

22 DE MARZO DE 02

Se descubre un nuevo mecanismo que ataca y destruye al ARN defectuoso

Equipos de investigación de dos laboratorios del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) han identificado un nuevo mecanismo que las células utilizan para reconocer y destruir al ARN mensajero (ARNm) defectuoso. Es probable que las células empleen el nuevo mecanismo, llamado decaimiento sin detención, para atacar y destruir a las moléculas de ARN que contienen errores.

Aunque el decaimiento sin detención es un mecanismo normal del comportamiento del ARN, los investigadores sugieren que podría interferir con las drogas utilizadas en algunos tratamientos para fibrosis quística y otras enfermedades genéticas. Los nuevos estudios sugieren que el decaimiento sin detención podría detenerse, lo que haría que los tratamientos con drogas para estas enfermedades sean más eficaces.

El descubrimiento del decaimiento sin detención se publica en el número del 22 de marzo de 2002, de la revista *Science*, por los equipos de investigación conducidos por los investigadores del HHMI [Harry C. Dietz](#), de la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, y [Roy R. Parker](#), de la Universidad de Arizona.

Las moléculas ARN mensajero son los moldes genéticos utilizados para producir las proteínas. Durante la construcción de las proteínas, el molde de ARNm es transcrito a partir de los genes del ADN y transportado a los ribosomas “fábricas” de proteínas de la célula que son grandes complejos de proteínas y ARN. Debido a la importancia del ARNm como molécula transportadora de información, la maquinaria que regula los niveles de ARNm y destruye al ARNm defectuoso es crítica para asegurar que los errores en el código genético no se transmitan a las proteínas.

Según Dietz, su equipo de investigación primero creía que el decaimiento sin detención era similar al decaimiento mediado por el proceso llamado sin sentido, mecanismo principal de la célula para destruir al ARNm defectuoso que contiene señales anormales de detención precoces, llamadas codones “sin sentido”. Muchas mutaciones o errores genéticos en la transcripción de ARNm resultan en codones sin sentido que no codifican para ningún aminoácido, que son los ladrillos con los que se construyen las proteínas.

“Al principio, teníamos la hipótesis de que la transcripción de ARNm *directa* podría comportarse de forma muy semejante a una transcripción *sin sentido*”, dijo Dietz. “En ambas circunstancias se priva al ribosoma de la posibilidad de ver un codón de terminación auténtico en su contexto apropiado”.

Una pista crucial de que los mecanismos sin sentido y sin detención eran diferentes surgió del trabajo de Pamela A. Frischmeyer, en el laboratorio de Dietz, quien demostró en experimentos con levadura que el decaimiento sin detención no compartía ninguna de las enzimas requeridas para el decaimiento mediado por el sin sentido. “Descubrimos que el decaimiento sin detención era enteramente un nuevo mecanismo de recambio de ARNm que no tenía ninguna de las características del decaimiento mediado por el sin sentido o del recambio del ARNm normal en la célula”, dijo Dietz. Experimentos adicionales demostraron que el mismo mecanismo sin detención de decaimiento que se encuentra en levadura también está conservado en las células mamíferas, dijo.

“Una vez que reconocimos esta conservación, la pregunta que se planteó fue por qué la evolución desarrollaba y mantenía a este mecanismo”, dijo Dietz. Cuando los científicos buscaron en las bases de datos genómicas, encontraron una sorpresa: el uno por ciento de los genes en seres humanos y en levaduras producen ARNm que contienen secuencias específicas que activarían la degradación del ARN por decaimiento sin detención.

“Frecuentemente, estas secuencias estaban conservadas a lo largo de la evolución como un mensaje determinado”, dijo Dietz. “Si el resultado neto fuera simplemente un derroche que causa la degeneración de transcritos, se esperaría entonces que no estuvieran conservados. Pero el hecho de que están conservados sugiere que estos transcritos sin detención, y las proteínas que podrían resultar de ellos, puedan tener cierta importancia en el desarrollo normal”.

Según Dietz, los transcritos de ARNm sin detención podrían ser importantes para permitir la producción de proteínas más cortas que son necesarias en etapas específicas del desarrollo. En estadios posteriores del desarrollo, cuando estas proteínas truncadas ya no son necesarias, su ARNm se podría destruir fácilmente por decaimiento sin detención.

Dietz y sus colegas también estudiaron si el decaimiento sin detención reduce la eficacia de las drogas que se están probando actualmente para tratar enfermedades genéticas en las cuales mutaciones causan la terminación prematura de la producción proteica.

“Un ejemplo específico es el estudio de drogas llamadas aminoglicósidos para tratar la fibrosis quística y otras enfermedades causadas por los codones de terminación precoz”, dijo Dietz. “La idea es que estas drogas permitirían leer a través de tales codones, para generar niveles adecuados de proteínas funcionales que tengan su extensión completa. Desafortunadamente, estas

drogas no han funcionado bien”, dijo.

“Nuestros estudios sobre los efectos de tal droga en levadura indican que esta lectura genera ARNs mensajeros que activan el mecanismo de decaimiento sin detención para degradarlos”, dijo Dietz. Este descubrimiento promete que las drogas que inhiban el decaimiento sin detención permitirían que las drogas aminoglicósidas funcionen como tratamientos eficaces para algunas enfermedades genéticas.

“Los codones de terminación están presentes en cerca de un tercio de los genes que causan enfermedades humanas, representando literalmente miles de genes”, dijo Dietz. “Así que esta estrategia de tratamiento dual de drogas podría ser relevante a una gran cantidad de trastornos humanos, incluyendo la fibrosis quística y la distrofia muscular”.

En el segundo artículo de *Science*, el primer autor Ambro van Hoof, del laboratorio de Parker, realizó experimentos que revelaron la maquinaria celular específica que produce el decaimiento sin detención. Según Parker, esos experimentos demostraron que un complejo multienzimático llamado exosoma es importante para el decaimiento sin detención.

El exosoma es un conjunto de enzimas, llamadas exonucleasas, que clivan a las moléculas de ARN. En sus experimentos, van Hoof, Parker y sus colegas se propusieron ver si el exosoma estaba involucrado en el decaimiento sin detención del ARNm.

“Se sabía que el exosoma estaba involucrado en una variedad de procesos de degradación del ARN en la célula, que probablemente este controlado por adaptadores específicos, aunque realmente no entendemos bien los mecanismos”, dijo Parker. Según Parker, la proteína adaptadora, que se une al exosoma, reconoce de alguna manera al ARN sin detención y se une al ribosoma.

Parker, van Hoof y sus colegas se concentraron en una proteína adaptadora específica llamada Ski7p, porque estudios anteriores habían demostrado que tenía características que la hacían una buena candidata para estar involucrada en el decaimiento sin detención. “Así que nuestra hipótesis era que Ski7p reconocía estos ribosomas que contienen ARNs mensajeros sin detención y recluta al exosoma para degradar los mensajeros defectuosos”, dijo Parker.

Los experimentos que los científicos realizaron en levadura revelaron que los exosomas se requieren, en efecto, para el decaimiento sin detención y que Ski7p se une a los exosomas. Sus estudios también demostraron que cuando se muta Ski7p para interrumpir su función, la maquinaria de decaimiento sin detención deja de funcionar. Según Parker, se están realizando estudios adicionales para entender cómo Ski7p reconoce y comienza la degradación del ARNm sin detención, que se encuentra en la profundidad del ribosoma.