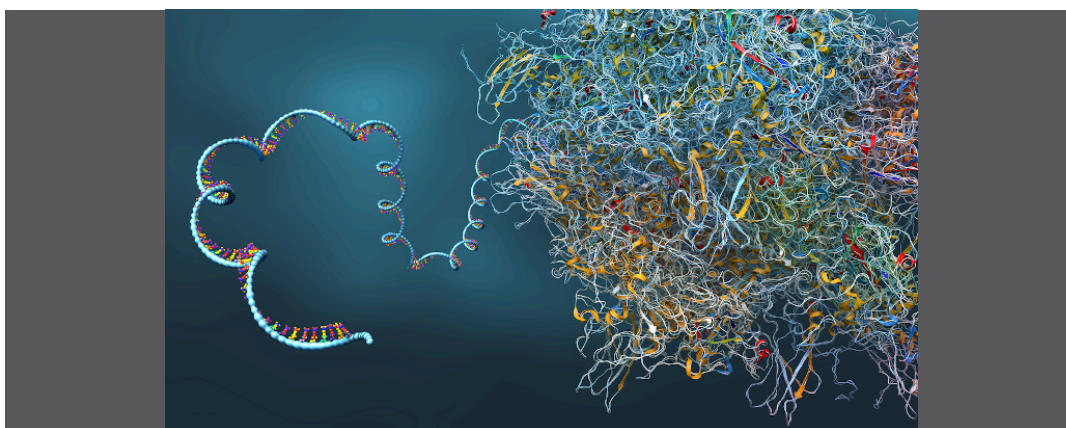


16/04/2024

## Revelen el paper crucial de l'ARNm en el control i resposta de tumors en la cèl·lula



Un estudi pioner de la UAB revela el paper fonamental de les estructures secundàries de l'ARNm codificant en la maquinària de detecció de danys a l'ADN, que dirigeix i estabilitza les proteïnes vitals en la resposta al dany genètic, com la p53. Les troballes suggereixen noves implicacions terapèutiques i diagnòstiques, obrint portes a la comprensió dels mecanismes moleculars subjacents a malalties com el càncer.

istock/ChristophBurgstedt

L'ADN, la molècula que conté tota la informació genètica dins les cèl·lules, està constantment exposada a una sèrie d'amenaçes que poden danyar la seva integritat. Per contrarestar aquests danys, les cèl·lules han evolucionat un sofisticat sistema de vigilància i reparació conegut com la maquinària de detecció de danys a l'ADN. Aquest sistema, compost per un conjunt de proteïnes específiques (com per exemple, en KRAS, IGF-1 i p53), desplega una coreografia molecular intricada per detectar i corregir els danys que sorgeixen en l'estructura de l'ADN, garantint així l'estabilitat genètica i el correcte funcionament cel·lular. Per això, aquestes proteïnes que participen en la maquinària de detecció de danys a l'ADN, desperten un interès particular en el món de la biologia cel·lular a causa del seu paper crucial en la preservació de la integritat genètica i el control de tu

El nostre estudi, publicat a la revista *Molecular Cancer*, és la primera demostració d'una estructura secundària d'ARNm codificant programa la maquinària de detecció de

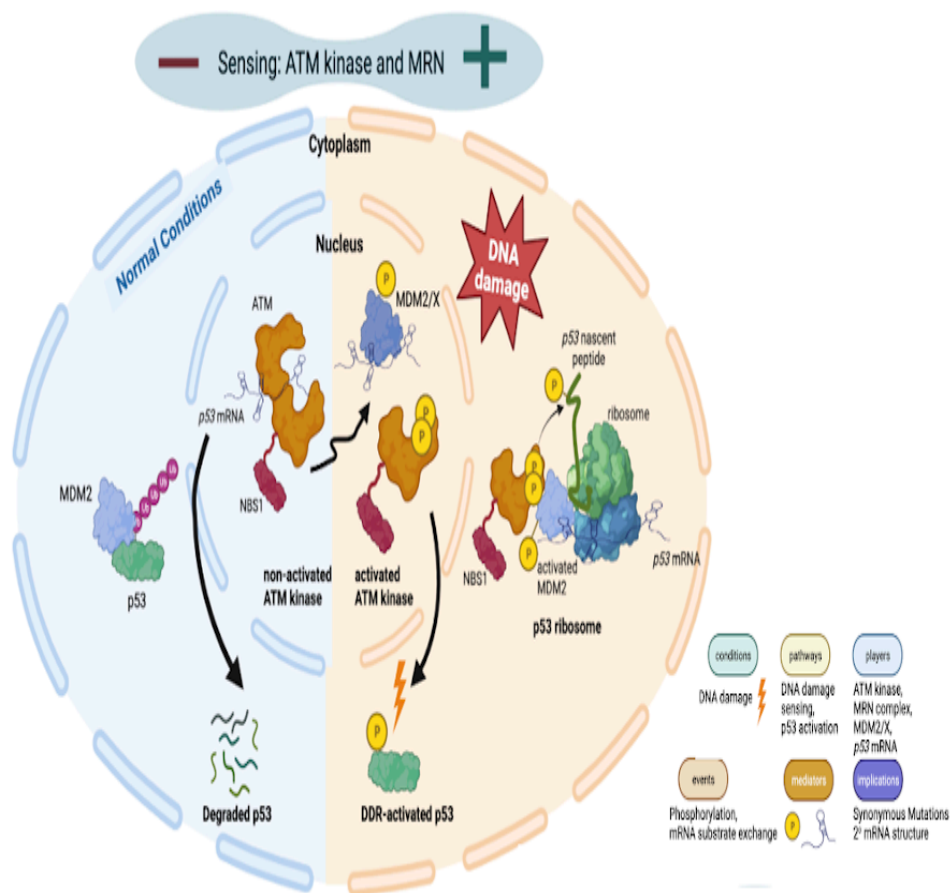
a l'ADN per orientar els factors *downstream* (proteïnes, enzims o gens que porten a terme diverses funcions cel·lulars, com per exemple dividir-se, diferenciar-se o fins i tot morir), donant lloc a l'estabilització i l'activació de la proteïna codificada específica.

Les evidències recents apunten cap a un mecanisme innovador pel qual les estructures secundàries de l'ARNm (la conformació en què la seqüència dels nucleòtids de la molècula pren en l'espai) alteren els nivells d'expressió de les proteïnes codificades. Aquestes estructures d'ARN es poden alterar per mutacions sinònimes (SM: mutacions que no alteren la proteïna sinó que alteren la transcripció de l'ARN). Tot i que els SM tenen una ocurrencia significativa del 6-8% en gens mutats en el càncer i l'acumulació d'evidències apunten a implicacions funcionals dels SM, els estudis que resolen el mecanisme cel·lular subjacent són desafiant i encara són altament anticipats. En aquest estudi, hem utilitzat el supressor de tumors anomenat p53 com a model per investigar el paper de les estructures secundàries en l'activació de la proteïna codificada.

p53 és un factor de transcripció (proteïna que regula l'expressió gènica) que es troba mutat en més del 50% dels càncers en humans i té un paper fonamental controlant el comportament de la cèl·lula en resposta a l'estrès cel·lular. Un d'aquests comportaments és senyalitzar a la cèl·lula cap a l'apoptosi cel·lular (mort), evitant així la propagació del càncer. L'activació de p53 està regulada a la cèl·lula per la proteïna quinasa ATM i forma part essencial de la resposta al dany de l'ADN (DDR) i l'estrès genotòxic. Com que en condicions normals no hi ha danys a l'ADN i les cèl·lules necessiten créixer i dividir-se, la p53 es manté a nivells baixos (inactiva). Una altra proteïna, la ubiquitina ligasa MDM2 E3, interacciona amb la proteïna p53 i fa una modificació a p53 que indica a la cèl·lula que la degradi. Tanmateix, durant l'estrès genotòxic, la cèl·lula pateix danys a l'ADN i necessita p53 per aturar la seva divisió errònia. Per tant, la quinasa ATM s'activa al seu torn i modifica (fosforilant) la MDM2. Aquesta modificació permet que MDM2 s'uneixi a l'ARNm p53 i no a la proteïna p53. Aquesta interacció impedeix la formació d'un complex de MDM2 amb l'ARNm p53 i proteïnes ribosòmiques i la seva translocació al citoplasma, al polisoma p53, on l'ATM activa p53 cap a la resposta al dany de l'ADN.

Hem avançat les nostres troballes anteriors centrant-nos en la maquinària de detecció de danys a l'ADN que inclou ATM i la maquinària MRN. Concretament, hem emprat una combinació d'assaigs *in vitro* (bioquímics), així com l'assaig de lligament de proximitat en línies cel·lulars humanes, per revelar la localització subcel·lular dinàmica d'aquestes interaccions durant l'estrès genotòxic i els esdeveniments de fosforilació a l'ATM que actuen de manera sinèrgica per controlar la interacció i el seu tràfic al citoplasma (estudis cel·lulars). D'aquesta manera, mostrem per primera vegada que la proteïna ATM s'uneix al mRNA p53 i aquest esdeveniment condueix a l'activació de p53 dependent de MDM2.

Per tant, aquest estudi avança conceptes pioners dels rols funcionals de l'ARNm, que s'utilitzen àmpliament en la senyalització cel·lular, i revela com les mutacions sinònimes de p53 poden tenir funcions com a dianes terapèutiques o diagnòstiques en medicina de precisió.



Model que descriu com ATM intercanvia el substrat de l'ARNm de p53 amb MDM2, conduïnt finalment a la fosforilació del pèptid p53 naixent (p53-Ser-15) que activa p53 cap a la resposta al dany de l'ADN.

### Konstantinos Karakostis

Institut de Biotecnologia i de Biomedicina

Universitat Autònoma de Barcelona

[konstantinos.karakostis@uab.cat](mailto:konstantinos.karakostis@uab.cat)

### Referències

Karakostis et al. *Molecular Cancer* (2024) 23:21 <https://doi.org/10.1186/s12943-024-01933-z>

[View low-bandwidth version](#)