

## Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2006

### El silencio de los genes

A comienzos de la década de 1990, el noruego Rich Jorgensen y su grupo, realizando experimentos en plantas de petunia, introdujeron en ellas información genética suplementaria con el objeto de lograr producir flores de un color púrpura más intenso. Inyectando segmentos de ácido desoxirribonucleico (ADN), aportaron los genes conteniendo las instrucciones que permiten que la flor sintetice la proteína responsable del color púrpura. Para sorpresa de los investigadores, muchas de las flores no sólo no eran púrpura sino que aparecían flores blancas, es decir, que se bloqueaba la expresión de los genes responsables del color. Buscando explicar este fenómeno, denominado co-supresión homóloga, se descubrió que ciertas moléculas en la célula son capaces de silenciar a los genes, de censurarlos, impidiendo su expresión. Se trata de ácidos ribonucleicos (ARN) similares a los ARN mensajeros (ARNm) que transportan las instrucciones desde los genes, el ADN nuclear, hasta las maquinarias citoplasmáticas donde finalmente se sintetizan las proteínas.

Andrew Fire y Craig Mello son los investigadores estadounidenses que lograron definir las características moleculares de ese proceso de interferencia en la expresión de la información contenida en los genes, trabajo pionero que acaba de ser reconocido con el Premio Nobel de Medicina o Fisiología 2006. Mediante una serie de experimentos realizados en el gusano *Caenorhabditis elegans*, que deslumbran por el ingenio con el que fueron concebidos, lograron demostrar que la molécula responsable de esta sorprendente acción inhibitoria es un ARN, razón por la que el fenómeno es conocido como ARN-interferencia (ARNi). La función característica del ARN es la de actuar como mensajero, transportando una copia complementaria de la información contenida en los genes, ubicados en el núcleo de la célula, hasta los sitios donde se sintetizan las proteínas en su citoplasma. Sin embargo, en los últimos años se ha demostrado que numerosos mecanismos que regulan la actividad de los genes dependen de distintos tipos de moléculas pequeñas de ARN simples o de doble cadena, como en el caso estudiado por Fire y Mello. Estas moléculas parecen actuar degradando el mensaje proveniente del núcleo y, finalmente, bloqueando la generación de esos mensajes a nivel de los propios genes. A partir de la descripción inicial, este proceso se ha identificado en hongos, plantas, diversos organismos inferiores y también en mamíferos, es decir, que se trata de una actividad esencial para la vida que parece haber aparecido hace más de mil millones de años, posiblemente para defender a las plantas y a los hongos de ciertos virus invasores. Precisamente, en un sentido más amplio, el hallazgo del papel central que esas moléculas –pequeños ARNs de doble hélice– desempeñan en el control de diversas actividades claves también en organismos superiores es lo que reconoce la distinción que acaba de otorgarse. Se trata de un cambio fundamental en el paradigma bajo el que se conciben tanto el control genético como el que ejerce el medio exterior en la expresión de las instrucciones contenidas en los genes de las células.

Los hallazgos de Fire y Mello, publicados en la revista británica *Nature* el 19 de febrero de 1998, concitaron de inmediato un enorme interés. Durante ese mismo año se publicaron 15 trabajos sobre el ARNi, mientras que en 2003 aparecieron más de 1000 artículos sobre el tema. En el año 2002, la prestigiosa publicación *Science* consideró a estas pequeñas moléculas de ARN como el “hallazgo más

importante del año". En esa ocasión el Premio Nobel Phillip A. Sharp, del *Massachusetts Institute of Technology* (MIT), declaró que "el ARNi es el descubrimiento más importante y excitante de la última década, tal vez de las últimas décadas". Como afirmó el Profesor Göran K. Hansson, presidente del Comité Nobel de Fisiología o Medicina durante la ceremonia de entrega del Premio a Fire y Mello el 10 de diciembre pasado: "Vuestro descubrimiento de la ARN interferencia ha develado un nuevo principio en la regulación del flujo de la información genética. Ha agregado una nueva dimensión a nuestra comprensión de la vida a la vez que ha proporcionado nuevas herramientas a la medicina."

En esencia, los experimentos de Fire y Mello, que investigaban un mecanismo apropiado para lograr silenciar ciertos genes en el gusano con el objeto de poder estudiar su función durante el desarrollo, consistieron en inyectar moléculas de ARN complementario al del ARN mensajero del gen que buscaban silenciar, lo que se conoce como *antisense*. Los resultados fueron muy modestos y poco convincentes, similares a los que se obtuvieron inyectando la secuencia complementaria al *antisense*, es decir el *sense*. Pero sorprendentemente, una mezcla de ambos ARN (*sense* y *antisense*) –que debido a su complementariedad se hibridaban entre sí formando un ARN de doble cadena (ARNdc)– logró silenciar casi por completo la expresión del gen que contenía la información copiada en el ARNm. Se demostró así que resulta posible silenciar de manera específica a un gen mediante la introducción en la célula del ARNdc que contiene la secuencia homóloga, es decir, la copia de la información codificada en el gen en cuestión<sup>1</sup>.

A partir de entonces es mucho lo que se ha avanzado en el conocimiento del mecanismo íntimo de este fenómeno. Por ejemplo, se sabe que el ARNdc es disecado por la enzima Dicer en pequeños fragmentos de alrededor de 20 nucleótidos. Una de las cadenas de ARN resultantes se une a un complejo de proteínas llamado RISC (*RNA-Induced Silencing Complex*) que, al transportar esa cadena, reconoce un segmento en el ARNm homólogo al ARNdc utilizado y lo destruye, impidiendo así la expresión del gen que aquel ha copiado. También se han identificado ARNdc's producidos por las propias células, lo que ha puesto sobre la pista de las numerosas funciones que en condiciones fisiológicas desempeña este mecanismo de silenciamiento de los genes.

Estos hallazgos no solo tuvieron una difusión explosiva en la comunidad biológica sino que no tardaron en advertirse sus implicancias económicas. En 2003, la famosa publicación de negocios *Fortune* decía lo siguiente: "Los avances que llevan a ganar el Premio Nobel son muy poco frecuentes, los que generan miles de millones de dólares son aún más escasos, y aquellos en los que se combinan ambas características son casi imposibles de observar. En la industria biotecnológica se han producido hasta ahora solo dos. Uno lo constituyó la posibilidad de identificar los genes y aislarlos mediante el corte de la molécula de ADN, lo que permitió implantar genes en células para producir fármacos como la eritropoyetina y varios otros. El segundo fue el descubrimiento de los anticuerpos monoclonales –por el que César Milstein recibió el Premio Nobel en 1984– moléculas capaces de identificar tejidos enfermos para destruirlos. El mercado mundial de ambos productos supera los diez mil millones de dólares. Ahora parece avizorarse otro caso en el horizonte de la biotecnología. Se trata de una técnica que avanza con inusitada velocidad denominada ARN interferencia o ARNi. Es un proceso que ocurre normalmente en las células y que los científicos están en condiciones de controlar para desactivar selectivamente ciertos genes. Despierta un gran interés por dos razones. Primero, porque el ARNi puede proporcionarnos en unos pocos años una idea aproximada de lo que hace cada uno de nuestros genes, un conocimiento del que parecían separarnos décadas. En segundo lugar, este hallazgo promete generar fármacos novedosos que silencien genes causantes de enfermedades. Se han publicado estudios realizados tanto en ratones como en tubos de ensayo, sugiriendo que fármacos basados en esta tecnología pueden ser útiles para tratar ciertos tipos de cáncer, enfermedades como las causadas por virus como el de la hepatitis C y el HIV e inclusive, tal vez, afecciones neurológicas como la corea de Huntington".

Sólo ocho años han transcurrido entre el descubrimiento de estos mecanismos básicos y el otorgamiento del Premio Nobel a los responsables del mismo, Fire y Mello, de 47 y 45 años respectivamente. Este galardón viene a coronar las prestigiosas distinciones compartidas e individuales de que han sido objeto en todo el mundo durante los últimos años. Fire, que trabaja desde 2003 en la Universidad de Stanford, California, luego de desempeñarse por muchos años en la Carnegie Institution en Baltimore, colaboró con otros dos científicos distinguidos con el Premio Nobel, Phillip Sharp en el MIT y Sydney Brenner en Cambridge, Inglaterra, uno de los padres de la biología molecular. A su vez, Craig Mello, que trabaja en la Facultad de Medicina de la Universidad de Massachussets, se formó en las Universidades de Brown y Harvard.

Esta tecnología derivada de la supresión de la expresión de los genes mediante la interferencia por parte de moléculas de ARN ya ha dado importantes frutos en la investigación fundamental. Se piensa que este mecanismo actúa en condiciones normales protegiendo a las células de infecciones virales, asegurando la estabilidad de la información genética y constituyendo una especie de sistema inmunológico de defensa de los genes. También participa en el desarrollo de los organismos y en muchos otros complejos fenómenos biológicos. Entre ellos, cabe citar que el proceso de ARNi contribuye a asegurar la estabilidad del genoma manteniendo silenciados a los elementos móviles del genoma. Se han empleado reactivos de ARNi para localizar genes que participan en procesos tan diversos como el envejecimiento y el cáncer.

El descubrimiento de estas capacidades ocultas de las pequeñas moléculas de ARN, ha generado un esfuerzo de investigación sin precedentes. Las previsiones económicas a las que hacía referencia el párrafo de la revista *Fortune* arriba citado, no estaban erradas. Numerosas compañías comerciales están diseñando moléculas que potencialmente puedan impedir la expresión de genes vinculados con diversas enfermedades. Se está investigando un ARNi que bloquea la expresión del gen vinculado al crecimiento de nuevos vasos sanguíneos en la retina de pacientes con degeneración macular y se están realizando ensayos clínicos con ARNis para el tratamiento de la hepatitis C y del virus sincicial respiratorio. No se trata de experiencias sencillas debido al tamaño de la molécula y a algunas reacciones tóxicas que se han observado luego de su administración. El ARNi ya se ha convertido en una herramienta esencial para investigar el modo en que se regula el tráfico de información dentro de las células. Falta aún mucho por investigar para confirmar su potencial como fármacos basados en la genética, destinados a interferir con la expresión del gen responsable de causar una determinada enfermedad. Sin embargo, la velocidad con que se avanza en este campo y la cantidad de recursos que se dedican a explorarlo, justifica pensar que el tiempo que media entre el hallazgo inicial y su aplicación práctica será cada vez más breve. En este caso, se ha premiado a dos científicos muy jóvenes y, además, muy poco tiempo después de haber realizado su descubrimiento.

Muchos han caracterizado a estos hallazgos como la "revolución del ARN". Sin embargo, tal como con agudeza lo señalan Mello y Conte en una reciente y muy completa revisión sobre el tema, "considerando el papel potencial del ARN como un biopolímero esencial para la vida, resultaría más apropiado denominarla "revelación del ARN". No es que el ARN esté tomando ahora el control de las células sino que las ha estado controlando desde siempre. Lo que sucede es que nosotros no lo habíamos advertido hasta ahora"<sup>2</sup>.

Como sucede habitualmente, la historia detrás del Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2006 pone de manifiesto lo que caracteriza a la gran ciencia: la curiosidad que impulsa al ser humano a conocer cómo funciona el universo; la imposibilidad absoluta de predecir las consecuencias de esa curiosidad, ya que nadie hubiera imaginado que el intento de lograr petunias con un color más intenso conduciría al descubrimiento de mecanismos básicos para la vida; la belleza intrínseca que caracteriza a toda per-

cepción que demuestra ser correcta acerca del modo en que funciona la naturaleza; la rápida transferencia de los conocimientos a la práctica, en este caso de la medicina y de la biología en general, por ejemplo, la agricultura y, finalmente, el papel decisivo que hoy desempeña la ciencia en el crecimiento económico.

Los dirigentes de cualquier sociedad contemporánea que pretenda avanzar, deben entender la naturaleza de la cadena que conforma este círculo virtuoso y, en consecuencia, apoyar con decisión el desarrollo y fortalecimiento de todos sus eslabones, pues cada uno de ellos resulta imprescindible para que este círculo se complete.

*Guillermo Jaim Etcheverry*

e-mail: jaimet@mail.retina.ar

1. 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.
2. Mello, CD, Conte D Jr. Revealing the world of RNA interference. *Nature* 2004; 431: 338-42.

-----

El escepticismo pudiera estar o no estar de moda. Yo no os aconsejo que figuréis en el coro de sus adeptos ni en el de sus detractores. Yo os aconsejo, más bien, una posición escéptica frente al escepticismo. Por ejemplo: "Cuando pienso que la verdad no existe, pienso, además, que pudiera existir, precisamente por haber pensado lo contrario, puesto que no hay razón suficiente para que sea verdad lo que yo pienso, aunque tampoco demasiada para que deje de serlo". De este modo nadáis y guardáis la ropa, dais prueba de modestia y eludís el famoso argumento contra escépticos, que lo es sólo contra escépticos dogmáticos.

Antonio Machado (1875-1939)

Juan de Mairena. Sentencias, donaires, apuntes y recuerdos de profesor apócrifo. (Cuarta edición). Buenos Aires: Losada, 1968. XVIII, p 78