

Nóbelsverðlaunin í læknisfræði 2024 – míkróRNA og stjórnun genatjáningar

Nóbelsverðlaunin í læknisfræði árið 2024 voru veitt þeim Victor Ambros og Gary Ruvkun fyrir að finna míkróRNA (*miRNA*) sameindir og greina hlutverk þeirra í stjórnun genatjáningar. Skilningur á stjórnun genatjáningar er grundvallaratriði í að skilja þroskun lífvera, frumusérhæfingu og viðhald vefja með stofnfrumum. Lengst af hafa boðleiðir og umritunarþættir verið taldir gegna meginhlutverki í að stjórna tjáningu gena.

Þeir Ambros og Ruvkun kynntust þegar þeir störfuðu sem nýdóktorar á rannsóknarstofu Robert Horvitz við MIT-háskólann. Horvitz hlaut sjálfur Nóbelsverðlaunin árið 2002, fyrir rannsóknir á því hvernig genastjórnun stýrði fósturþroskun og líffærasérhæfingu. Hann notaði þráðorminum *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) við rannsóknir sínar en hann hefur reynt mikilvæg tilraunalífvera. Að lokinni nýdóktorsþjálfun við MIT fengu báðir þessir ungu vísindamenn stöður við Harvard-háskóla. Þar hófu þeir sjálfstæðan feril þar sem þeir reyndu báðir að varpa ljósi á fósturþroska í þráðorminum. Verkefni þeirra voru skyld en snéru að því skoða hvernig genin lin-4 og lin-14 hafa áhrif á það hvenær tiltekna frumur verða til í fósturþroska þráðormsins. Ambros hafði sýnt að lin-4 hafði neikvæð áhrif á tjáningu lin-14 gensins, en hvernig þessi stýring fór fram var óljóst. Þeir áttu von á að um hefðbundin gen væri að ræða sem tjá fyrir próteinum sem taka þátt í einhverskonar boðleið til að hafa þessi áhrif. Ambros tókst að einangra lin-4 genið og varð mjög undrandi þegar kom í ljós að það framleiðir litla RNA-sameind sem ekki

hafði eiginleika hefðbundins mRNA og ekkert prótein var framleitt af geninu.¹ Þeir voru í nánú sambandi og með rannsóknum Ruvkun á lin-14 geninu sýndu þeir að þessi litla RNA-sameind hafði bein áhrif á framleiðslu lin-14 próteinsins með því að parast við samsvarandi röð í mRNA lin-14. Þetta litla miRNA paraðist við mRNA lin-14 á ákveðnum stað og kom þannig í veg fyrir að ríbósómið kæmist í gegnum mRNAið til að framleiða prótein.² Ruvkun fann síðar annað miRNA gen, let-7, sem er varðveitt í mörgum lífverum og sýndi fram á að uppgötvun þeirra varðandi sambandið á milli lin-4 og lin-14 var ekki sérstakt dæmi um genastjórnun eins gens í þráðormi, heldur virtist vera um að ræða almenna aðferð til genastjórnunar gegnum litlar RNA-sameindir. Þær hlutu nafnið míkróRNA (*miRNA*).³

Sameindina miRNA er að finna í flestum ef ekki öllum lífverum. Í erfðamengi mannsins eru yfir 1000 miRNA-gen sem hvert um sig getur haft áhrif á tjáningu margra gena í ólíkum frumum. Þeir félagar fundu því nýja aðferð til genastjórnunar sem ekki var þekkt áður. Þessi uppgötvun hefur þannig varpað ljósi á genastjórnun og á síðustu árum hefur hlutverk miRNA í ýmsum sérhæfingarferlum skýrt og truflun í þessari stjórnun leitt til skilnings á sjúkdómsferlum sem liggja meðal annars að baki krabbameinsmyndun.

Heimildir

- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell*. 1993;75(5):843-54.
- Wightman B, Ha I, Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene lin-14 by lin-4 mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell*. 1993;75(5):855-62.
- Pasquinelli AE, Reinhart BJ, Slack F, et al. Conservation of the sequence and temporal expression of let-7 heterochronic regulatory RNA. *Nature*. 2000;408(6808):86-9.



Eiríkur Steingrímsson
prófessor við læknadeild
Háskóla Íslands



Magnús Karl Magnússon
prófessor við læknadeild
Háskóla Íslands

Verkefni þeirra voru skyld en snéru að því skoða hvernig genin lin-4 og lin-14 hafa áhrif á það hvenær tiltekna frumur verða til í fósturþroska þráðormsins. Ambros hafði sýnt að lin-4 hafði neikvæð áhrif á tjáningu lin-14 gensins, en hvernig þessi stýring fór fram var óljóst.

The Nobel prize in medicine – microRNA and gene regulation

Eiríkur Steingrímsson
Professor, Faculty of medicine
School of Health Sciences,
University of Iceland

Magnús Karl Magnússon
Professor, Faculty of medicine
School of Health Sciences,
University of Iceland

doi 10.17992/ibl.2024.12.816