

Comentario

Descubrimiento del ARN de interferencia: Premio Nobel de Medicina y Fisiología 2006

Dr. Eduardo Cuestas*

El año pasado, el Premio Nobel de Medicina y Fisiología fue otorgado a A. Fire y C. Mello, por el descubrimiento del mecanismo de control del flujo de información genética, por el ácido ribonucleico de interferencia (ARNi).

Este hecho, ejemplifica cómo algunos modelos biológicos, como el del nematodo *Caenorhabditis elegans*, dicho sea de paso, también utilizado para describir las vías de la apoptosis (Nobel de Medicina 2002), no están lejanos a la medicina clínica. Una serie de trabajos con resultados contrarios a los esperados (pues se intentaba cambiar el fenotipo de organismos modificados transgénicamente), motivó el estudio de este fenómeno, conocido desde entonces como supresión génica. Posteriormente se determinó que el fenómeno ocurría a nivel postranscripcional y se lo denominó silenciamiento de genes postranscripcional (PTGS por su sigla en inglés).

Estudiando el PTGS en el gusano mencionado, se describió posteriormente que si se introducía un oligonucleótido sentido junto a un oligonucleótido antisentido se potenciaba el efecto de supresión genética.

Este hecho permanecería sin explicación hasta que Mello demostró que el fenómeno de PTGS era producido por la formación de ARN de doble cadena (ARNdc), que finalmente degrada el ARNm e interrumpe de esta manera la secuencia específica del flujo de información genética desde el ADN hasta las proteínas.

Fire bautizó el hallazgo como "interferencia por ARN o ARNi";¹ luego se demostró que es posible el silenciamiento específico de un gen mediante la introducción en la célula de ARNdc que contiene la secuencia homóloga.

El ARNi permitió desarrollar herramientas genéticas con la capacidad de silenciar cualquier gen del genoma de manera específica, mediante el empleo de pequeñas moléculas de ARNdc denominados ARN interferentes pequeños (ARNip)².

La potencialidad de esta nueva tecnología impulsó el desarrollo de modelos fármaco-matemáticos que permiten el diseño y la obtención de ARNip con potencial farmacológico, a través de la búsqueda de las secuencias para el silenciamiento de genes específicos, responsables de la síntesis de proteínas nocivas para la célula³ y para silenciar genes esenciales para la replicación y la morfogénesis de varios virus de relevancia médica.⁴ ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Fire A. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 1998; 391:806-11.
2. Agrawal N. RNA interference: biology, mechanism, and applications. *Microbiol Mol Biol Rev* 2003; 67:657-85.
3. Dykxhoorn DM, Lieberman J. Knocking down disease with siRNAs. *Cell* 2006; 126:231-5.
4. Carmichael GG. Medicine: silencing viruses with RNA. *Nature* 2002; 418:379-80.

* Servicio de Pediatría y Neonatología. Hospital Privado. Córdoba, Argentina. Centro Formador. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Unidad de Medicina Traslacional. Instituto de Investigaciones Médicas Mercedes y Martín Ferreyra. INIMEC-CONICET. Córdoba, Argentina.

Correspondencia:
ecuestas@hospitalprivadosa.com.ar

