

MICROSCOPI

La prestigiosa revista 'Science' ha considerat que l'aportació científica més rellevant del 2002 ha estat la descripció d'un fenomen biològic denominat RNAi, interferència mediada per RNA (a ARN, àcid ribonucleic), implicat en la regulació funcional dels gens i molt possiblement en algunes malalties humanes.

Interferència mediada per RNA, una nova revolució genètica

David Bueno i Torrens

Professor titular del departament de genètica de la Universitat de Barcelona

Els RNA (o ARN, àcids ribonucleics) són biomolècules lineals de cadena senzilla, com un fil, formades per la unió seqüencial d'altres molècules més senzilles, els nucleòtids. Abans de la descoberta del fenomen de RNAi es creia que el RNA només era un intermediari silenciós de la maquinària genètica, que transportava cegament les instruccions dels gens, en descodificava el missatge i el convertia en proteïnes, procés que es coneix amb el nom de *flux d'informació genètica* (del gen, que emmagatzema la informació i és format per ADN, a les proteïnes, que fan la feina especificada pel gen).

A més a més, tots els RNA que havien estat descrits eren formats per llargues cadenes de nucleòtids. I si bé era teòricament possible que hi hagués altres tipus de RNA amb altres funcions, el que ningú no esperava és que hi hagués molècules de RNA especialitzades en la regulació del flux d'informació genètica, atès que fins llavors es creia que aquest paper era exclusiu d'un tipus concret de proteïnes. Aquestes proteïnes reguladores s'uneixen a l'ADN que forma els gens i activen o inhibeixen la seva expressió de manera molt específica en resposta a estímuls molt variats.

El fenomen biològic de RNAi és degut a l'existència d'uns tipus molt especials de RNA, els RNA d'interferència petits (o siRNA) i els microRNA (o miRNA), coneguts en conjunt com a RNA petits. Els RNA petits, que fins fa pocs anys es creia que eren senzillament restes de RNA més llargs i que no tenien cap funció especial, són formats per la unió d'uns pocs nucleòtids, entre 21 i 28, i s'ha demostrat que tenen funcions biològiques molt importants.

Els primers indicis de l'existència dels RNA petits i de la seva funció daten de principis de la dècada de 1990, quan alguns biòlegs es van adonar

que hi havia una certa relació entre determinants RNA petits i el control de l'expressió de determinats gens en plantes. Però, malgrat tot, no es va començar a apreciar la importància de la seva tasca com a agents reguladors d'expressió gènica fins al 1998.

Aquest any, Andrew Fire del Carnegie Institution of Washington (Estats Units) i Craig Mello de la Facultat de Medicina de la Universitat de Massachusetts (EUA) van observar que, en introduir en determinats cucs RNA llargs de doble cadena (o dsRNA), obtinguts a partir de la informació

talla els llargs dsRNA en els petits i funcionals siRNA i miRNA, fet que relaciona inequívocament el dsRNA i el fenomen de RNAi amb els RNA petits.

Aquest sistema de regulació d'expressió gènica funciona de la següent manera. Quan una cèl·lula es troba amb un dsRNA, tant si l'ha produït ella mateixa a partir de la informació continguda en els seus gens com si l'ha incorporat de fora, l'enzim Dicer el talla en RNA petits. Llavors aquests RNA petits s'uneixen específicament als RNA que tenen la mateixa seqüència (ordre) de nucleòtids, els

Teòricament n'hi ha prou introduït dins les cèl·lules d'un organisme dsRNA o siRNA perquè dirigeixi la degradació selectiva del RNA corresponent. Els efectes produïts sobre el funcionament de les cèl·lules afectades permet deduir quina és la funció del gen en qüestió.

Fins i tot hi ha qui diu que el RNAi pot ser la pedra filosofal dels estudis de genòmica funcional, imprescindible per entendre com funciona el genoma i conèixer, per exemple, quins gens estan implicats en determinades malalties.

En la natura, a més a més, el RNAi té diverses funcions clau per a la supervivència de les cèl·lules. Per una banda, com ja s'ha dit, està implicat en la regulació de expressió gènica, la qual cosa és imprescindible per al funcionament harmònic de les cèl·lules. A més a més, però, també s'ha vist que els RNA petits constitueixen un sistema immunitari cel·lular encarregat de dirigir la degradació selectiva del material hereditari de determinats virus, els quals poden provocar la mort de les cèl·lules que infecten.

També s'ha relacionat els RNA petits amb el control de la mobilitat dels gens pel genoma (alguns fragments de genoma anomenats *transposons* tenen la capacitat de saltar d'un lloc a un altre del genoma) i en el control de la reproducció cel·lular.

Això obre la possibilitat que la manca o inoperància d'alguns RNA petits estigui implicada en el desenvolupament de determinades malalties humanes, com per exemple el càncer, que és degut precisament a la proliferació descontrolada d'algunes cèl·lules.

L'aprofundiment en el coneixement del RNAi i de les molècules implicades permetrà esbrinar molts aspectes encara desconeguts d'algunes d'aquestes malalties, i per tant desenvolupar nous tractaments mèdics.



L'anàlisi de la informació genètica està aportant avenços espectaculars durant els últims anys

ASTRA ZENCA

continguda en un gen concret, s'inhibia de manera específica l'expressió d'aquest gen. El dsRNA és un RNA format per la unió en paral·lel de dues cadenes normals de RNA, com dos fils aparellats. Aquesta inhibició, que posteriorment s'ha demostrat que també es produeix en tots els animals, plantes i llevats, és l'anomenat RNAi.

La segona fita important es va produir a finals del 2001, quan Gregory Hannon del Cold Spring Harbor Laboratory (Nova York) va identificar un enzim cel·lular anomenat Dicer que

quals estan implicats en el flux d'informació genètica, i els degraden amb l'ajut de determinats enzims.

Aquesta degradació selectiva interromp el flux d'informació genètica d'un gen concret, fet que regula la seva expressió atès que no deixa que es descodifiqui formant la proteïna corresponent.

Això ha obert als científics la possibilitat de comprovar de manera relativament senzilla la funció dels gens, tasca imprescindible per caracteritzar els genomes coneguts, com l'humà.