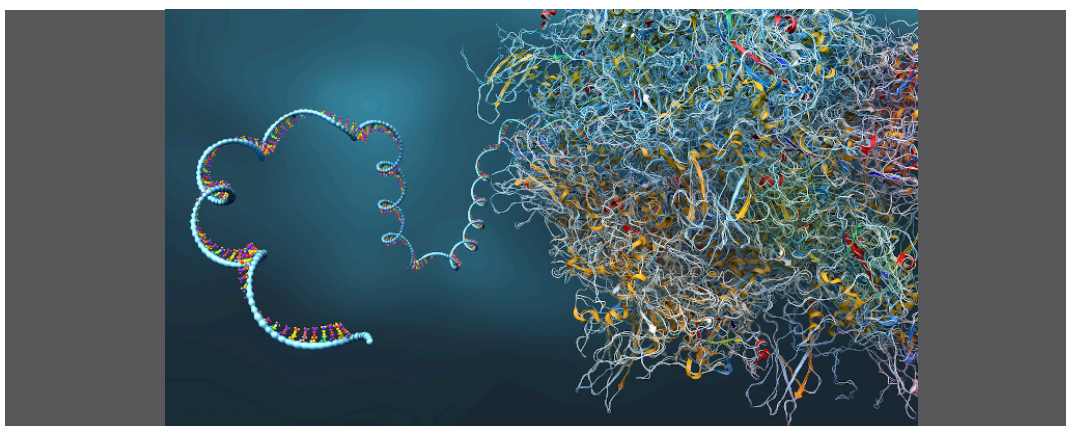


16/04/2024

Revelan el papel crucial del ARNm en el control y respuesta de tumores en la célula



Un estudio pionero de la UAB revela el papel fundamental de las estructuras secundarias del ARNm codificante en la maquinaria de detección de daños al ADN, que dirige y estabiliza las proteínas vitales en la respuesta al daño genético, como la p53. Los hallazgos sugieren nuevas implicaciones terapéuticas y diagnósticas, abriendo puertas a la comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes a enfermedades como el cáncer.

istock/ChristophBurgstedt

El ADN, la molécula que contiene toda la información genética dentro de las células, está constantemente expuesta a una serie de amenazas que pueden dañar su integridad. Para contrarrestar estos daños, las células han evolucionado un sofisticado sistema de vigilancia y reparación conocido como la maquinaria de detección de daños al ADN. Este sistema, compuesto por un conjunto de proteínas específicas (como por ejemplo KRAS, IGF-1 i p53), despliega una coreografía molecular intrincada para detectar y corregir los daños que surgen en la estructura del ADN, garantizando así la estabilidad genética y el correcto funcionamiento celular. Por eso, estas proteínas que participan en la maquinaria de detección de daños al ADN despiertan un interés particular en el mundo de la biología molecular a causa de su papel crucial en la preservación de la integridad genética y el control de tumores.

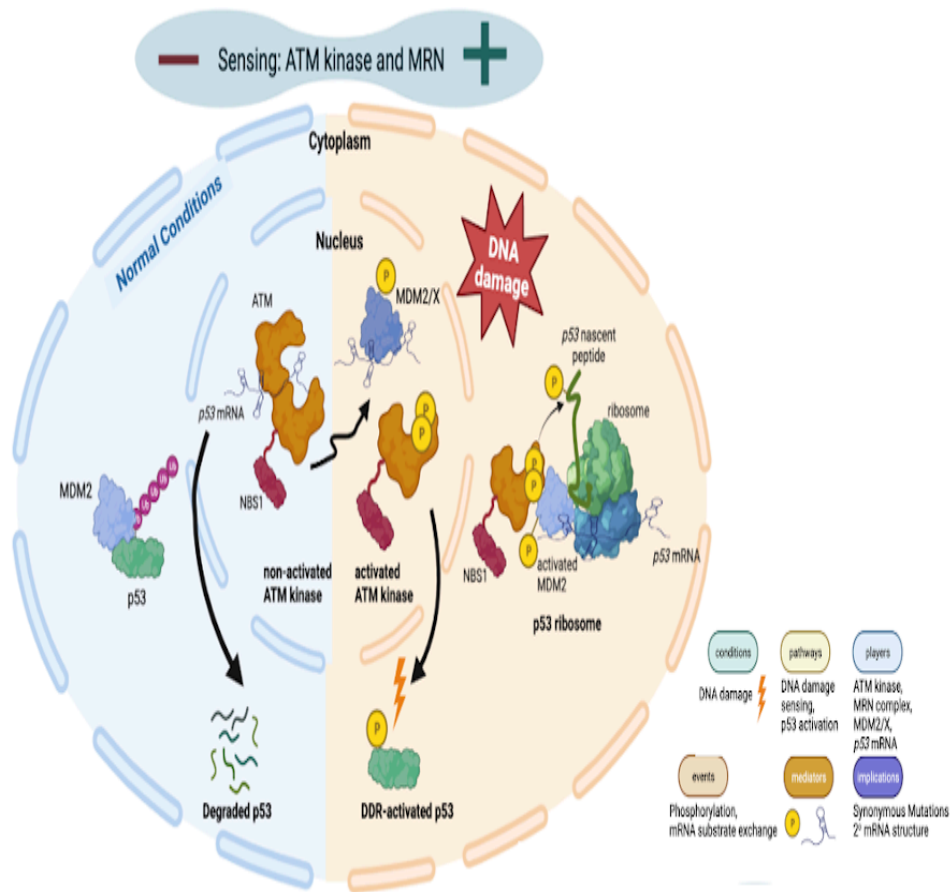
Nuestro estudio, publicado en la revista *Molecular Cancer*, es la primera demostración de como una estructura secundaria de ARNm codificante programa la maquinaria de detección de daños al ADN para orientar los factores *downstream* (proteínas, enzimas o genes que llevan a cabo varias funciones celulares, como por ejemplo dividirse, diferenciarse o incluso morir), dando lugar a la estabilización y la activación de la proteína codificada.

Los datos más recientes apuntan hacia un mecanismo innovador mediante el cual las estructuras secundarias del ARNm (la conformación en la que la secuencia nucleotídica de la molécula toma en el espacio) alteran los niveles de expresión de las proteínas codificadas. Estas estructuras de ARN pueden verse alteradas por mutaciones sinónimas (SM: mutaciones que no alteran la proteína, pero alteran el transcrito de ARN). Aunque las SM tienen una incidencia significativa del 6 al 8% en los genes mutados en cáncer y los nuevos datos sugieren nuevas implicaciones funcionales, el estudio del mecanismo celular subyacente es exigente y todavía se esperan nuevos resultados. En esta investigación, hemos utilizado el supresor de tumores llamado p53 como modelo para investigar el papel de las estructuras secundarias en la activación de la proteína codificada.

p53 es un factor de transcripción (proteína que regula la expresión génica) que se encuentra mutado en más del 50% de los cánceres en humanos y desempeña un papel fundamental en el control del comportamiento celular en respuesta al estrés. Una de sus funciones es inducir la apoptosis celular (muerte), evitando así que el cáncer se propague. La activación de p53 está regulada en la célula por la proteína ATM quinasa y es parte esencial de la respuesta al daño del ADN (DDR) y al estrés genotóxico. Como en condiciones normales no hay daño en el ADN y las células necesitan crecer y dividirse, p53 se mantiene activo en niveles bajos (inactiva). Otra proteína, la ubiquitina ligasa MDM2 E3, interactúa con la proteína p53, modificándola para indicar a la célula que la degrade. Sin embargo, bajo estrés genotóxico, la célula sufre daños en el ADN y necesita a p53 para detener su división errónea. Como tal, la ATM quinasa a su vez se activa y modifica (fosforilando) a MDM2. Esta modificación permite que MDM2 se una al ARNm de p53 y no a la proteína p53. Esta interacción produce la formación de un complejo de MDM2 junto con el ARNm de p53 y proteínas ribosómicas, translocándose al citoplasma, al polisoma p53, donde ATM activa p53 en respuesta al daño del ADN.

Hemos continuado líneas de investigación anteriores centrándonos en la maquinaria de detección de daños en el ADN que involucra a ATM y la maquinaria MRN. Concretamente, hemos empleado una combinación de ensayos *in vitro* (bioquímicos), así como un ensayo de ligadura de proximidad en líneas celulares humanas, para revelar la localización subcelular dinámica de estas interacciones bajo estrés genotóxico y los eventos de fosforilación en ATM que actúan sinérgicamente para controlar la interacción y su tráfico al citoplasma (estudios celulares). De esta manera, mostramos por primera vez que la proteína ATM se une al mRNA de p53, conduciendo a la activación de p53 dependiente de MDM2.

Por lo tanto, este estudio presenta conceptos pioneros sobre el papel funcional del ARNm, que potencialmente se emplean en la señalización celular, y revela cómo las mutaciones sinónimas de p53 pueden emplearse como objetivos terapéuticos o como marcadores de diagnóstico en la medicina de precisión.



Modelo que describe cómo ATM intercambia el sustrato de ARNm de p53 con MDM2, lo que finalmente conduce a la fosforilación del péptido p53 nascente (p53-Ser-15) que activa p53 hacia la respuesta al daño del ADN.

Konstantinos Karakostis

Instituto de Biotecnología y de Biomedicina

Universitat Autònoma de Barcelona

konstantinos.karakostis@uab.cat

Referencias

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

[View low-bandwidth version](#)