles sobre este intercambio de microRNAs entre reinos, pero lo que sí está claro es que estos organismos han encontrado en los microRNAs una vía para regular no sólo la expresión de sus propios genes, sino también la de otros organismos con los que se comunican.

Los microRNAs y tu salud



ESTA PUBLICACIÓN FUE REVISADA POR EL COMITÉ EDITORIAL DE LA ACADEMIA DE CIENCIAS DE MORELOS

Para actividades recientes de la academia y artículos anteriores puede consultar: www.acmor.org
¿Comentarios y sugerencias?, ¿Preguntas sobre temas científicos? **CONTÁCTANOS:** coord.comite.editorial.acmor@gmail.com