

# O Prêmio Nobel de 2024 - microRNAs



## Tiago Campos Pereira<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Depto. de Biologia, FFCLRP, Universidade de São Paulo.

Av. Bandeirantes, 3900. Monte Alegre, Ribeirão Preto - SP. CEP 14040-901

<sup>2</sup> Programa de Pós-Graduação em Genética, FMRP, Universidade de São Paulo.

Av. Bandeirantes, 3900. Monte Alegre, Ribeirão Preto - SP. CEP 14040-901

Autor para correspondência - tiagocampospereira@ffclrp.usp.br

**Palavras-chave:** microRNAs, expressão gênica, silenciamento, RNA não codificador

Em 2024, o prêmio Nobel em Fisiologia ou Medicina foi concedido a dois pesquisadores que identificaram um novo ator no palco molecular da célula – os microRNAs. Como o nome sugere, os microRNAs são pequenas moléculas de RNA cuja função é regular outros genes dentro do corpo. Desta forma, os miRNAs (como também são conhecidos) atuam como interruptores celulares (do tipo “*dimmer*”), silenciando temporariamente alguns genes quando seus produtos não são mais necessários. Neste artigo, veremos um pouco sobre o histórico da descoberta dos miRNAs, seu mecanismo de ação e seus papéis biológicos na saúde e na doença.

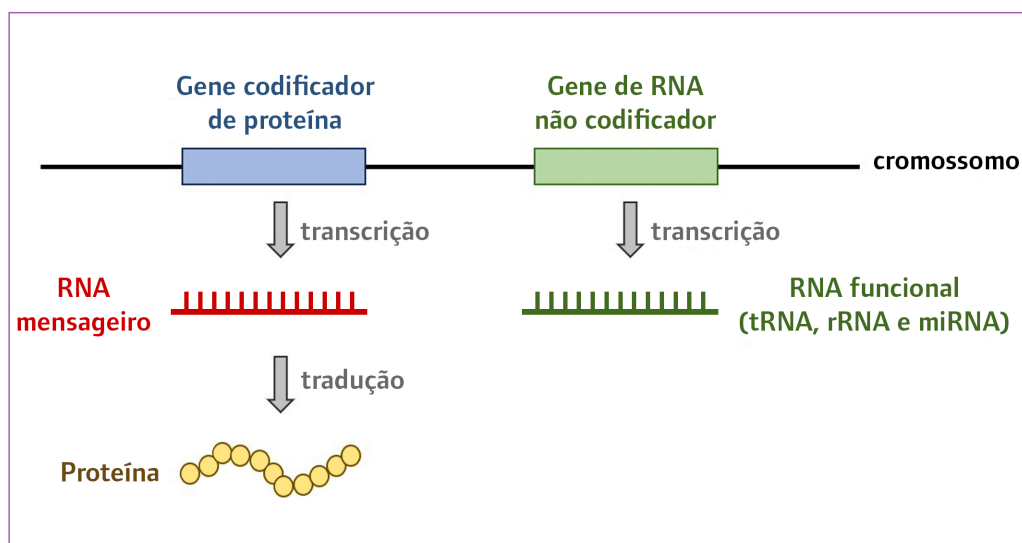
**Dimmer** - dispositivo que faz variar a intensidade luminosa ou de uma corrente elétrica.

## Uma nova classe de genes

Até o início da década de 1990, a vasta maioria dos genes conhecidos pela ciência se encontrava na classe dos **genes codificadores de proteínas** (Figura 1, à esquerda). Quando esses genes são transcritos pela enzima RNA polimerase, RNAs mensageiros são gerados, os quais em seguida são exportados para o citoplasma, onde são traduzidos em proteínas pelos ribossomos. O genoma humano, por exemplo, possui aproximadamente 22

mil genes codificadores de proteínas. Essas cadeias polipeptídicas podem ser enzimas, anticorpos, proteínas estruturais, receptores celulares, hormônios, entre muitos outros.

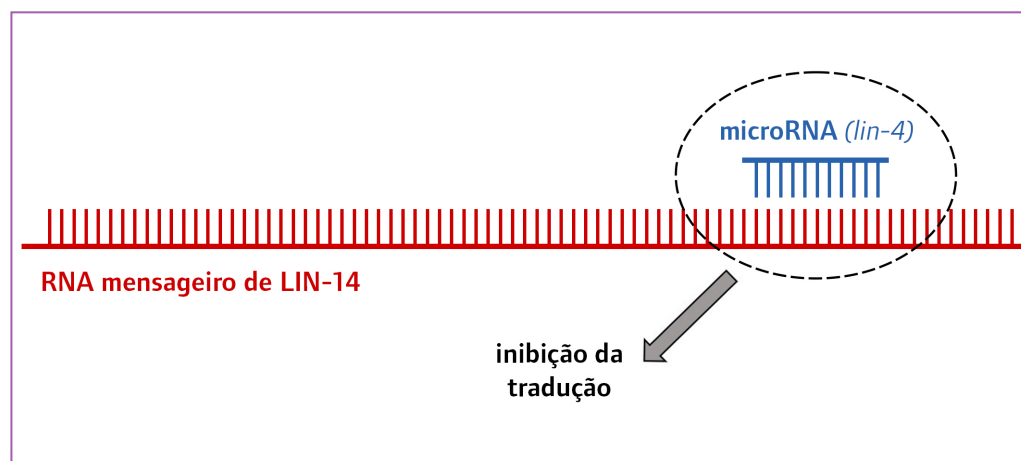
Naquela época, já se conhecia outra classe de genes, designados **genes de RNAs funcionais** (Figura 1, à direita), exemplificada pelos genes de RNAs ribossomais (rRNAs) e pelos genes de RNAs transportadores (tRNAs), ambos envolvidos com o processo de tradução. Por não codificarem proteínas, esses genes também são conhecidos como **genes de RNAs não codificadores**.



**Figura 1.** Duas classes de genes. Os genes codificadores de proteínas (à esquerda) passam pelo processo de transcrição, gerando RNAs mensageiros, os quais subsequentemente passam pelo processo de tradução, gerando proteínas, as quais são os produtos funcionais finais desta classe de genes. Diferentemente, os genes de RNAs não codificadores (à direita), após passarem pela transcrição, geram RNAs funcionais (que não codificam proteínas), tal como o RNA ribossomal e o RNA transportador.

Entretanto, no ano de 1993, dois grupos independentes de pesquisadores que estudavam o controle do processo de desenvolvimento do animal *Caenorhabditis elegans*, fizeram algumas descobertas cruciais a respeito de um novo **gene de RNA não codificador**, chamado de *lin-4*. Eles perceberam que esse gene possuía características não vistas anteriormente. Após passar pelo

processo de transcrição gênica, por exemplo, ele gerava ao final um RNA extremamente pequeno (de aproximadamente 20 nucleotídeos) e que parecia se ligar ao RNA mensageiro de outro gene (chamado LIN-14), inibindo a sua tradução (Figura 2)<sup>[1-2]</sup>. Portanto, se tratava do primeiro RNA não codificador capaz de regular outro gene.



**Figura 2.** Uma nova subclasse de gene de RNA não codificador.

O microRNA (em azul) é capaz de se emparelhar com um RNA mensageiro específico (em vermelho), por meio de uma sequência complementar. Por exemplo, um miRNA de sequência UCAUUGAGGGCAUCUAAACGA pode se emparelhar com um RNA mensageiro que tenha a sequência AGUACUCCGUAGAUUUGCU. Quando isso ocorre, o processo de tradução feito pelo ribossomo é impedido.

Inicialmente, esses achados foram considerados uma particularidade desta espécie animal. Contudo, a partir dos anos 2000, centenas de genes de miRNAs foram identificados em diversas espécies<sup>[3]</sup>. Esses estudos revelavam um fascinante mundo novo no interior das células de plantas e animais, mediado por diminutos RNAs capazes de orquestrar, de maneira refinada, milhares de genes.

## A regulação da expressão gênica

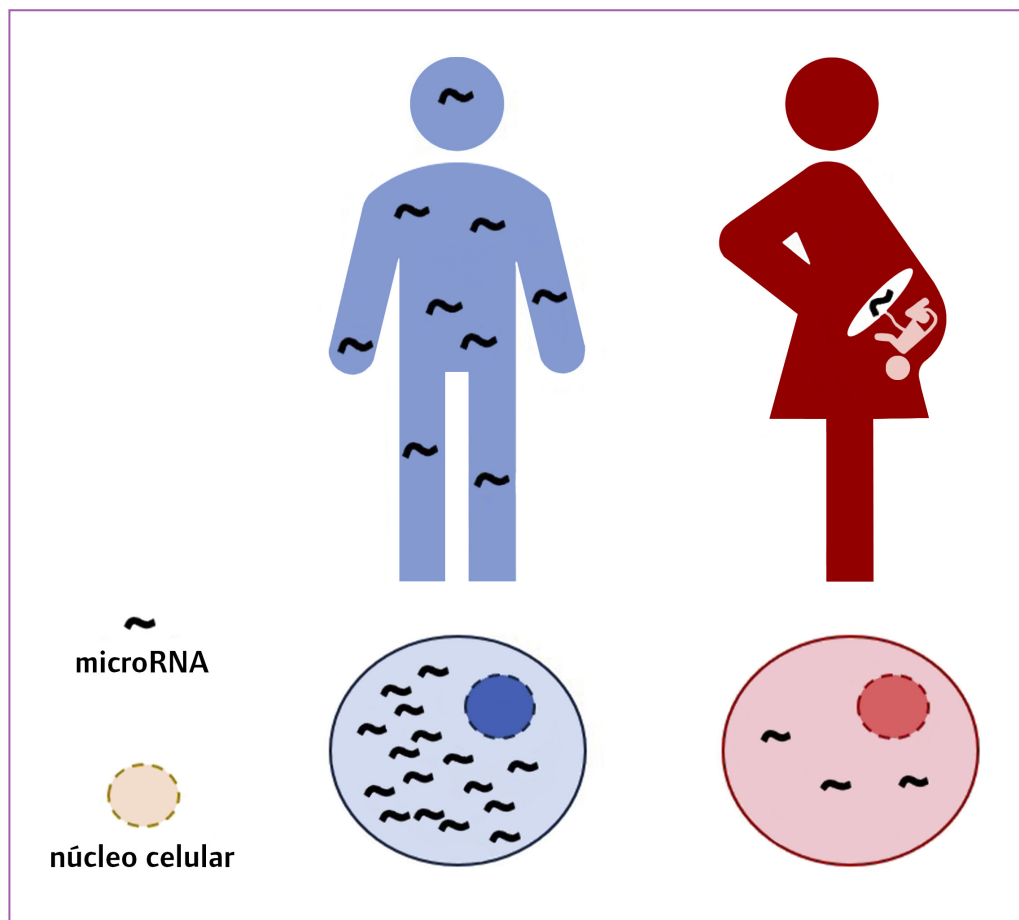
Oficialmente, o prêmio Nobel de 2024 foi para “a descoberta do microRNA e seu papel na regulação gênica pós-transcricional”. Convmém explicar, assim, o que vem a ser regulação da expressão gênica.

Consideremos um gene codificador de uma proteína, tal como a proteína sincitina. O organismo não pode produzir um número indefinido de moléculas de sincitina quando quiser, em um órgão qualquer, de maneira descontrolada (Figura 3, à esquerda). Pelo contrário, é necessário que cada gene, tal como o gene codificador da sincitina, tenha sua *expressão regulada*.

A **regulação da expressão gênica** se refere a mecanismos que permitem o controle espacial, temporal e quantitativo da proteína codificada por um determinado gene. Por exemplo, o gene codificador da sincitina é expresso na placenta (controle espacial), portanto apenas durante a gestação (controle temporal), e em um número definido de moléculas da proteína sincitina por célula (controle quantitativo) (Figura 3, à direita).

Todos os genes possuem suas expressões reguladas por vários processos diferentes. Quando ocorre uma falha em um dos níveis ou dos

processos de regulação da expressão gênica, enfermidades podem emergir, tal como o câncer, o diabetes, entre muitas outras doenças.



**Figura 3.** Regulação da expressão gênica. Cada gene exerce um papel importante em algum órgão, em um determinado momento da vida. Assim, é necessário que os genes sejam expressos (isto é, transcritos e traduzidos) de maneira controlada (ou regulada). À esquerda, vemos uma situação em que a expressão do gene sincitina seria descontrolada, ou seja, o gene está sendo expresso em todos os tecidos do corpo (cabeça, braços, pernas e tronco do homem) e em excesso (vide o grande número de RNAs mensageiros na célula abaixo do homem). À direita, observa-se um quadro de expressão gênica controlada, em que o gene sincitina é expresso apenas na placenta (exatamente onde ele é necessário, sem expressar-se em outros órgãos), apenas durante a gravidez e na quantidade adequada (apenas algumas moléculas de RNA na célula).

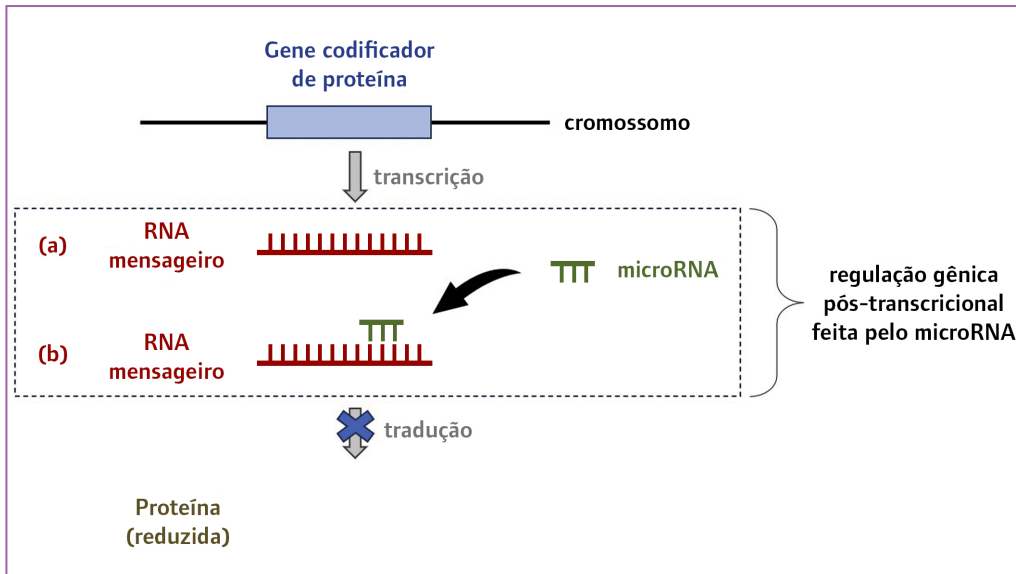
## Mecanismo pós-transcricional de ação dos microRNAs

As células possuem diversos mecanismos para controlar a expressão de seus genes. Alguns desses sistemas são responsáveis por intensificar a expressão gênica na célula, isto é, aumentar a quantidade intracelular da proteína codificada por aquele determinado gene. Outros processos, por sua vez,

são responsáveis por diminuir a expressão do gene, reduzindo a quantidade da respectiva proteína.

De maneira independente e simultânea, os grupos de pesquisa dos biólogos moleculares norte-americanos Gary Ruvkun e Victor Ambros descobriram que os microRNAs atuam regulando negativamente a expressão de outros genes, de maneira **pós-transcricional**. Ou seja, o microRNA *lin-4* diminuía a quantidade da proteína LIN-14 após o gene LIN-14 ter sido transcrito (portanto, pós-transcricionalmente), porém antes do RNA mensageiro de LIN-14 ter sido traduzido (Figura 4).

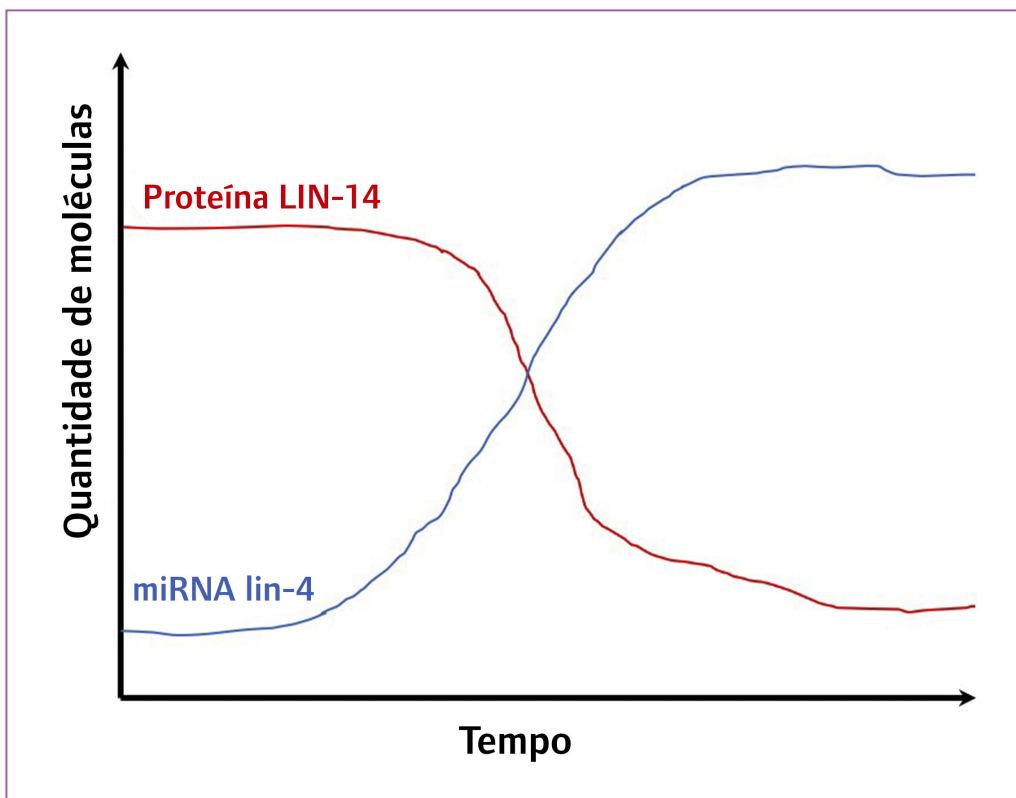
**Pós-transcricional** - que ocorre após a transcrição gênica, isto é, após a RNA polimerase transcrever o gene, gerando o RNA correspondente.



**Figura 4.** Mecanismos de ação dos miRNAs. Os microRNAs regulam os genes de maneira pós-transcricional: eles são capazes de controlar a expressão do gene alvo após o gene alvo ter passado pelo processo de transcrição (vide 'a' e 'b').

O mecanismo por meio do qual eles fazem isso é relativamente simples de se compreender: os microRNAs são capazes emparelhar com os RNAs mensageiros de outros genes (considerados seus genes alvos). Ao fazer isso, os microRNAs bloqueiam a tradução daqueles RNAs mensageiros; consequentemente, reduz-se a quantidade de proteína

correspondente dentro da célula – no caso de espécies animais (Figura 5). Em plantas, algo ligeiramente diferente ocorre: o emparelhamento do miRNA com o alvo resulta na degradação do RNA mensageiro (Figura 6)<sup>[4]</sup>. Nota-se que, de uma forma ou de outra, o miRNA atua regulando negativamente a expressão dos genes alvos.

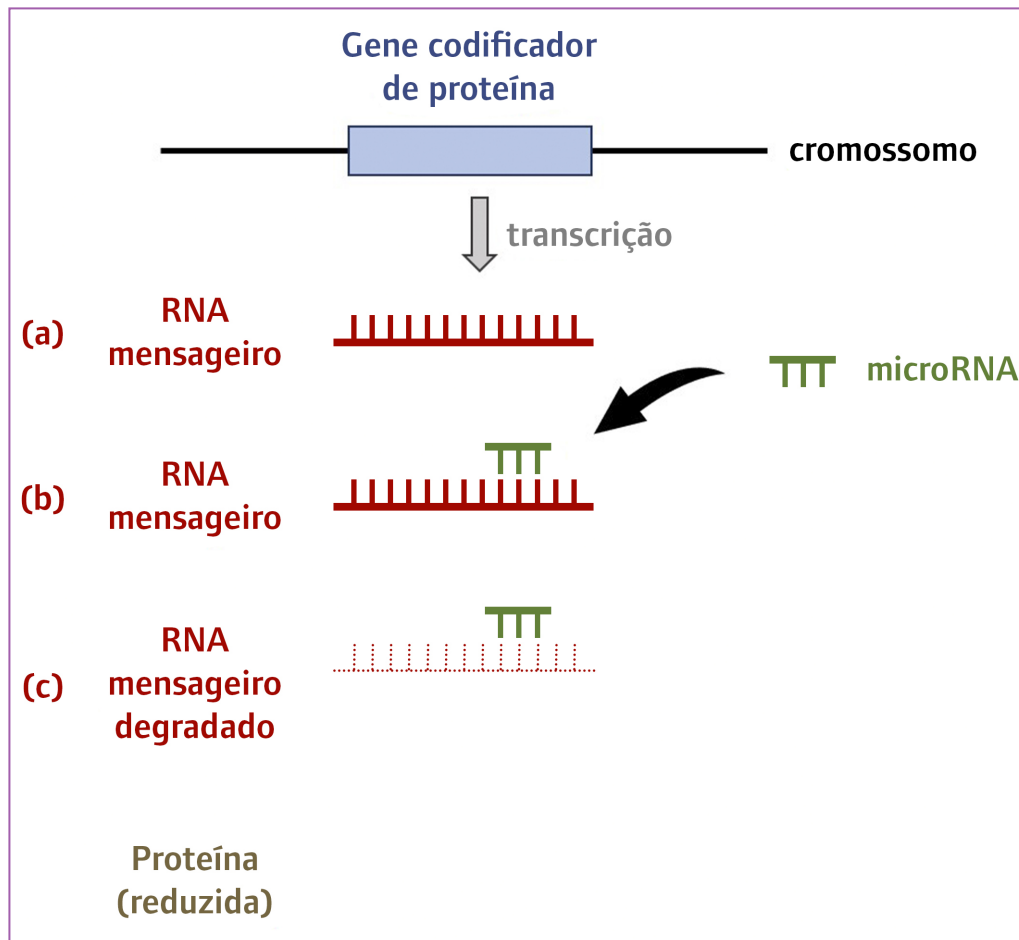


**Figura 5.** Efeito dos miRNAs na abundância de proteínas do gene alvo. Gary Ruvkun e Victor Ambros – os dois pesquisadores laureados com o Nobel de Medicina de 2024 – haviam notado que durante o tempo de desenvolvimento do animal *C. elegans*, a quantidade do miRNA *lin-4* aumentava à medida que a quantidade da proteína LIN-14 diminuía. Adicionalmente, eles perceberam que a sequência nucleotídica do miRNA era complementar ao RNA mensageiro de LIN-14. Assim, em 1993, eles sugeriram que o emparelhamento do miRNA *lin-4* com RNA mensageiro de LIN-14 bloquearia a tradução de LIN-14, levando à diminuição da quantidade desta proteína na célula.

Assim, constata-se que os miRNAs agem como repressores moleculares, reduzindo a quantidade de proteínas de um determinado gene dentro da célula. Por esse motivo, diz-se que os miRNAs *silenciam* genes.

É muito importante destacar que um determinado microRNA pode silenciar diferentes genes, assim como um determinado gene pode ser controlado por distintos microRNAs.

Adicionalmente, é interessante ressaltar que assim como os RNAs mensageiros, cada microRNA também tem sua expressão regulada. Por fim, microRNAs são mais importantes em períodos de transição (metabólica ou do desenvolvimento, por exemplo), evidenciando sua importância como atenuadores da quantidade de RNAs mensageiros na célula.



**Figura 6.** Mecanismos de ação dos miRNAs em plantas. Em vegetais, geralmente os microRNAs promovem a degradação do RNA mensageiro alvo, resultando na redução da proteína.

## Por que algo tão importante demorou tanto tempo para ser descoberto?

Pode parecer estranho o fato de que algo tão importante para a biologia – os microRNAs – tenha demorado tanto tempo (apenas no início deste século) para ser identifica-

do como uma chave mestra nas células dos mais diversos organismos. Entretanto, a explicação é relativamente simples: manusear moléculas de RNA no laboratório é muito difícil, pois elas são muito instáveis e facilmente se degradam. Adicionalmente, após extrair as moléculas de RNA de uma **amostra biológica**, os pesquisadores geralmente descartavam a porção que continha RNAs menores que 200 nucleotídeos, pois até então eles pensavam que tais moléculas, por serem pequenas demais para codificar um polipeptídeo, provavelmente eram ape-

**Amostra biológica** - qualquer conjunto de células, tecidos, partes do corpo, ou até mesmo corpos inteiros (de plantas ou animais), que são utilizados na investigação científica.

nas fragmentos de RNAs mensageiros. Em outras palavras, achava-se que tais moléculas tão diminutas (20 nucleotídeos) eram apenas detritos celulares, que não mereciam atenção.

Atualmente, algumas vezes os microRNAs são chamados de “matéria escura da célula”. Essa designação é uma alusão a um conceito da física moderna – “a matéria escura” – que é um tipo de matéria que não conseguimos observar diretamente, nem mesmo se sabe do que ela é constituída (sua natureza); apenas sabemos que ela existe pois é responsável por grande parte da força gravitacional do universo.

De maneira análoga, durante muito tempo, para os biólogos moleculares, os microRNAs correspondiam a uma “matéria escura da célula” – eles não eram conhecidos, nem detectados pelos métodos e análises até então utilizados, mas sabia-se que algo ainda desconhecido deveria existir dentro da célula para explicar alguns fenômenos observados na regulação da expressão gênica.

## Por que a descoberta dos microRNAs foi agraciada com o Nobel de Medicina?

Conforme vimos anteriormente, o controle da expressão gênica é um fenômeno essencial para a célula, permitindo a perfeita organização, desenvolvimento e funcionamento dos organismos.

A descoberta dos microRNAs é duplamente fascinante. Primeiro, porque os microRNAs formam um nível adicional de

regulação gênica até então desconhecido e que parece estar atuando em praticamente todos os processos biológicos. Por exemplo, os microRNAs podem regular genes envolvidos com os processos de **diferenciação celular**, com o funcionamento do sistema imune, com a atividade neuronal, com as funções cardíaca, renal e pulmonar, com a **osteogênese**, com a sinalização hormonal, entre muitos outros genes e seus respectivos processos. Dessa forma, a descoberta dos microRNAs lançou luz sobre um mecanismo desconhecido, que permite aos seres vivos regularem finamente seus genes e, conseqüentemente, todos os seus eventos celulares, bioquímicos, fisiológicos, anatômicos e comportamentais.

Em especial, a descoberta é importantíssima pois revelou um mecanismo relativamente simples para se controlar artificialmente a expressão gênica e que pode ser utilizado a nosso favor. Isso é possível porque inúmeras doenças humanas são causadas por (ou associadas à) expressão acentuada de um (ou vários) gene(s). Dessa forma, em princípio, é possível sintetizar em laboratório microRNAs (idênticos aos naturais) que alvejem (isto é, se pareiam) com os RNAs mensageiros daqueles genes excessivamente expressos e silenciá-los, normalizando, assim, a quantidade de proteína correspondente na célula (nível de expressão) (Figura 7).

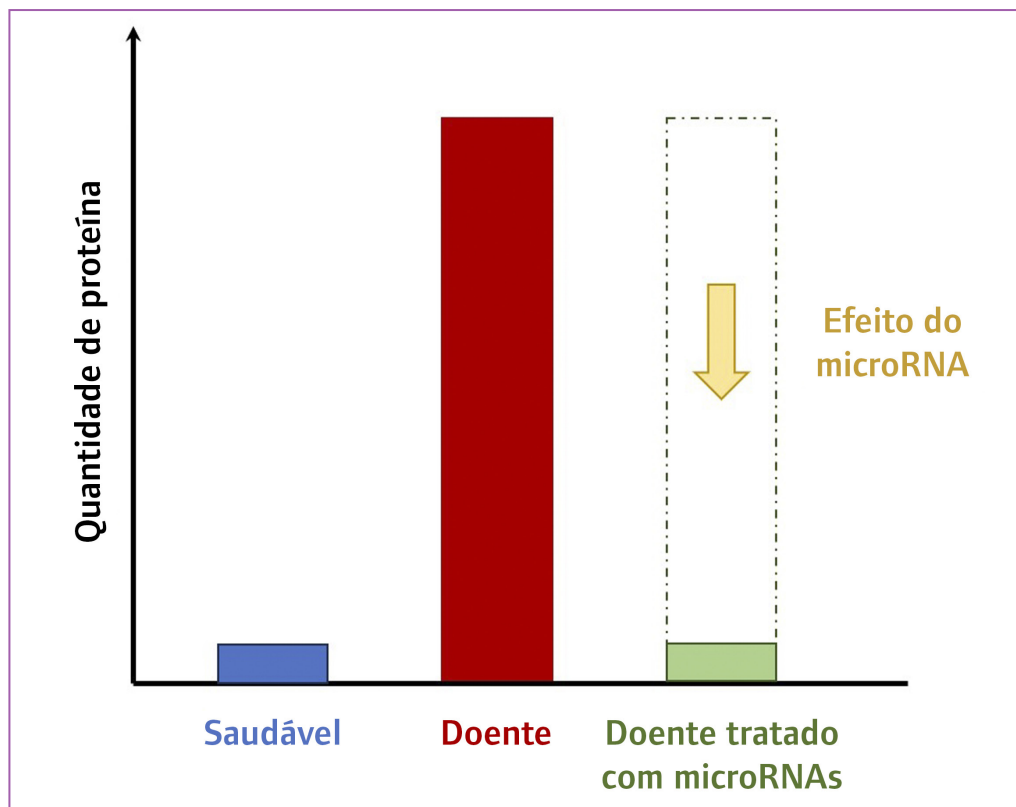
Adicionalmente, doenças causadas por vírus, bactérias ou fungos também podem ser combatidas com miRNAs **sintéticos**. Por exemplo, a produção de moléculas de microRNAs que alvejem RNAs mensageiros virais poderia ajudar a combater a infecção. De maneira semelhante, a administração, no paciente, de miRNAs artificiais que silenciem temporariamente genes da célula hospedeira (humana), necessários para a entrada ou replicação bacteriana ou **fúngica**, também corresponde a uma abordagem médica interessante.

**Diferenciação celular** - processo durante o qual células jovens e imaturas (não especializadas) adquirem características individuais e atingem sua forma e função maduras (especializadas, tal como neurônios, células renais ou células cardíacas).

**Osteogênese** - formação do tecido ósseo.

**Sintéticos** - que foram produzidos artificialmente em laboratório.

**Fúngica** - relativo aos fungos.



**Figura 7. Normalização dos níveis de proteicos via microRNAs.** As células saudáveis possuem quantidades adequadas para cada uma das proteínas que estão presentes nelas. Neste exemplo, a proteína “X” em questão é pouco abundante na célula, ou seja, apenas uma pequena quantidade de moléculas (coluna azul) da proteína é necessária para o bom funcionamento celular. Entretanto, se por algum motivo essa proteína vier a se acumular intensamente na célula (coluna vermelha), pode causar um quadro de enfermidade. Uma estratégia para combater isso é o uso de um microRNA capaz de alvejar o RNA mensageiro correspondente à proteína “X”. Assim, após a injeção desse microRNA no paciente, ele irá se ligar ao RNA mensageiro do gene “X”, impedindo a tradução do mesmo e, conseqüentemente, reduzindo a quantidade de proteína dentro da célula (coluna verde).

## MicroRNAs em plantas

É importantíssimo destacar que genes de microRNAs estão presentes não apenas em animais, como também em plantas. Portanto, estratégias utilizando microRNAs artificiais, ou **inibidores de miRNAs**, podem ser aplicadas em plantas, visando alterar a expressão de genes associados a características agrônômicas de interesse, tal como maior produtividade, resistência a estresses abióticos (frio, calor, salinidade ou seca), combate a **fitopatógenos**, entre diversos outros.

## Conclusões

Os microRNAs são minúsculos em tamanho, porém colossais em relevância para a célula. Eles atuam como interruptores do tipo “dimmer”, desligando seletivamente genes em momentos específicos, assim contribuindo significativamente para a efetiva regência da complexa sinfonia de genes dentro da célula.

Uma vez que os microRNAs estão envolvidos na regulação de praticamente todas as vias moleculares dos organismos, é impor-

tante destacar que mutações em genes de microRNAs também podem causar diversas doenças ou até mesmo serem letais.

Em 2024, o Comitê para o Nobel do Instituto Karolinska, órgão responsável pela escolha dos premiados, reconheceu a grandeza destas moléculas, seu papel pivotal no controle gênico pós-transcricional, seus impactos na fisiologia do organismo, além do incrível potencial na área biomédica.

**Inibidores de miRNAs** - moléculas artificiais, produzidas em laboratório, que são capazes de se ligar a miRNAs gerados pela célula e bloqueá-los.

**Fitopatógeno** - microrganismo (vírus, bactéria ou fungo) causador de doença em plantas.

## Para saber mais

- [1] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993 Dec 3;75(5):843-54.
- [2] 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 Dec 3;75(5):855-62
- [3] Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science*. 2001 Oct 26;294(5543):853-8.
- [4] *Introdução ao mundo dos microRNAs*. (livro) Organizador: Pereira, TC. Ribeirão Preto, Editora: SBG, 2015. 1ª edição. ISBN 978-85-89265-21-8; 342 páginas.