



El ácido ribonucleico salta a la escena

Laura Angélica Díaz-Martínez

El siglo XX ha pasado a la historia como el siglo del gen. Y es que, empezando por el redescubrimiento de los trabajos de Mendel, que dieron origen a la genética, pasando por la descripción de la estructura del ácido desoxirribonucleico (ADN) y cerrando con la puesta en marcha del Proyecto Genoma Humano, el ADN acaparó la atención de varias generaciones de científicos, medios de comunicación y público en general. Sin embargo, apenas iniciando el siglo XXI, esta molécula está a punto de ser destrozada por su “hermano incómodo”, el ácido ribonucleico (ARN), gracias al descubrimiento de una asombrosa propiedad de ciertas moléculas de ARN llamada “interferencia”.

Todo inició en la década de 1980, con varios estudios realizados en plantas: una serie de experimentos particularmente interesantes, cuyo fin era obtener petunias con colores más intensos. El color de los pétalos de las petunias, como en todas las flores, depende de la actividad de ciertos genes que contienen las instrucciones para elaborar las proteínas necesarias para la producción de sustancias coloridas.

Sin embargo, los pasos necesarios para pasar de un fragmento de ADN (el gen) a una proteína son más complicados de lo que parecen, y tienen como paso intermedio la producción de una molécula de ARN llamada *ARN mensajero* (ARNm). El ARN mensajero no es más que una copia de las instrucciones contenidas en el gen. A diferencia del ADN, que está permanentemente encerrado en el núcleo de la célula, el ARN mensajero puede viajar hacia el citoplasma, que es donde las

instrucciones contenidas en él son traducidas para formar la proteína en cuestión.

La idea que usaron los investigadores para aumentar el color de las petunias fue precisamente inducir la producción de grandes cantidades del ARN mensajero que contiene la información para producir una de las proteínas responsables del color. Su idea era, lógicamente, que si se tenían más “órdenes de fabricación” se podrían producir cantidades mayores de proteína, y por lo tanto se obtendrían flores más coloridas. Pero para sorpresa de todos, lo que obtuvieron fueron flores prácticamente blancas. Es decir, ¡al aumentar la cantidad de ARN mensajero, se redujo la cantidad de proteína, en lugar de aumentar!

A este fenómeno, en que una molécula de ARN interfiere de alguna forma con la función de un determinado gen, se le llamó “interferencia de ARN”. Sin embargo, el descubrimiento del fenómeno de interferencia de ARN permaneció como una rareza única de las plantas, una simple paradoja más que nadie supo cómo explicar; hasta 1998, cuando el mismo efecto fue observado al alimentar gusanos de tierra (*Caenorhabditis elegans*) con fragmentos de ARN.

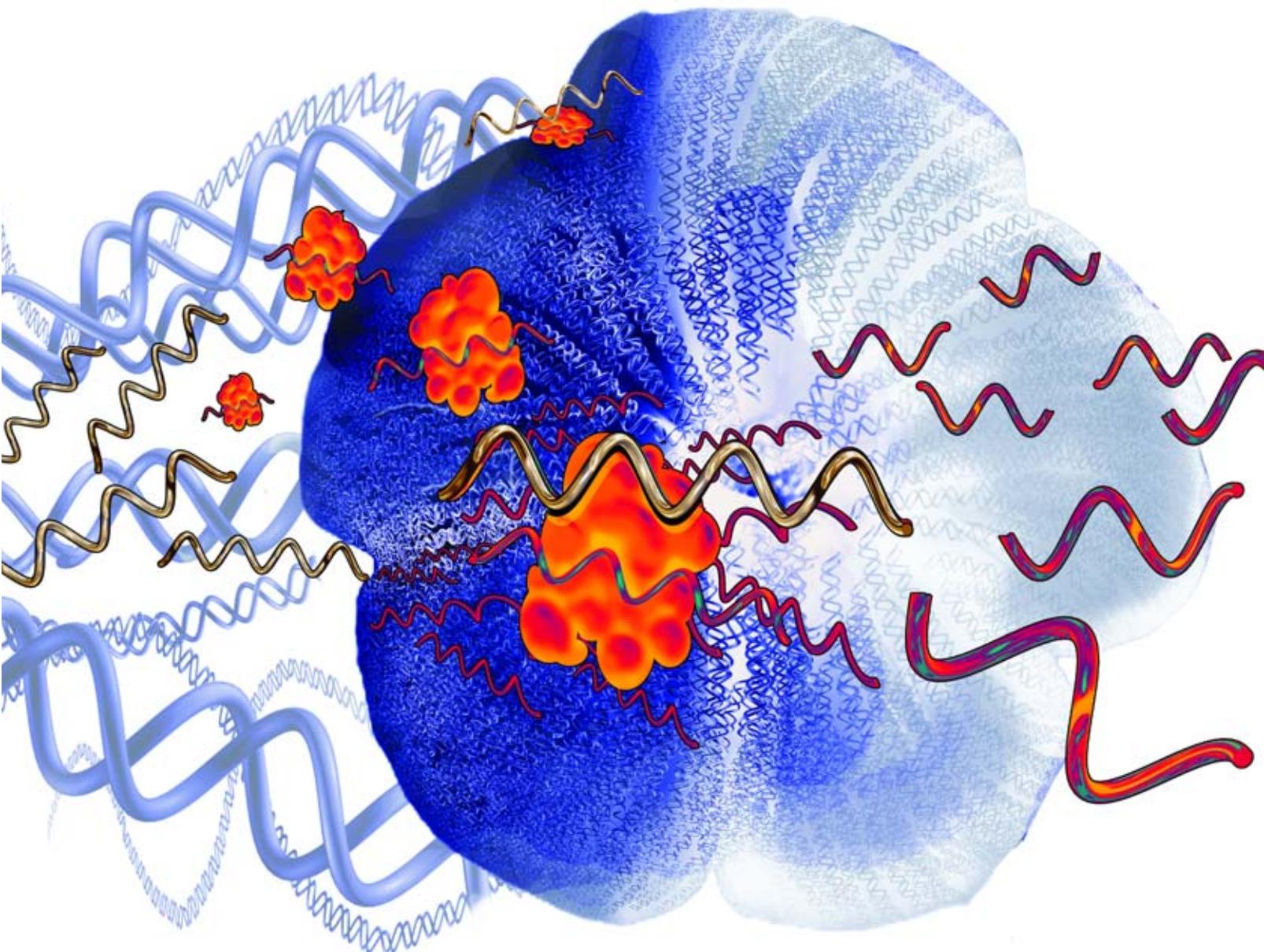


A partir de entonces, el uso de la interferencia de ARN se ha extendido de una forma explosiva, con más de cuatro mil artículos científicos sobre el tema en tan sólo siete años, y ha sido descrito en una amplia variedad de seres vivos, incluyendo algas, hongos, animales y plantas.

¿Cómo funciona la interferencia de ARN?

El efecto de interferencia de ARN depende de un conjunto de proteínas llamado RISC, siglas de “Complejo de Silenciamiento Inducido por ARN” (en inglés, *RNA-Induced Silencing Complex*). Básica-

mente, cuando se introducen pequeños fragmentos de ARN en una célula, esos fragmentos se unen al complejo RISC, que de alguna forma los estabiliza y permite que los pedacitos de ARN “busquen” ARN mensajeros complementarios y se peguen a ellos por complementariedad de bases (las bases son las “letras” que forman las moléculas de ácido nucleico; la complementariedad es la propiedad que tienen las cadenas sencillas de ácido nucleico de unirse a otras cadenas que tengan la secuencia de bases “opuesta”, o complementaria. El ADN está compuesto por combinaciones de cuatro bases: adenina, guanina, citosina y timina, A, G, C y T. El ARN, por su parte, está también formado por cuatro bases, con uracilo en vez de timina: A, G, C y U).



Es decir, si un investigador decide introducir fragmentos de ARN con la siguiente secuencia:

A G C U A A G C C G A C C U U A U A G G ,

entonces, un ARN mensajero que contenga la secuencia

...U C G A U U C G G C U G G A A U A U C C ...

podría formar un *dúplex* (dos cadenas sencillas unidas por complementariedad para formar una cadena doble) con el fragmento de ARN de la siguiente manera (A se aparea con U, y C se aparea con G):

A G C U A A G C C G A C C U U A U A G G
...U C G A U U C G G C U G G A A U A U C C ...

Cuando el fragmento de ARN y el ARN mensajero se aparean, el complejo RISC funciona como un par de tijeras que cortan el ARN mensajero. Los fragmentos de ARN mensajero son posteriormente destruidos por otras proteínas, y el ARN mensajero desaparece (Figura 1).

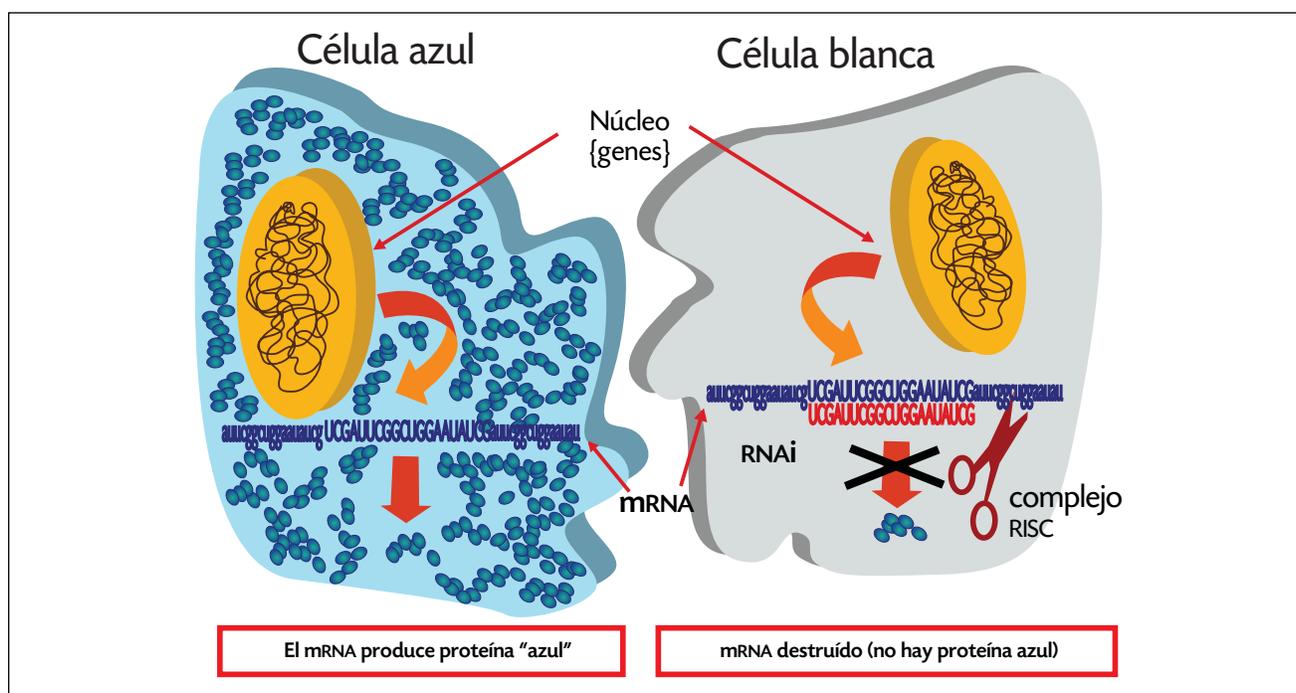
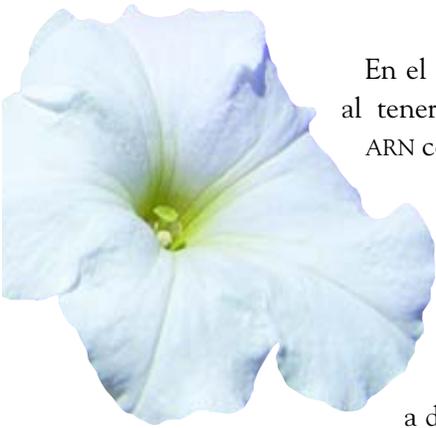


Figura 1. El efecto de la interferencia de ARN (ejemplo de las petunias azules). En condiciones normales, las células de la flor de las petunias (célula de la izquierda) producen ciertas proteínas de color azul. Este proceso requiere la presencia de un gen que codifique esa proteína. Sin embargo, los genes están encerrados dentro del núcleo de la célula, y para que la proteína sea producida se necesita un paso intermedio: el ácido ribonucleico mensajero (ARNm). El ARN mensajero es una copia de las instrucciones del gen, y puede salir hacia el citoplasma, en donde tras un complejo proceso llamado "traducción", las instrucciones contenidas en el ARN mensajero se usan para producir una proteína (en este caso, proteína azul). Cuando se introducen a la célula pequeños pedazos de ARN que son complementarios al ARN mensajero, estos fragmentos de ARN se unen al arn mensajero y son reconocidos por un complejo llamado RISC. Este complejo funciona como un par de tijeras que cortan el ARN mensajero en cuestión, ocasionando su destrucción. Sin ARN mensajero no hay proteína azul, y por tanto las flores se vuelven blancas.



En el experimento de las petunias, al tener cantidades tan grandes de ARN con las instrucciones para producir proteína que generara color azul, los investigadores probablemente estaban induciendo también la formación de pequeños pedazos de ARN complementarios a dicho ARN mensajero (puesto que se piensa que el efecto de interferencia de ARN es un mecanismo de defensa contra virus, como veremos adelante). Esos fragmentos complementarios fabricados en la célula se unían al complejo RISC y destruían todos los ARN mensajeros de la proteína en cuestión. Sin ARN mensajero no hay proteína, y sin esa proteína no hay color azul. ¡Por eso las flores se volvían blancas!

La interferencia de ARN: ¿arma natural contra virus?

Tras la sorpresa de tener un mecanismo de silenciamiento tan potente en casi todos los organismos, algunos científicos empezaron a preguntarse: ¿por qué está ahí? ¿Para qué lo usan los organismos normalmente? Una hipótesis muy interesante es que el mecanismo de interferencia de ARN sea un arma muy efectiva para luchar contra los virus.

Esta hipótesis surgió cuando algunos investigadores que trabajaban en plantas se dieron cuenta de que si se inhibía el efecto de interferencia de ARN, esto ocasionaba una mayor sensibilidad a infecciones virales. ¿Por qué? La respuesta es todavía un misterio, pero si pensamos un poco en cómo funcionan los virus, tal vez nos acerquemos a la respuesta.

La mayoría de los virus penetran en una célula y la “secuestran”; es decir, hacen que detenga sus funciones normales y comience a trabajar para ellos. Esto significa que la célula se dedica casi exclusivamente a duplicar los genes del virus y producir proteínas virales, que luego serán ensambladas para formar miles de virus dentro de la célula. Al romperse ésta, los virus serán liberados para ir a infectar otras células y “secuestrarlas” a su vez. La parte importante aquí es que, como

mencionamos al principio, para poder producir una proteína se necesita un ARN mensajero con las instrucciones. Así que en una célula infectada se están produciendo miles de copias de ARN mensajero del virus, con instrucciones para producir proteínas virales.

Tras observar las grandes cantidades de ARN mensajero viral dentro de las células infectadas, y el efecto que ocasionó tratar de producir grandes cantidades de proteína “azul” en las petunias, algunos científicos sugirieron que las células han desarrollado el sistema de interferencia de ARN para defenderse de los virus. Es decir, que las células están continuamente monitoreando los niveles de ARN mensajero, y cuando identifican algún ARN mensajero que es producido en cantidades mucho mayores que cualquier ARN mensajero normal, montan un sistema de defensa basándose en el efecto de interferencia para degradar el ARN mensajero que se está produciendo en exceso.

Esta hipótesis ha causado mucho revuelo en los círculos científicos puesto que podría abrir una nueva ventana en la lucha contra las enfermedades virales, como la hepatitis y el sida.

La interferencia de ARN hoy

Independientemente de sus posibles aplicaciones en terapia antiviral, la interferencia de ARN constituye una herramienta invaluable que nos permite bloquear selectivamente cada ARN mensajero que es producido dentro de una célula, y por consiguiente cada proteína.

Tradicionalmente el estudio de las funciones de las proteínas se hacía por medio de la genética, produciendo organismos o células que carecen del gen en cuestión y observando los efectos causados por su ausencia. Sin embargo, estos sistemas no siempre eran “limpios”, pues hay ocasiones en que un organismo tiene la capacidad de producir más de una proteína. Esto es particularmente común en organismos multicelulares (mamíferos, incluyendo al ser humano). Así, para poder estudiar más, producir una célula o un organismo que carezca de un gen específico (llamados *knock-outs*) puede tomar meses... y si el investigador en turno quiere estudiar el efecto, hasta años.





En cambio, la interferencia de ARN parece un juego de niños: se prepara un tubo con fragmentos de ARN de una secuencia específica (actualmente pueden compararse), se mezcla con un agente que facilita su entrada en las células, y se añade junto con el medio de cultivo a las células. Unas horas más tarde, la interferencia de ARN ha surtido su efecto: la célula ha dejado de producir la proteína en cuestión, y las células están listas para realizar los experimentos necesarios.

Gracias a su simplicidad técnica, la interferencia de ARN se está convirtiendo en la técnica más usada en biología celular y molecular. La interferencia de ARN ha hecho posible la existencia de macroproyectos en los que se intenta dilucidar la función de todas y cada una de las proteínas codificadas por el genoma humano, simplemente usando algunos miles de fragmentos de ARN.

El futuro de la interferencia de ARN

La aparente simplicidad de la interferencia de ARN como técnica de laboratorio ha despertado muchas ilusiones en cuanto a su potencial en el tratamiento de todo tipo de enfermedades que involucren la producción no regulada de proteínas. Por ejemplo, en el tratamiento de infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o por el virus de la hepatitis, así como diferentes tipos de cáncer, diabetes y otras enfermedades de origen genético.

El entusiasmo ante la posibilidad de usar la interferencia de ARN como terapia alcanzó su cenit en noviembre del año pasado, tras un reporte publicado en la prestigiosa revista *Nature*, en donde se documentó la efectividad de un tratamiento basado en interferencia de ARN para bajar los niveles de coleste-

rol en ratones. Estos estudios, llevados a cabo por la compañía alemana Alnylam, representan tan sólo la punta del iceberg que seguramente generará la técnica de interferencia de ARN.

Aunque todavía se requieren muchos estudios para asegurar que el uso de la interferencia de ARN en el tratamiento de enfermedades sea completamente seguro, la popularidad de los estudios que usan esta técnica ha aumentado exponencialmente. Y aunque la interferencia de ARN no será la solución mágica a todas las enfermedades, seguramente aportará un muy importante granito de arena en el campo de las ciencias de la salud. Estamos pues a la puerta de una segunda revolución biológica, que promete superar todo el conocimiento generado por la genética. Bienvenido sea pues el siglo del ácido ribonucleico.

Lecturas sugeridas

Puede verse una animación del proceso de interferencia (en inglés, con acceso gratuito): en la página web de la revista *Nature*: www.nature.com/focus/interferenciadeARN/animations&index.html

Laura A. Díaz-Martínez nació en la ciudad de Aguascalientes, México. Estudió la licenciatura en análisis químico biológicos en la Universidad Autónoma de Aguascalientes, y actualmente estudia el doctorado en genética, biología celular y molecular en la Universidad de Minnesota (Estados Unidos). Trabaja en varios proyectos relacionados con la biología celular y molecular de los mecanismos que regulan la división de las células, para tratar de identificar proteínas que puedan ser utilizadas como blancos en el tratamiento del cáncer.
diaz0058@umn.edu

