

06 DE JUNIO DE 2007

MicroARNs pueden detener el crecimiento de células cancerígenas

Unos científicos han descubierto que fascinantes trocitos de material genético conocidos como microARNs también pueden detener la proliferación de células cancerígenas.

Los resultados de los nuevos experimentos realizados por investigadores del Instituto Médico Howard Hughes y sus colegas muestran que los microARNs son parte de una red gobernada por el gen *p53*. Este gen, que está mutado en casi la mitad de todos los cánceres humanos, también realiza funciones celulares críticas tales como la regulación de la expresión de otros genes y la activación del suicidio en células dañadas.

"La genética indicaba muy claramente que había otra rama de la vía *p53* para la detención del crecimiento celular de la que no sabíamos nada."

— Gregory J. Hannon

Los microARNs, que no tienen más de un par de docenas de nucleótidos de longitud, regulan una amplia variedad de procesos fisiológicos y de desarrollo. Sin embargo, sus funciones reguladoras continúan siendo en gran parte misteriosas. Los científicos han atribuido funciones a sólo unos pocos más de 200 microARNs conocidos. A diferencia de las moléculas de ARN mensajero (ARNm) más grandes que codifican para las proteínas celulares, los microARNs silencian genes al interferir con el ARN mensajero que los genes utilizan para llevar la información codificada a la maquinaria de fabricación de proteínas.

Los investigadores del Instituto Médico Howard Hughes Gregory J. Hannon, Scott W. Lowe y sus colegas publicaron su descubrimiento el 6 de junio de 2007, en una publicación adelantada en Internet en la revista *Nature*. Lowe y Hannon se encuentran en el Laboratorio de Cold Spring Harbor y otros coautores fueron de la Universidad de Stony Brook, de Rosetta Inpharmatics y de Applied Biosystems.

Se sabía que los niveles de microARN disminuyen en cánceres humanos, pero poco se sabía sobre el significado de esa disminución, dijo Hannon. En cambio, se sabía mucho sobre p53, dijo. Se habían publicado decenas de miles de artículos sobre *p53* y se lo conoce como el gen de cáncer más comúnmente mutado, con muchos efectos en etapas posteriores.

A pesar de que las vías reguladoras que utiliza p53 para detener el crecimiento celular ha sido parcialmente mapeada, dijo Hannon, la detención de esas vías no bloqueó totalmente la actividad de p53. La genética indicaba muy claramente que había otra rama de la vía p53 para la detención del crecimiento celular de la que no sabíamos nada, dijo.

En sus experimentos, Hannon, Lowe y sus colegas intentaron inicialmente comprender la forma en la que los patrones de actividad de los genes para microARNs reflejaban la composición genética de las células tumorales. Utilizaron microarreglos para comparar actividad génica en células normales y cancerosas de ratón en las cuales habían anulado la actividad de p53.

Vimos que los perfiles de expresión de microARN realmente reflejaban el contexto genético de las células tumorales, dijo Hannon. Pero lo más llamativo fue que encontramos que la actividad de un conjunto de genes de microARN en particular reflejó el estado de p53 de la célula. Esto nos hizo pensar que p53 podría regular estos genes. Esos microARNs pertenecían a una familia llamada miR-34.

Estudios adicionales revelaron que p53 apunta y activa directamente los genes para los microARNs miR-34. Los investigadores también encontraron que varios tipos de daño de ADN y de activación génica por el cáncer que activaban p53, también activaban los genes miR-34.

Cuando los investigadores activaron los genes miR-34 en las células, vieron un aumento en el suicidio celular, llamado apoptosis, así como en la senectud celular, un tipo de muerte genética en la cual las células pierden la capacidad de replicarse. Análisis adicional demostró que los genes miR-34 regulan una gran cantidad de genes diana en la célula que están involucrados en la progresión del ciclo de división celular, dijo Hannon.

Siempre ha habido un hueco en la vía p53, y las personas han estado buscando los genes que codifican para las proteínas reguladoras para rellenar ese hueco, dijo. De hecho, ese hueco perfectamente podría ser rellenado por los microARNs.

Hay indicaciones evolutivas de que los genes miR-34 podrían haber tenido por mucho tiempo una función reguladora central en la vía p53, dijo Hannon. Observó que equivalentes de los genes miR-34 se encuentran no sólo en mamíferos, sino en la mosca de la fruta *Drosophila* y en el gusano redondo *C. elegans*.

Hannon dijo que el descubrimiento de la función de microARNs en la vía p53 representa el principio de los esfuerzos por rellenar los huecos de las funciones de la vía p53. La vía p53 es excesivamente complicada, dijo. Ha

evolucionado muchas formas de responder a distintos tipos de estreses celulares -ya sea para activar apoptosis o senectud-. Es posible que ciertos elementos de estos distintos mecanismos predominen en diversos tipos de células. Y, la salida de p53 depende probablemente de la integración de muchas diferentes señales efectoras posteriores y también depende del contexto genético.

Este trabajo extiende lo que sabíamos sobre la función reguladora de los microARNs, dijo. Nos ayuda a poner a los microARNs dentro del contexto de la biología conocida, dijo. Hannon enfatizó que todavía hay que ver si los genes para los microARNs algún día resultarán ser blancos clínicos útiles en el tratamiento del cáncer. Necesitamos realizar muchos más trabajos para comprender las interacciones genéticas involucradas antes de que sea posible dar una respuesta.