

Videnskabelig Leder

MikroRNA: en revolutionerende opdagelse i genregulering

Lars Aagaard, Anne Louise Askou & Thomas Corydon

Institut for Biomedicin, Aarhus Universitet

Ugeskr Læger 2024;186:V205198. doi: 10.61409/V205198

De to nobelpristagere i Fysiologi eller Medicin 2024, *Victor Ambros* og *Gary Ruvkun*, er blevet hædret for deres banebrydende opdagelse af mikroRNA (miRNA) og dets rolle i posttranskriptionel genregulering [1]. MikroRNA er små, ikkekodende RNA-molekyler, som kontrollerer, hvilke gener der udtrykkes, ved at binde til komplementære sekvenser i mRNA og dermed forhindre produktionen af specifikke proteiner. Opdagelsen i 1993 [2, 3] markerer en ny dimension inden for vores forståelse af, hvordan genetisk information kontrolleres i celler. Hvad der startede som et studie af en lille rundorm, *Caenorhabditis elegans*, har ført til opdagelsen af en mekanisme, som er evolutionært bevaret og essentiel for alle multicellulære organismer, inklusive mennesker.

MikroRNA'er er særligt afgørende i udviklingen og vedligeholdelsen af vores organer og væv. I mange celletyper sikrer de, at den rigtige balance mellem proteiner opretholdes, hvilket er nødvendigt for at bevare vævets struktur og funktion. Over 2.000 miRNA'er er nu identificeret hos mennesker, og de fungerer som nøglespillere i komplekse genregulerende netværk, der finjusterer cellers svar på både interne og eksterne signaler. Et eksempel er i hjernen, hvor miRNA'er regulerer dannelsen og modningen af neuroner og understøtter hjernefunktion og plasticitet gennem hele livet.

Forstyrrelser i miRNA'er er forbundet med en række sygdomme, herunder kræft, hjertesygdomme, neurologiske lidelser og metaboliske sygdomme. I kræft har det vist sig, at miRNA'er fungerer som både tumorsuppressorer og onkogener. Et eksempel er miRNA-34, der undertrykker tumorer ved at hæmme proteiner, der fremmer cellevækst. Omvendt kan overudtryk af onkogene miRNA'er, såsom miRNA-21, fremme kræftudvikling ved at hæmme proteiner, der undertrykker tumorvækst. Disse fund har åbnet for udviklingen af nye diagnostiske metoder, hvor specifikke miRNA-signaturer kan bruges til tidlig påvisning af kræft.

I hjertet spiller miRNA'er også en vigtig rolle i opretholdelsen af normal hjertefunktion. Forstyrrelser i miRNA-niveauer er blevet forbundet med hjertesvigt og arytmier. F.eks. kan

miRNA-1, som er udtrykt i hjertemuskelceller, påvirke den elektriske signalering i hjertet, og ubalancer i dets niveauer er blevet forbundet med øget risiko for hjertesvigt. Desuden er miRNA'ers rolle i neurologiske sygdomme som Alzheimers sygdom og Parkinsons sygdom et område med intens forskning. Her er det blevet klart, at miRNA'er er vigtige for at opretholde nervecellernes funktion og beskyttelse mod degeneration. MiRNA'er har også afgørende betydning for immunforsvaret, hvor de regulerer inflammatoriske responser. Forstyrrelser i denne regulering kan føre til autoimmune sygdomme, såsom lupus og reumatoid arthritis. I metaboliske lidelser som type 2-diabetes er miRNA'er involveret i reguleringen af insulinproduktion og følsomhed. Ændringer i specifikke miRNA'er kan forstyrre glukosehomøostase og føre til insulinresistens.

Samlet set har opdagelsen af miRNA afsløret en fundamental mekanisme i genreguleringen, som har dybtgående konsekvenser for vores forståelse af menneskelig biologi. Denne nye dimension af genregulering spiller ikke kun en kritisk rolle i opretholdelsen af normale fysiologiske processer, men åbner også døren til nye diagnostiske og prognostiske værktøjer, hvor miRNA'er fungerer som biomarkører. Hertil kommer, at kendskabet til, hvordan forstyrrelser af miRNA'er fører til sygdom, giver terapeutiske muligheder, hvor enten inhibering eller tilførsel af specifik miRNA, herunder miRNA-baserede molekyler, kan revolutionere behandlingen af en bred vifte af sygdomme [4, 5]. At man således har valgt at hædre *Victor Ambros* og *Gary Ruvkun* for deres opdagelse af det yderst vigtige miRNA, er oplagt.

Korrespondance *Lars Aagaard*, Institut for Biomedicin, Aarhus Universitet. E-mail: aagaard@biomed.au.dk

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med lederen på ugeskriftet.dk

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

REFERENCER

1. The Nobel Prize. Press release, 2024. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2024/press-release/> (7. Okt 2024)
2. 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):843–854. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90529-y](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90529-y)
3. 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. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90530-4](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90530-4)
4. Alsing S, Doktor TK, Askou AL et al. VEGFA-targeting miR-agshRNAs combine efficacy with specificity and safety for retinal gene therapy. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2022;28:58–76. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2022.02.019>
5. Corydon IJ, Fabian-Jessing BK, Jakobsen TS et al. 25 years of maturation: a systematic review of RNAi in the clinic. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2023;33:469–482. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2023.07.018>