
Nobelpris for bittesmå RNA-fragmenter

INVITERT KOMMENTAR

ÅSLAUG HELLAND

ahelland@medisin.uio.no

Åslaug Helland er spesialist i onkologi, dr.med., forskningsgruppelider ved Institutt for kreftforskning, forskningsleder ved Kreftklinikken, Oslo universitetssykehus og professor ved Universitetet i Oslo.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt forskningsstøtte fra Roche, AstraZeneca, Novartis, Incyte, Eli Lilly, BMS, Ultimovacs, Merck, GSK, Illumina, Nanopore og Johnson & Johnson. Hun har mottatt foredragshonorar fra AbbVie, Takeda, AstraZeneca, Roche, Pfizer, Janssen, Eli Lilly, BMS, Pierre Fabre, Bayer, MSD, Novartis, Merck, Sanofi og Medicover. Hun bidrar med datamonitorering i studiene TRIPLEX, ACHILES, DRUP-studien og AMGEN-studien CodeBreaK202. Hun er (ikke-honorert) medlem i styret for DIGICORE. All oppgitt forskningsstøtte og alle honorarer er utbetalt til Oslo universitetssykehus.

Nobelprisen i fysiologi eller medisin for 2024 går til forskere bak oppdagelsen av mikro-RNA og hvordan de deltar i reguleringen av genuttrykk.

Menneskekroppen består av anslagsvis 30–40 billioner celler, som alle har sine funksjoner. Noen celler produserer fordøyelsesenzymer, noen leder signaler i nervesystemet, og noen sørger for at hjertemuskelen jobber som den skal. Alle cellene hos ett og samme individ har den samme genetiske oppskriften. Likevel blir cellene svært ulike. MikroRNA (miRNA) bidrar til denne reguleringen av genuttrykk, og feil i miRNA-funksjoner kan gi sykdom.

Prisvinnerne av årets nobelpris i fysiologi eller medisin, Victor Ambros (f. 1953) og Gary Ruvkun (f. 1952), møttes sent på 1980-tallet som postdoktorer på Massachusetts Institute of Technology. Studier på larvestadiet til rundormen

Caenorhabditis elegans dannet grunnlaget for arbeidet som ledet fram til oppdagelsen av det første miRNA-genet. Selv om rundormen ikke er større enn omtrent 1 mm, har den mange spesialiserte celletyper, noe som gjorde det mulig å forske på mekanismer for regulering av genuttrykk. Ambros og Ruvkun identifiserte gener som kodet for bittesmå RNA-fragmenter, omtrent 22 nukleotider lange. Dette var RNA som ikke førte til produksjon av protein, men som forskerne klarte å vise var viktige i genreguleringen. Det var et helt nytt prinsipp for regulering av genuttrykk, og begge publiserte sine resultater i samme nummer av tidsskriftet *Cell* i 1993 [\(1, 2\)](#).

«Vi vet nå at det humane genomet koder for over 1 000 ulike miRNAer, og at medfødte feil i miRNA-funksjonen kan føre til alvorlig sykdom»

Forskergruppene fant at RNA-fragmentene kunne binde seg til RNA og hindre translasjon, og dermed blokkere proteinproduksjon. Hvert miRNA kan regulere flere mRNA-molekyler, og hvert mRNA kan bli regulert av mange miRNAer. Der ett miRNA svikter, kan et annet miRNA bidra. Siden da har forskning over hele verden bidratt til økt kunnskap om miRNA og hvordan disse nukleotidene inngår i et robust system for genregulering. Et kjapt søk på PubMed resulterte i nesten 200 000 publikasjoner om miRNA.

Vi vet nå at det humane genomet koder for over 1 000 ulike miRNAer, og at medfødte feil i miRNA-funksjonen kan føre til alvorlig sykdom. Ett eksempel er DICER1-syndromet, en genetisk sykdom med økt risiko for flere former for kreft. DICER1-genet er viktig for å regulere uttrykk av miRNA generelt. Dersom DICER1-genet er mutert, vil mange miRNAer bli påvirket. Endret uttrykk av ulike miRNAer har også vist seg å være involvert i patogenesen av autoimmune sykdommer, virusinfeksjoner, depresjon, angst, hjertesykdom og Alzheimers sykdom, i tillegg til kreft [\(3\)](#).

Til tross for økt kunnskap om hvordan miRNA bidrar til utviklingen av normalfungerende organer i en frisk kropp, og at deregulering av miRNA bidrar til sykdom, er det foreløpig ingen miRNA-basert behandling i medisinsk bruk. Den første kliniske studien med et miRNA-basert legemiddel startet i 2013. Studien var basert på lovende resultater i musmodeller og testet ut en liposomal variant av miR-34a, et miRNA som regulerer en rekke prosesser i kroppen, og som spiller en viktig rolle i flere kreftsykdommer. Studien ble stoppet i 2016 etter at fire pasienter døde av immunmedierte bivirkninger. For å oppnå antitumoreffekt var miR-34a-medikamentet gitt intravenøst i høye doser [\(4\)](#). Kunnskapen om hvordan man kunne administrere miRNA og samtidig unngå de toksiske effektene kom senere. I dag har man modifiserte miRNAer som er mer stabile. I tillegg koples miRNA på andre biomolekyler, noe som gjør medikamentene mer målrettede og bidrar til at miRNA kommer fram til vevet der nukleotidene skal utøve sin effekt [\(5\)](#).

«Behandling med miRNA er blitt tryggere, og pågående studier gir grunn til optimisme»

De første kliniske studiene viste at dette feltet er utfordrende. Likevel er behandling med miRNA blitt tryggere, og pågående studier gir grunn til optimisme. Flere miRNA-baserte legemidler mot kreft og tilstander som epilepsi og fedme er under utvikling. Bittesmå RNA-fragmenter har ført til en nobelpris og kan forventes å gi opphav til mer effektiv og trygg behandling av både kreft og andre sykdommer.

REFERENCES

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; 75: 843–54. [PubMed][CrossRef]
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; 75: 855–62. [PubMed][CrossRef]
3. Venneri M, Passantino A. MiRNA: what clinicians need to know. *Eur J Intern Med* 2023; 113: 6–9. [PubMed][CrossRef]
4. Li WJ, Wang Y, Liu R et al. MicroRNA-34a: Potent Tumor Suppressor, Cancer Stem Cell Inhibitor, and Potential Anticancer Therapeutic. *Front Cell Dev Biol* 2021; 9: 640587. [PubMed][CrossRef]
5. Seyhan AA. Trials and Tribulations of MicroRNA Therapeutics. *Int J Mol Sci* 2024; 25: 1469. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 10. desember 2024. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.24.0603
Opphavsrett: © Tidsskriftet 2026 Lastet ned fra tidsskriftet.no 7. februar 2026.