



El Premio Nobel de fisiología o medicina y la interferencia del ARN en la expresión génica

Luis Benítez Bribiesca*

Anualmente se otorga el Premio Nobel de fisiología o medicina a investigadores que hayan hecho descubrimientos sobresalientes en el amplio campo de la biomedicina. Este año ese premio fue otorgado a los doctores Craig Mello de la Escuela de Medicina de la Universidad de Massachusetts y Andrew Fire de la Universidad de Stanford, California por sus descubrimientos sobre el papel de las cadenas cortas de ARN en el control de la expresión de la actividad génica.^{1,2}

Es frecuente que los galardonados en este campo correspondan a investigadores cuyos descubrimientos caen dentro del ámbito de la biología molecular, de la bioquímica o de la neurobiología y que resultan difícilmente entendibles para el clínico común dedicado al tratamiento de pacientes. Huelga decir que la aplicabilidad de esos descubrimientos debe esperar hasta que se realicen estudios en humanos para demostrar su utilidad. Hay muchos ejemplos de esta gran distancia entre los descubrimientos fundamentales y su aplicabilidad clínica. Quizás el mejor ejemplo es el descubrimiento de la estructura molecular de la doble cadena de DNA por Watson y Crick en 1953. Tardaron muchos años en que esos hallazgos fueran incorporados a la medicina práctica, tanto en sus aspectos diagnósticos como patogénicos y terapéuticos. Todavía estamos a la espera de los grandes logros que promete la llamada medicina molecular y la terapia génica, como consecuencia de la secuenciación completa del genoma humano.³

* Investigador Titular, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Hospital de Oncología, CMN-SXXI, IMSS.

Correspondencia:

Luis Benítez Bribiesca

Coordinación de Investigación en Salud, Av. Cuauhtémoc Núm. 330, 4o. Piso Bloque B de la Unidad de Congresos, CMN-SXXI, 06720 México, D.F.

Correo electrónico: luisbenbri@mexis.com

Aceptado: 23-11-2006.

La gran brecha que existe y que parece incrementarse cada día, entre la investigación biomolecular del laboratorio y la clínica, explican en gran medida el alejamiento de cada una de estas disciplinas entre sí y la poca comprensión que tiene el clínico de los logros biomoleculares. Esta es la razón por la cual en otros países se han intentado diversas estrategias para tratar de borrar, o al menos limitar, la brecha básico-clínica, estableciendo nuevas disciplinas como la «medicina traduccional» y los programas de formación de médicos investigadores (MD-PHD). Es explicable que los hallazgos de Mello y Fire, que motivaron el Premio Nobel de este año no sean cabalmente comprendidos por el médico práctico y que sus aplicaciones a la clínica parezcan estar muy lejanas.⁴ De cualquier manera resulta interesante tratar de hacer una explicación superficial de la importancia de estos hallazgos.

La expresión de los genes tiene lugar mediante procesos muy complejos todavía no completamente aclarados, sin embargo la forma como esto ocurre reviste una importancia fundamental para entender la dinámica genética de los organismos vivos. La mayoría de los genes reside en los cromosomas localizados en el núcleo celular y se expresan a través de la síntesis de proteínas en el citoplasma. El material genético se ha identificado como ADN y su naturaleza doblemente helicoidal se conoce desde hace más de 50 años. En aquellos días el problema más relevante era descubrir cómo es que el ADN podía traducir y gobernar la síntesis proteica en el citoplasma. Se descubrió posteriormente que otro ácido nucleico, el ARN de una sola cadena era el intermediario en este proceso y así se formuló el dogma central de la genética molecular que consiste en considerar que la información genética se transcribe de ADN al ARN y luego se traduce del ARN a la proteína. Posteriormente Francois Jacob y Jacques Monod descubrieron un modelo de control de la expresión génica que permitió entender cómo se controla la expresión de los genes. Más adelante Francis Crick predijo que otra molécula de ARN sería el adaptador entre

el ARN mensajero y la unión con los aminoácidos al que se llamó ARN de transferencia. Es importante señalar que todos estos descubrimientos fundamentales recibieron en su momento el Premio Nobel. Más adelante se descubrió que el ARN no es sólo una molécula intermediaria sino que tiene una actividad catalizadora importante, por lo que en las teorías más modernas sobre el origen de la vida se ha considerado que esta molécula debió de anteceder a la aparición de ADN. Pero a pesar de estos formidables descubrimientos, el proceso por el cual se regula la expresión de los genes durante la embriogénesis y diferenciación sigue siendo uno de los grandes retos de la biología molecular. Sabemos que todas las células de un organismo contienen el genoma completo de la especie, pero las células adultas y diferenciadas sólo expresan algunos genes que les confieren su fenotipo, los demás están ahí pero silenciados. Los mecanismos epigenéticos que controlan la condensación de la cromatina explican en parte este fenómeno, pero ahora se ha descubierto un proceso molecular altamente específico de regulación de la expresión génica que promete abrir un nuevo sendero en la epigenénesis.

Fire y Mello publicaron en Nature en 1998 un trabajo fundamental sobre el mecanismo de interferencia que ejerce la molécula del ARN en el complicado proceso de la expresión de genes.⁵ Se había demostrado antes que el ARN antisentido, pero curiosamente también el ARN-sentido podía silenciar algunos genes, aunque los resultados no eran consistentes y sus efectos eran habitualmente modestos. En medicina se llegaron a usar moléculas antisentido de ARN para el tratamiento de algunos padecimientos como la degeneración macular de la retina pero con poco éxito. En su investigación, los autores probaron el efecto de inyectar ARN en el *C. elegans*, el gusano preferido por investigadores biológicos actualmente, demostrando que la combinación de ARN-sentido/antisentido era necesaria para alterar efectivamente el fenotipo del gusano. Aún más, encontraron que sólo con la utilización del ARN de doble hélice se podía obtener el resultado de la inhibición génica buscada.⁶ Sus resultados pueden ser resumidos en la forma siguiente: 1. El silenciamiento específico de los genes se pudo obtener en forma eficiente sólo inyectando ARN de doble cadena; 2. El silenciamiento es específico para el ARN mensajero homólogo al de doble cadena; 3. Los ARN de doble cadena deben corresponder a la secuencia del mRNA maduro, lo que indica que el mecanismo es postranscripcional y que ocurre sólo en el citoplasma; 4. El mRNA blanco desaparece después de la combinación, sugiriendo que se degrada; 5. Sólo una pequeña cantidad de moléculas de ARN doble cadena son suficientes para silenciar un

gen, lo que indica que el proceso se amplifica catalíticamente; 6. El efecto de estas dobles cadenas de ARN parece extenderse, no sólo entre los tejidos del animal sino a su progenie. A estas moléculas tan activas se les llamó ARN de interferencia (iRNA por sus siglas en inglés). Sólo un año después de esta publicación seminal, el mecanismo fue comprobado en muchos organismos animales y vegetales.⁷ Descubrimientos posteriores demostraron que estas dobles cadenas se procesan en el citoplasma a fragmentos de 21-23 nucleótidos a los que se les conoce como ARN de interferencia pequeños (siRNA). Ahora se sabe que la enzima ribonucleasa III también llamada Dicer es la responsable de procesar el transcrito de ARN largo de doble cadena a pequeños fragmentos en el citoplasma. Desde entonces ha habido cientos de trabajos de laboratorios de todo el mundo para estudiar con precisión los pasos moleculares que siguen estas moléculas para controlar la expresión genética en los organismos, y ya es posible manipular con precisión la expresión de genes en líneas celulares y organismos completos. El significado del descubrimiento del ARNi tiene consecuencias amplísimas en todo el campo de la biología molecular y seguramente también en la biomedicina genética. Es posible que este mecanismo haya evolucionado desde los organismos inferiores como una forma de protección contra las infecciones virales. Por otra parte el ARN de interferencia contribuye a asegurar la estabilidad geonómica, silenciando a los elementos móviles del ADN. Se ha sugerido que el mecanismo de silenciamiento por el ARN de cadena corta representaría una forma de «defensa inmune» del genoma. Sabemos que casi un 50% del genoma consiste de elementos virales y de transposones que han invadido nuestro genoma en el curso de la evolución. La maquinaria de interferencia del ARN puede reconocer la doble cadena de ARN viral invasora y suprimir su proceso infectante mediante la degradación del ARN de esa partícula. Por ello es posible considerar que este proceso comparte las características fundamentales del sistema inmune de los vertebrados, ya que es capaz de reconocer a un parásito invasor, desencadenar una respuesta inicial y subsecuentemente amplificar esta respuesta hasta eliminar el elemento molecular extraño.⁸

Es indudable que, al menos teóricamente, la manipulación de este mecanismo podría ofrecer armas terapéuticas de valor incalculable para numerosos padecimientos. En primer lugar estarían las enfermedades virales, que como se ha explicado anteriormente, serían susceptibles de manipulación molecular, utilizando la interferencia del ARN. De hecho ya se han intentado algunos estudios a nivel de laboratorio y en líneas celulares para algunos padecimientos como la hepatitis C y se han iniciado otros

estudios para probar ese sistema en el control del HIV. Por otra parte, es sabido que los mecanismos de carcinogénesis incluyen una alteración fundamental de la expresión génica. Mientras unos genes se expresan en exceso, los oncogenes, otros son silenciados o deletados, los genes supresores. Se sabe que la supresión de algunos genes puede estar mediada precisamente por el mecanismo de interferencia de ARN y no es difícil suponer que la manipulación de este proceso pueda constituir un arma terapéutica útil contra las neoplasias.

Debemos suponer que el descubrimiento de este mecanismo molecular tan complejo y refinado para el silenciamiento de genes, podrá tener implicaciones fundamentales en la medicina del futuro, tanto en el campo diagnóstico como en el terreno de la terapéutica molecular.

REFERENCIAS

1. Couzin J. Nobel Prize: Physiology or Medicine. Method to Silence Genes earns loud praise. *Science* 2006; 314: 34.
2. Abbott A. Youthful duo snags a swift Nobel for RNA control of genes. *Nature* 2006; 443: 488.
3. Benítez-Bribiesca L. DNA. The secret of life? *Arch Med Res* 2003; 34: 355-356.
4. Benítez-Bribiesca L. La medicina traduccional. Un reto para la medicina moderna. *Acta Médica Grupo Ángeles* 2006; 4:133-137.
5. Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 1998; 391: 806-811.
6. Montgomery MK, Xu S, Fire A. RNA as target of double-stranded RNA-mediated genetic interference in *Caenorhabditis elegans*. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 15502-15507.
7. Advanced Information: The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2006. <http://nobelprize.org/cgi-bin/print?from=/nobel>
8. Mello CC, Conte Jr D. Revealing the world of RNA interference. *Nature* 2004; 431: 338-342.

