

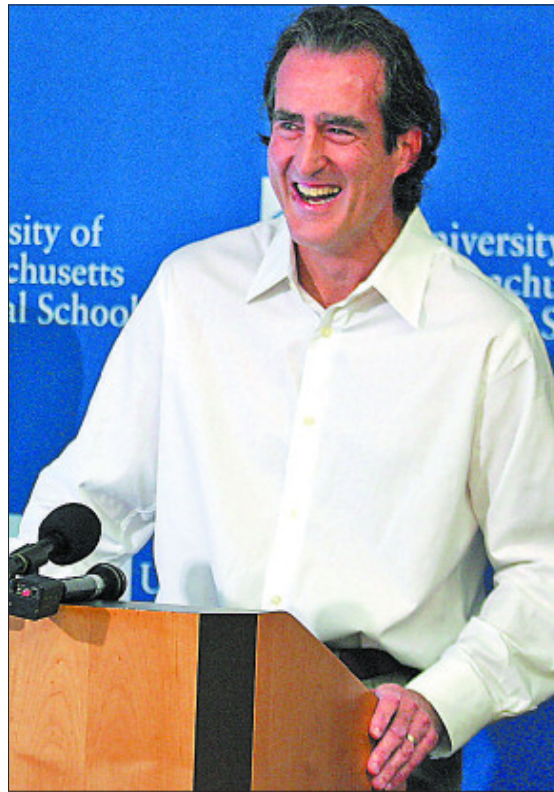
PREMIO NOBEL DE MEDICINA 2006

El ARN de interferencia: el poder del silencio

El descubrimiento de un mecanismo genético con muchas aplicaciones

JOSÉ MARÍA SILVA LEAL
El dogma central de la Biología describe cómo la información genética contenida en el núcleo celular en forma de ADN es copiada a ARN mensajero (ARNm), transportada al citoplasma y, posteriormente, usada para producir proteínas. El estudio y caracterización de los diferentes mecanismos que controlan este proceso es uno de los objetivos fundamentales de la ciencia moderna. El premio Nobel en Medicina de este año ha distinguido a los profesores Andrew Z. Fire (Universidad de Stanford) y Craig C. Mello (Universidad de Massachusetts) por su descubrimiento de un nuevo mecanismo de regulación de la expresión génica, el ARN de interferencia (ARNi).

La historia de este hallazgo es, cuando menos, curiosa. Antes del descubrimiento del ARNi un fenómeno denominado silenciamiento génico había sido descrito en plantas transgénicas. En experimentos diseñados para potenciar el color de las petunias, en donde el número de copias del gen responsable de la pigmentación había sido aumentado mediante ingeniería genética, se observó que se producía el resultado contrario, originándose una flor blanca. En los años siguientes este fenómeno fue descrito en otras plantas transgénicas y en otros organismos modelo. Aunque se identificó que este efecto era producido por la inhibición de la ex-



Andrew Fire (izquierda) y Craig Mello, la semana pasada, tras conocer la noticia del galardón. / REUTERS

El trabajo de Fire y Mello publicado en 1998 tuvo una enorme repercusión

presión del gen que se intentaba potenciar y que el ARN tenía un papel fundamental en ello, la explicación molecular del proceso no vio la luz hasta el descubrimiento de Fire y Mello.

En 1998 estos investigadores estaban buscando un modo eficiente de silenciar genes como estrategia para estudiar su función en el desarrollo del nematodo *C. elegans*. Para ello, inyectaron moléculas de ARN complementario al ARNm del gen que querían silenciar (antisense) en las células del gusano. Esta técnica era por lo general muy inconsistente y los efectos producidos muy modestos. En sus experimentos, ni el uso de antisense ni el de la secuencia complementaria a éste (sense) produjeron efecto alguno. Inesperadamente, una mezcla de sense y antisense, en donde estas dos especies moleculares de cadena sencilla habían hibridado formando un ARN de doble cadena (ARNdc), produjo la ablación casi completa de la expresión del gen diana.

En su artículo original, Fire y Mello demuestran que es posible el silenciamiento específico de un gen mediante la introducción en la célula de ARNdc que contiene

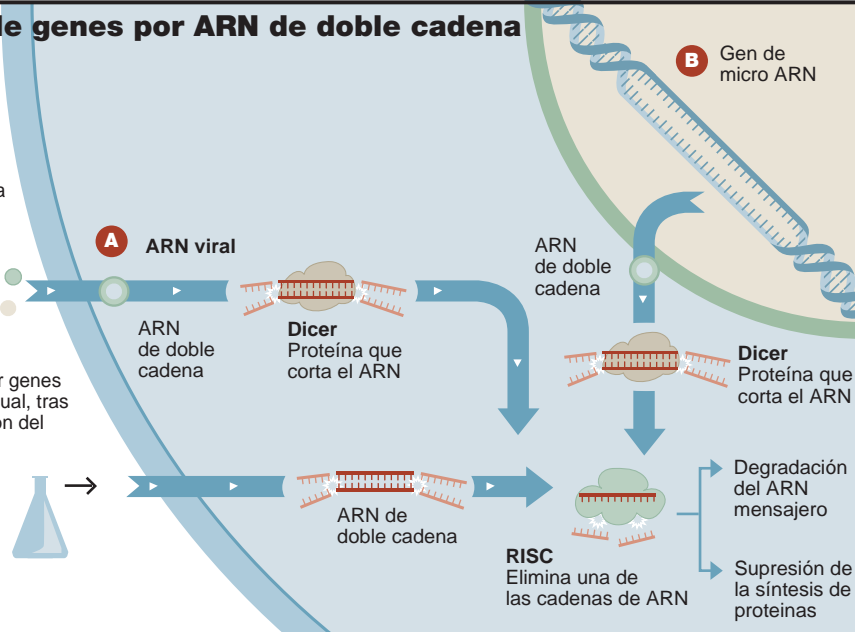
Silenciamiento de genes por ARN de doble cadena

En la célula, distintos procesos el mecanismo de interferencia del ARN.

A Cuando un virus de ARN infecta la célula, inyecta su genoma, que consiste en una doble cadena de ARN. El ARN de interferencia destruye el ARN viral, previniendo así la formación de nuevos virus.

B La síntesis de muchas proteínas está controlada por genes que codifican microARN, el cual, tras su proceso, evita la traducción del ARN mensajero a proteína.

C En el laboratorio, moléculas de ARN de doble cadena se hacen a medida para activar el complejo RISC para degradar ARN mensajero para un gen.



EL PAÍS

la secuencia homóloga. Además, proponen que este fenómeno es mediado por un mecanismo endógeno natural, que tiene como consecuencia la degradación del ARNm y que es usado por la célula para controlar la expresión génica. Finalmente, sugieren una conexión entre este mecanismo y el fenómeno descrito en plantas.

La publicación de este estudio tuvo una excepcional repercusión en la comunidad científica. En menos de un año se documentó la presencia de ARNi en una gran diversidad de organismos modelo, incluyendo la mosca del vinagre, tripanosomas, planaria, hidra y pez-cebra. Los estudios

en mamíferos sufrieron unos años de retraso debido a que la introducción de fragmentos ARNdc mayores de 30 nucleótidos en estas células activa una reacción fisiológica que origina la muerte celular. Finalmente, el descubrimiento de que secuencias más cortas inducen ARNi sin producir toxicidad demostró la generalidad de este fenómeno entre los organismos eucariotas, siendo la única notable excepción la levadura *S. cerevisiae*.

Durante los años siguientes, una gran parte de la maquinaria celular básica relacionada con el ARNi fue identificada. Ahora sabemos que el ARNdc es procesa-

do por la enzima Dicer en fragmentos pequeños, de 19 a 21 nucleótidos, y que estos fragmentos se unen a un complejo de proteínas denominado RISC (del inglés RNA-Induced Silencing Complex) que reconoce y degrada el ARNm homólogo al ARNdc.

Paralelamente a la caracterización de sus componentes, también se han desvelado algunas de las funciones naturales que el ARNi ejerce en la célula. Así, se ha identificado una clase de ARNdc producidos de forma endógena, los microARNs, que regulan los niveles de expresión génica de, al menos, el 30% de

todo el genoma. Además, el ARNi ha sido implicado en la respuesta defensiva de la célula tras una infección viral y en el mantenimiento de la estabilidad genómica mediante el silenciamiento de los elementos genéticos móviles (transposones).

Aunque la identificación de este nuevo mecanismo celular es una razón de peso para la concesión del Premio Nobel de Medicina, este reconocimiento les ha legado a sus descubridores inusualmente pronto, tan sólo ocho años después de su publicación. La razón para ello es que este descubrimiento ha posibilitado el desarrollo de herramientas genéticas con la capacidad de silenciar cualquier gen del genoma que se desee.

Tras la secuenciación completa de varios genomas, incluido el humano, los investigadores nos encontramos ante el reto de asignar una función a todos los genes identificados. La tecnología derivada del ARNi ha revolucionado la forma en que la función génica es analizada. De una manera sencilla y eficiente ahora podemos realizar estudios denominados *de pérdida de función* en donde ARNdc diseñados artificialmente son introducidos en la célula para silenciar un gen determinado. Esta tecnología representa una oportunidad única para identificar genes implicados en cualquier proceso biológico o enfermedad. Además, debido a su sencillez, estos estudios pueden ser realizados en miles de ge-

Con el ARNi se pueden identificar genes implicados en una enfermedad

nes a la vez, dándonos una perspectiva global del problema biológico que se estudia. Aparte de su incuestionable relevancia como herramienta de investigación, esta tecnología está empezando a ser aplicada a la biomedicina, en donde está levantando una gran expectación. Así, se trabaja para que en un futuro pueda usarse para silenciar, por ejemplo, genes alterados en enfermedades tumorales, genes virales en pacientes seropositivos, o los genes causantes de elevados niveles de colesterol en sangre.

En resumen, el descubrimiento del ARNi ha expandido enormemente el conocimiento científico sobre los mecanismos implicados en la regulación génica. Además, el desarrollo de tecnologías basadas en el ARNi nos ha equipado a los investigadores con poderosísimas herramientas experimentales para estudiar la función génica. La adaptación de esta tecnología a la biomedicina, aunque aún en desarrollo, ha abierto expectativas terapéuticas sin precedentes.

José María Silva Leal es investigador en Cold Spring Harbor Laboratory, Nueva York.

El análisis exhaustivo de la actualidad económica y empresarial.



Negocios
Cada domingo, con EL PAÍS.

EL PAÍS