

# Premio Nobel de Medicina para los descubridores de los microRNAs

Mayte Montero y Javier Álvarez.

Instituto de Biomedicina y Genética Molecular (IBGM), Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid y CSIC.

El premio Nobel de Fisiología y Medicina de 2024 ha recaído en los investigadores Víctor Ambros, de la UMass Chan Medical School, en Worcester, MA, y Gary Ruvkun, de la Harvard Medical School, en Boston, MA, por el descubrimiento de los microRNAs.

Victor Ambros completó su PhD en 1979 en el Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT) y después continuó trabajando en el MIT como becario postdoctoral en el laboratorio del premio nobel Robert Horvitz. Horvitz compartió este premio en 2002 con Sydney Brenner y John Sulston por sus estudios en el gusano *Caenorhabditis elegans* sobre la regulación genética del desarrollo y la muerte celular programada.

Gary Ruvkun completó su PhD en Harvard en 1982 y realizó después su posdoctorado también en el MIT en el mismo laboratorio de Horvitz. Allí conoció a Ambros y comenzaron sus investigaciones sobre la genética de la regulación temporal del desarrollo en el nematodo *C. elegans*. En concreto, estudiaban cepas con mutaciones en los genes *lin-4* y *lin-14*, dos genes clave en el desarrollo del gusano. *Lin-14* es un factor de transcripción que controla los tiempos del desarrollo larval. En concreto, los niveles de este factor de transcripción son altos al comienzo del primer estadio larval (L1) y luego rápidamente caen, lo que resulta esencial para pasar a los siguientes estadios de desarrollo. Esta caída se debe al gen *lin-4* cuya expresión se produce precisamente al final de la etapa L1. Mutantes de *lin-14* tienen múltiples alteraciones porque saltan la etapa L1 y pasan directamente a las siguientes. Mutantes de *lin-4*, en cambio, se mantienen en la etapa L1 sin ser capaces de pasar a las siguientes.

Tras el posdoctorado de ambos en el laboratorio de Horvitz, en torno a 1984-85, ambos consiguieron establecer sus propios laboratorios a poca distancia de allí, en la Universidad de Harvard, donde continuaron estudiando estos dos genes. Ambros había demostrado previamente que el gen *lin-4* era un regulador negativo de *lin-14*, pero el mecanismo de este efecto era desconocido. Ya en su nuevo laboratorio de Harvard, consiguió clonar el gen *lin-4* tras un mapeo metódico que le llevó cuatro años, y el resultado fue sorprendente. Todos esperaban encontrar un gen que codificara para una proteína responsable del bloqueo del *lin-14*. Y sin embargo *lin-4* demostró ser extremadamente corto y todos los análisis que hicieron sobre la secuencia indicaron que no codificaba para ninguna proteína, sugiriendo que era directamente ese pequeño RNA de solo 22 nucleótidos el responsable directo de la inhibición de *lin-14*.

Al mismo tiempo, también en su nuevo laboratorio, Gary Ruvkun comprobaba que *lin-4* no inhibía la transcripción en el núcleo de *lin-14*, de modo que la regulación negativa ocurría en una etapa posterior, a nivel de su traducción a proteínas en el citoplasma. Ambos investigadores también comprobaron al tiempo que la inhibición requería un segmento del mRNA de *lin-14* que tenía secuencia complementaria al RNA sintetizado desde *lin-4*, y que era la unión de esas secuencias complementarias la que generaba la inhibición. Finalmente publicaron estos resultados en 1993 en dos trabajos en la revista Cell, en los que cada uno describía sus resultados.

Estos resultados despertaron inicialmente muy poco interés en la comunidad científica. El mecanismo de regulación era interesante, pero muy extraño y se consideró una peculiaridad de los gusanos *C. elegans*, que no tendría seguramente equivalentes en mamíferos. De hecho, poco después de publicar sus resultados, Ambros intentó obtener una plaza permanente en Harvard y se la denegaron, por lo que tuvo que moverse a la Geisel School of Medicine at Dartmouth, en Hanover, NH, donde estuvo hasta 2008, antes de moverse a su laboratorio actual. No es la primera vez que la valía de un científico no es apreciada en sus inicios por sus propios compañeros. Una de las ganadoras del Premio Nobel de Medicina 2023, Katalin Kariko, en relación con las vacunas de RNA, tuvo que dejar la Universidad de Pennsylvania porque sus resultados tampoco les parecieron interesantes.

Sin embargo, en el año 2000, Ruvkin descubrió otro pequeño RNA regulador (después llamados miRNAs) producido por el gen *let-7*, que ya no era específico de gusanos, sino que estaba ampliamente distribuido en distintas especies animales, desde insectos hasta peces y mamíferos, entre ellos el ser humano. En los años siguientes se hallaron cientos de miRNAs diferentes y se hizo evidente que se trataba de un mecanismo de regulación universal. Se conocen hoy en humanos más de mil miRNAs diferentes, y se sabe que en torno a un 60% de nuestros genes están regulados por miRNAs.

Este es uno de esos pocos casos en ciencia en los que lo que se encuentra no se corresponde con una hipótesis previa, sino que es algo totalmente imprevisto y que abre la puerta a un nuevo paradigma de regulación de la expresión génica que nadie había previsto. Estos hallazgos abrieron la puerta a todo un nuevo mundo de regulación de la expresión génica. Sabemos que todas las células de nuestro organismo poseen el mismo genoma, pero lo expresan de manera diferente. Neuronas y células musculares son tan diferentes porque sintetizan proteínas diferentes a partir del mismo material genético. Hasta los descubrimientos de Ambros y Ruvkun se creía que esa expresión genética diferencial estaba determinada por completo en el núcleo, a nivel de la transcripción o de la maduración de los mRNAs. Ahora sabemos que parte de ese fenómeno ocurre en el citoplasma, a través del efecto de los miRNAs sobre los mRNAs maduros antes de la traducción a proteínas. Y un hecho clave es que el regulador es otro RNA de muy pequeño tamaño, y con ello Ambros y Ruvkun abrieron también una nueva página en el libro de la Biología, la de los RNAs no codificantes.

La historia de este premio nobel no estaría completa si no mencionamos el premio nobel obtenido por Andrew Fire and Craig Mello en 2006, por el descubrimiento del fenómeno de silenciamiento de RNA. Mediante experimentos realizados también en el gusano *C. elegans*, vieron que pequeñas moléculas de RNA de doble hebra (los siRNA) eran capaces de activar la destrucción específica de mRNAs que contenían la misma secuencia de bases. Publicaron estos datos en 1998, y en este caso la comunidad científica se dio cuenta rápidamente de la importancia de este descubrimiento, que permitía apagar selectivamente genes concretos y estudiar los efectos en situaciones experimentales, o bien utilizarlos directamente en la terapéutica clínica. De ahí la rápida concesión del Premio Nobel solo 8 años después.

Curiosamente, los siRNA descubiertos por Fire y Mello utilizan para conseguir sus efectos una maquinaria celular casi idéntica a la que usan los miRNA. Por este motivo, en una de sus primeras manifestaciones, Ambros dijo que estaba muy sorprendido por haber obtenido el Premio Nobel, porque consideraba que su trabajo había sido ya reconocido cuando Fire y Mello recibieron el suyo en 2006. Hay que decir también que todos estos investigadores estaban muy en contacto. Mello hizo su PhD en el laboratorio de Ambros a finales de los 80 y Ruvkun estuvo en su comité de Tesis. Y más recientemente Mello reclutó a Ambros para moverse a su laboratorio actual.

Y sin embargo, la realidad es que el premio nobel de Mello y Fire no cubría el campo de los miRNA. Con el descubrimiento de los siRNA, Mello y Fire pusieron sobre la mesa fundamentalmente una técnica poderosísima de manipulación genética, tanto a nivel experimental como clínico. Se han creado enormes bibliotecas de siRNA que nos permiten silenciar casi cualquier gen en múltiples organismos. En nuestro laboratorio los usamos todos los días. Pero los siRNA no tienen un papel muy importante en la regulación de la expresión génica *in vivo*. En cambio, los miRNA descubiertos por Ambros y Ruvkun son esenciales para el funcionamiento normal de nuestras células y tejidos. Un único miRNA puede regular la expresión de muchos genes diferentes, y cada gen puede ser regulado por muchos miRNA diferentes, coordinando así redes enteras de genes y permitiendo la evolución de organismos cada vez más complejos. Además, alteraciones en los miRNA juegan un papel importante en muchas enfermedades, entre ellas el cáncer.

Este premio es también un premio a la Ciencia Básica, a cómo intentando encontrar la relación entre dos genes que controlan el desarrollo de un gusano se puede dar un salto fundamental en el conocimiento y en el avance de la Medicina. Es también un premio a los organismos modelo, siempre denostados con el argumento de que no son relevantes para estudiar problemas médicos. Este es el tercer premio Nobel en Fisiología y Medicina que reciben investigadores que han trabajado en el gusano *C. elegans*, un nematodo seleccionado específicamente como organismo experimental por Sydney Brenner en los 60s y que ha demostrado ya cumplidamente que permite obtener muchas conclusiones extrapolables al ser humano. Hay que decir también que los hallazgos de Ambros y Ruvkun no hubieran sido posibles sin el espíritu de colaboración y de compartir información, esencial en ciencia y que está especialmente presente en la comunidad de investigadores en *C. elegans*.

## PÍLDORA DE INFORMACIÓN

El reposicionamiento de fármacos está tomando impulso. Un efecto colateral de un fármaco, molesto antaño, puede inspirar un nuevo campo farmacoterápico en una enfermedad diferente a la originalmente concebida. Recuérdese la iproniazida en el tratamiento de la tuberculosis y la mejoría del estado de ánimo de los pacientes; un avezado psiquiatra la convirtió en el primer fármaco antidepresivo que más tarde este efecto se asoció a la inhibición de la monoamino oxidasa (MAO).