



Premio Nobel
MEDICINA O
FISIOLOGÍA 2024

Gusanos diminutos y los microARN

MARIO DE LA PIEDRA WALTER

Elegante no es el primer adjetivo que viene a la mente para describir a un gusano diminuto que vive bajo suelos templados. Descubierta y aislado por un zoólogo francés en 1900, el *Caenorhabditis elegans* – que mezcla en su nombre el griego *-caeno* (reciente) y *rhabditis* (en forma de bastón) con el latín *elegans* (elegante) – es una de las criaturas más estudiadas por el ser humano.

El *C. elegans* es un nemátodo de 1 mm de longitud que vive entre los granos de arena. Su sistema nervioso consta de tan sólo 302 neuronas, visibles a través de su piel transparente, y en la edad adulta está conformado en su totalidad por menos de 1000 células, lo que lo convierten en un modelo ideal para estudiar genes y los efectos de sus mutaciones. Pese a su aparente simpleza, el *C. elegans* comparte muchos genes y vías moleculares con organismos más complejos como nosotros.

Desde hace más de medio siglo, funge como modelo experimental para muchas enfermedades humanas que engloban trastornos neurológicos, cardiológicos y renales. En 1988, por ejemplo, se descubrió que la mutación de un solo gen aumentaba la vida útil de *C. elegans* hasta en un 65% y cinco años después se identificó otra mutante que podía extender su vida hasta diez veces, lo que impulsó las investigaciones sobre el envejecimiento y la esperanza de vida. Hasta este año, el *C. elegans* había contribuido a 6 premios Nobel y este mes sumó dos más a su minúscula vitrina.

El pasado 7 de octubre la Real Academia Sueca de las Ciencias anunció a los ganadores del Premio Nobel de Medicina o Fisiología 2024, Victor Ambros y Gary Ruvkun, por el descubrimiento de los microARN. Ambos científicos estadounidenses revolucionaron el campo de la genética con sus investigaciones sobre la regulación de la expresión de genes. Todos nuestros órganos y tejidos están constituidos por diferentes tipos de células que contienen la misma información genética en su ADN. Si todas las células tienen una información genética idéntica, ¿cómo es posible que tengan funciones distintas? La respuesta yace en la expresión genética, es decir, en si los genes están activos o no.

En los genes están las instrucciones para producir proteínas específicas, lo que permite a cada célula especializarse en un tipo distinto, como tejido muscular, piel, intestino o hasta cerebro. Una falla en los sistemas que regulan la expresión de estos genes puede causar enfermedades como el cáncer, diabetes o enfermedades autoinmunes.

El dogma central de la biología molecular establece que la información genética fluye en una sola dirección, del ADN al ARN y de este a la proteína; aunque hoy se saben que existen algunas excepciones. En otras palabras, el ADN contiene toda nuestra información genética guardada en secuencias de cuatro nucleótidos (adenina, citosina, guanina y tiamina).

A través de un proceso conocido como transcripción, la secuencia de ADN de un gen –que contiene las instrucciones para generar un tipo específico de proteínas – se copia en una secuencia de mRNA (ARN mensajero). Como su nombre lo indica, este sale del núcleo de la célula hasta la fábrica de proteínas como si llevara un mensaje con las instrucciones para armar. Ya en la fábrica de proteínas, esta secuencia de mRNA se traduce –de ahí que se le conoce como traducción– en un nuevo idioma: el de los aminoácidos.

El dogma central de la biología molecular establece que la información genética fluye en una sola dirección, del ADN al ARN y de este a la proteína; aunque hoy se saben que existen algunas excepciones. En otras palabras, el ADN contiene toda nuestra información genética guardada en secuencias de cuatro nucleótidos (adenina, citosina, guanina y tiamina).

Estos aminoácidos constituyen los bloques fundamentales de las proteínas y, según las instrucciones, definen la organización y la función de cada célula. A principios de la década de los sesenta, se descubrió que algunas moléculas conocidas como *factores de transmisión* se ligaban a ciertas regiones del ADN y determinaban que tipo de mRNA sería producido, lo que controlaba el flujo de información genética. Hasta la década de los noventa, se pensó que este era el único mecanismo de control sobre los genes, hasta la llegada de Ambros y Ruvkun.

Los dos científicos estadounidenses estudiaron dos variantes del *C. elegans*, los genes *lin-4* y *lin-14*, cuyas mutaciones producían defectos en la activación de ciertos genes durante el desarrollo. Ambros descubrió que el gen *lin-4* bloqueaba la actividad del gen *lin-14*, pero no estaba seguro si de forma directa o indirecta.

Trabajando en laboratorios distintos, Ambros se dedicó a descifrar la secuencia del *lin-4* mientras que Ruvkun se enfocó en el *lin-14*. Cuando Ambros identificó la secuencia del *lin-4*, se dio cuenta que no codificaba para una proteína, sino que producía una secuencia excepcionalmente corta de ARN, el *microARN*.

Por otro lado, Ruvkun constató que el gen *lin-14* codificaba para proteína siguiendo el dogma central, sin

embargo, cuando el *microARN* producido por el gen *lin-4* se adhería al mRNA (RNA mensajero), este dejaba de producir la proteína. Es decir, el *microARN* bloqueaba el proceso de traducción.

Ambros y Ruvkun habían dado con un mecanismo, elegante y desconocido, de regulación de genes. Durante muchos años estos hallazgos permanecieron lejos de los reflectores hasta que, en el año 2000, el grupo de investigación de Ruvkun descubrió que otro gen de *microARN* estaba presente en casi todos los organismos, incluyendo a nuestra especie. En los años siguientes, se identificaron miles de genes de *microARN* en humanos, por lo que parece ser un tipo de regulación universal en todos los organismos multicelulares.

Desde entonces, muchos grupos de investigación han enfocado sus esfuerzos en descifrar los mecanismos de acción de los *microARN* y sus funciones. Un solo *microARN*, por ejemplo, es capaz de regular a varios genes distintos, a la vez que un gen puede ser regulado por distintos *microARN*; lo que ajusta y coordina la expresión genética. Esto es de vital importancia en enfermedades como el cáncer, donde existe un defecto en la regulación genética que conlleva a la producción descontrolada de un solo tipo de células.

Muchos grupos de investigación han enfocado sus esfuerzos en descifrar los mecanismos de acción de los microARN y sus funciones. Un solo microARN, por ejemplo, es capaz de regular a varios genes distintos, a la vez que un gen puede ser regulado por distintos microARN; lo que ajusta y coordina la expresión genética. Esto es de vital importancia en enfermedades como el cáncer, donde existe un defecto en la regulación genética que conlleva a la producción descontrolada de un solo tipo de células.

Tanto en la leucemia linfocítica crónica como en el cáncer hepatocelular y colorrectal, se han identificado mutaciones de genes de *microARN* que resultan en una falta de control sobre el ciclo celular y la proliferación de células cancerosas.

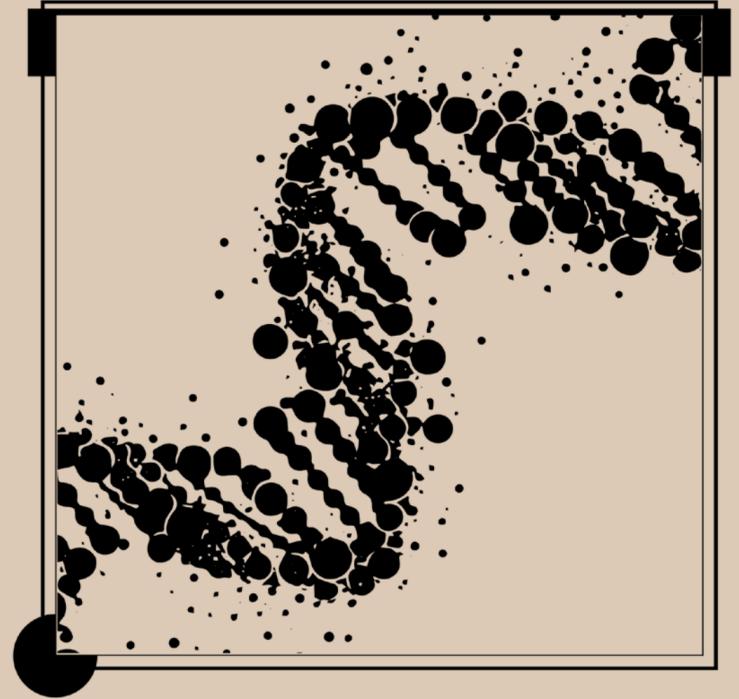
Del mismo modo, defectos en la regulación de genes por medio del *microARN* se asocian a enfermedades cardiovasculares como el infarto cardiaco o el derrame cerebral, así como a la predisposición a condiciones como el alcoholismo o la obesidad.

Ambros y Ruvkun, los laureados de este año, dedicaron sus estudios al diminuto *C. elegans*. Una vez más, esta pequeña creatura nos reveló grandes cosas sobre la naturaleza y sobre nosotros mismos. Con estas investigaciones crece nuestro entendimiento sobre la regulación de los genes y la evolución de todas las formas complejas de vida sobre la tierra, elegante tal vez es la palabra correcta.



REFERENCIAS

- Nobel Prize Press release 2024. Disponible en: www.nobelprize.org/prizes/medicine/2024/press-release/
- Callaway E, Sanderson K (2024) Medicine Nobel awarded for gene-regulating 'microRNAs'. Nature News. Disponible en: www.nature.com/articles/d41586-024-03212-9
- BBC World Service (2021) *C. elegans*, la criatura transparente que ha revelado cosas sorprendentes sobre cómo nuestros cuerpos funcionan...y fallan. BBC. Disponible en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias>.



*MARIO DE LA PIEDRA WALTER
Médico por la Universidad La Salle
y neurocientífico por la Universidad
de Bremen. En la actualidad cursa su
residencia de neurología en Berlín,
Alemania.