

Christopher Hernández-Rodríguez, Brenda I. Dodge Velázquez y Roberta Salinas-Marín

El misterioso mundo de los glicoARN

Los glicoARN revolucionaron el campo de la glicobiología cuando se descubrió que algunos tipos de ARN, como los miARN, ARNNO, ARNN, ARNr y los ARN Y, están modificados con carbohidratos y podrían desempeñar un papel crucial en la respuesta inmune. Por la falta de tecnología para su análisis directo, la biosíntesis, la abundancia y la distribución de estas moléculas siguen siendo un misterio. Aquí se describen algunos avances recientes que posicionan a los glicoARN en campos de avanzada como el estudio de la progresión del cáncer.

Los glicoARN

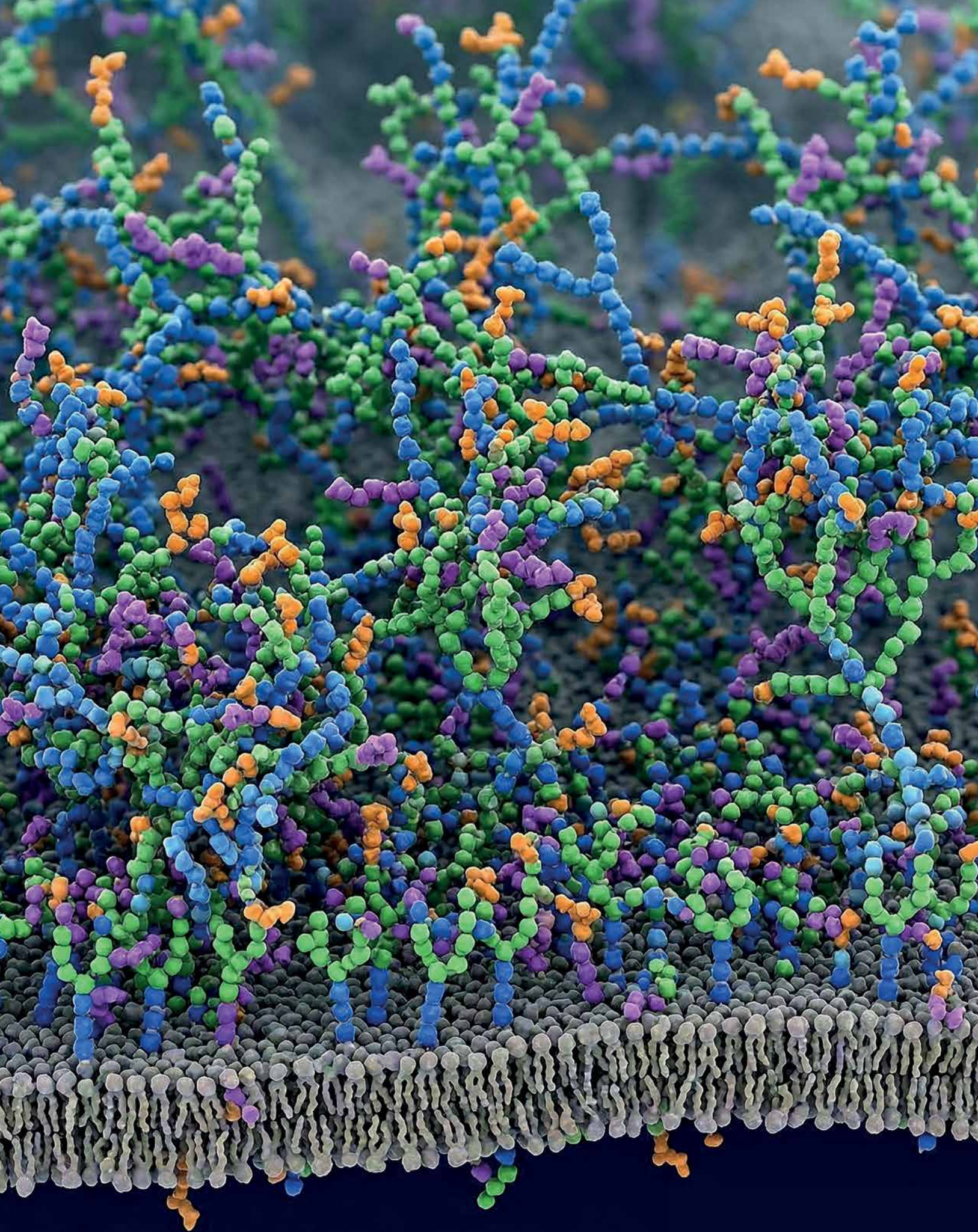
La glicobiología estudia la dinámica celular de los carbohidratos también llamados **glicanos**. Esta fascinante ciencia ha permitido conocer el mundo de las proteínas y lípidos, modificados o adornados con carbohidratos que, en esta fusión, se conocen como glicoproteínas y glicolípidos. Recientemente, se descubrió que el ácido ribonucleico o ARN es una molécula que también presenta adornos de carbohidratos. Este hallazgo ha sorprendido a los científicos, estableciendo un puente de estudio entre el ARN y la glicobiología.

El ARN es una cadena simple de nucleótidos que contienen una base nitrogenada (adenina, guanina, citosina o uracilo), un azúcar de cinco átomos de carbono (ribosa o desoxirribosa) y un grupo fosfato. Esta molécula desempeña un papel fundamental en la síntesis de proteínas, donde también intervienen el ARN ribosomal (ARNr), que actúa como la cocina en un restaurante; los ARN de transferencia (ARNt), que son los ingredientes; y el ARN mensajero (ARNm), que equivale a la receta que contiene las instrucciones para llevar a cabo la síntesis correcta de proteínas. Este proceso, conocido como traducción del ARNm, constituye una base fundamental en la biología molecular y está representado en la **Figura 1**, donde también se muestra el mecanismo actualmente propuesto para la síntesis de los glicoARN.

También existen los ARN no codificantes de proteínas, como los microARN (miARN), ARN pequeños nucleares (ARNn), ARN pequeños nucleolares (ARNno) y

Glicanos

Cadenas de monosacáridos unidas por enlaces glicosídicos que pueden encontrarse libres o unidas a proteínas, lípidos o ARN.



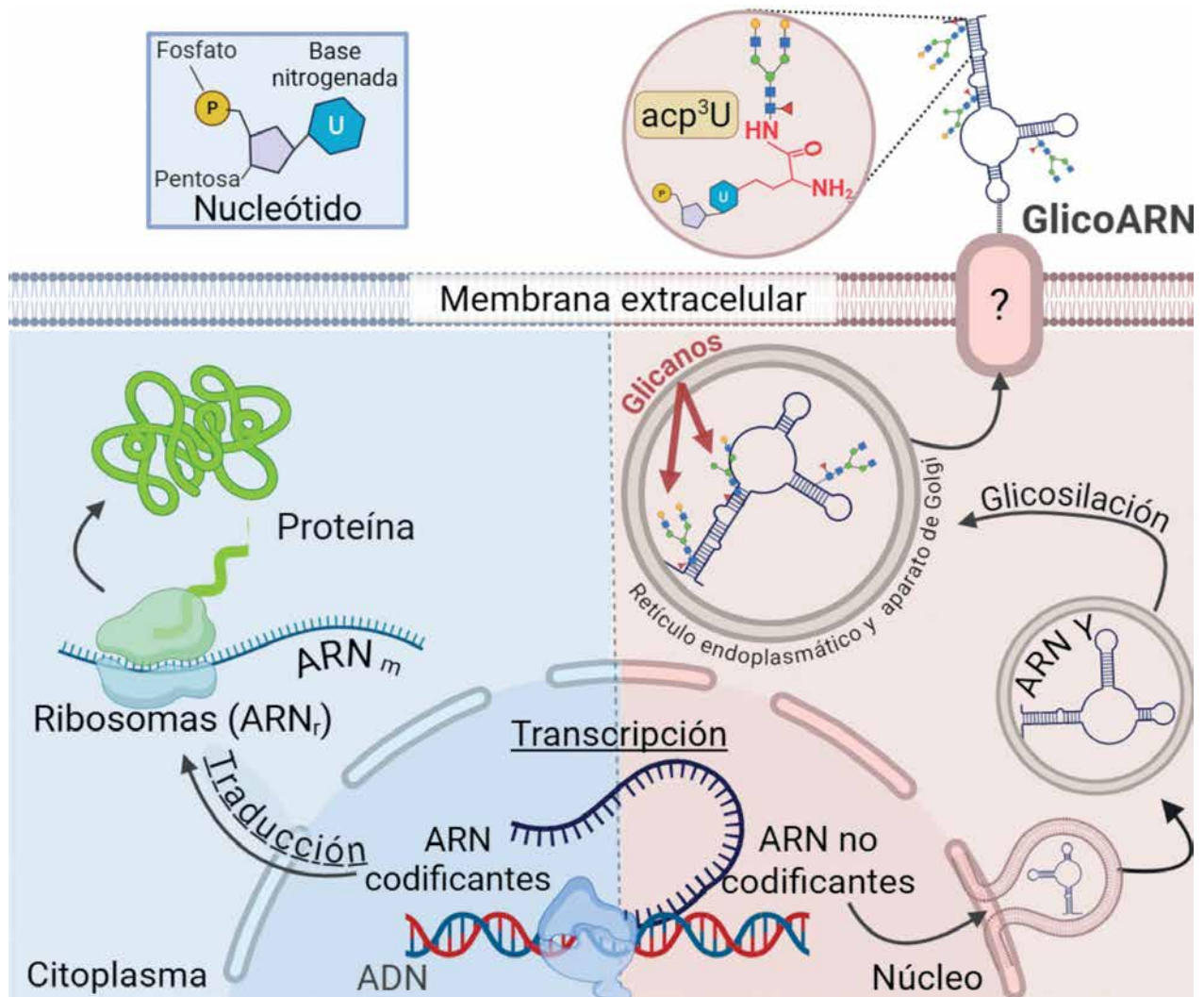


Figura 1. Vías de biosíntesis de ARNm (izquierda) y glicoARN (derecha). En el ARNm, el ADN se transcribe en ARN mensajero, el cual es exportado del núcleo a través de los poros nucleares hacia el citoplasma donde, con ayuda del ARN ribosomal y el ARN de transferencia, se traduce en una proteína. En el glicoARN, los ARN pequeños no codificantes son transportados del núcleo hacia el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi mediante vesículas para glicosilarse en la base modificada acp^3U [3-(3-amino-3-carboxipropil)uridina] y finalmente se anclan a la membrana externa de la célula (Xie y cols., 2024). En los glicoARN, el carbohidrato no sustituye al azúcar ribosa del ARN, sino que se une a una nucleobase modificada.

los ARN Y (estructuralmente parecidos a una Y), que participan en procesos como la regulación transcripcional, modificaciones químicas y maduración del propio ARNm; es decir, dando los toques finales del platillo.

Ahora bien, volviendo al tema de los glicoARN, ¿cómo se descubrieron estas biomoléculas? En 2018, científicos de la Universidad de Stanford identificaron una nucleobase ancestral que se puede combinar con carbohidratos distintos a la ribosa en el ARN (Yang y cols., 2018). Este descubrimiento ocasionó que se cuestionara la existencia de glicanos unidos al

ARN. Tal interrogante fue crucial para abrir las puertas al misterioso mundo de los glicoARN, moléculas descubiertas gracias a una herramienta de innovación capaz de identificarlas y caracterizarlas. Dicha técnica es conocida como la química del “Click IT”, desarrollada en el área de Química Bioortogonal por Carolyn R. Bertozzi, científica del área de glicobiología, quien recibió, junto con dos colegas, el Premio Nobel de Química en 2022 por dicha investigación (The Nobel Prize, 2022).

Como se mencionó antes, los glicanos se unen a proteínas, lípidos y algunos tipos de ARN en el re-

tículo endoplasmático (RE) y en el aparato de Golgi mediante un proceso llamado **glicosilación**. En mamíferos se han identificado nueve carbohidratos fundamentales: fucosa, manosa, galactosa, N-acetilglucosamina, N-acetilgalactosamina, ácido N-acetilneuramínico (ácido siálico o Sia), xilosa, ácido idurónico y glucorónico. Las glicoproteínas y los glicolípidos se sintetizan mediante las vías clásicas de N- y O-glicosilación. De manera interesante, estudios recientes han mostrado que los glicoARN también aprovechan esta maquinaria celular canónica para su ensamblaje (Flynn y cols., 2021).

Dado que los glicanos modulan procesos biológicos esenciales en las células, como las interacciones proteína-proteína y célula-célula, participan en la respuesta inmune, la comunicación celular y el desarrollo neuronal, entre otros; es crucial, por tanto, identificar la estructura de los carbohidratos presentes en los glicoARN y explorar el papel de estas moléculas a nivel celular.

¿Qué sabemos a la fecha de los glicoARN?

Apenas en 2021 un grupo de la Universidad de Stanford en Estados Unidos descubrió que los ARN Y, ARNN, ARNr, ARNno y ARNT se glicosilan (Flynn y cols., 2021). Por otro lado, en la Universidad de Soochow, en Taiwán, se reportó en 2023 que los miARN, ARNno, ARNN, ARNr y los ARN Y están glicosilados (Li y cols., 2023) (Figura 2). Es notable que sus reportes única-

mente difieren en cuanto al ARNT y los miARN, lo que sugiere un resultado consistente y confiable.

Los glicoARN se identificaron en las membranas plasmáticas de las células, donde se comportan como las antenas de cable en tu casa. Sin embargo, aún no se ha determinado cómo llegan estas moléculas a la superficie de las células. Una posibilidad es que estos glicoARN entren en contacto directamente con la membrana celular después de su biosíntesis en RE y aparato de Golgi, o que existan proteínas que actúen como anclas de los glicoARN en la membrana celular. Definir con precisión cómo se fijan a la membrana proporcionaría información primordial acerca de los glicoARN como **ligandos** de otras proteínas.

En un estudio realizado en la Universidad de Tongji en China se analizaron los N-glicanos provenientes de glicoARN extraídos de 12 órganos humanos sanos (Figura 3A). En los órganos estudiados se identificó un total de 677 tipos de N-glicanos. Sorprendentemente, éstos mostraron una gran diversidad de estructuras entre los distintos órganos, lo que demuestra la complejidad del proceso de glicosilación aun en estas moléculas (Figura 3B). De igual manera, encontraron que de estas 677 estructuras, el 50% de ellas presentaban residuos de fucosa en comparación con sólo un 10% de N-glicanos con ácido siálico (Figura 3C). Esto nos da indicios sobre las funciones que pueden tener y nos señala que debemos enfocarnos más en los glicoARN fucosilados que en los sialilados (Bi y cols., 2023).

Glicosilación

Proceso bioquímico mediante el cual se unen covalentemente cadenas de azúcares (glicanos) a biomoléculas, principalmente proteínas, lípidos y ARN durante su síntesis y maduración en el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi.

Ligandos

Son moléculas que se unen de manera específica a otra molécula, generalmente a un receptor o proteína, para desencadenar o modular una respuesta biológica.

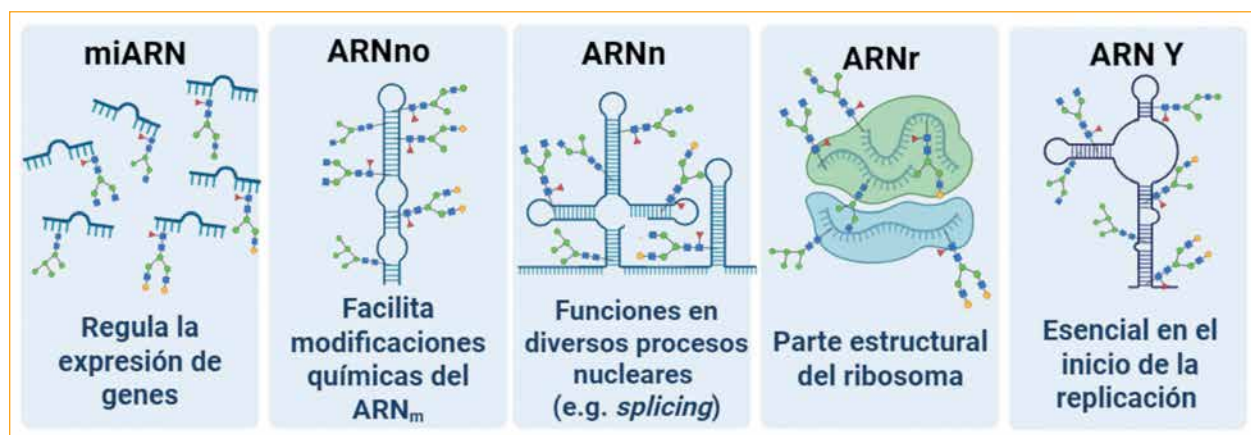


Figura 2. Tipos de ARN identificados con modificaciones de carbohidratos. Las figuras muestran los tipos de ARN glicosilados identificados en 2023: los miARN (microARN); los ARNno (*small nucleolar* ARN); los ARNN (*small nuclear* ARN); los ARNr (ARN ribosomal) y los ARN Y (estructuralmente parecidos a una Y). Basada en Li y cols., 2023.

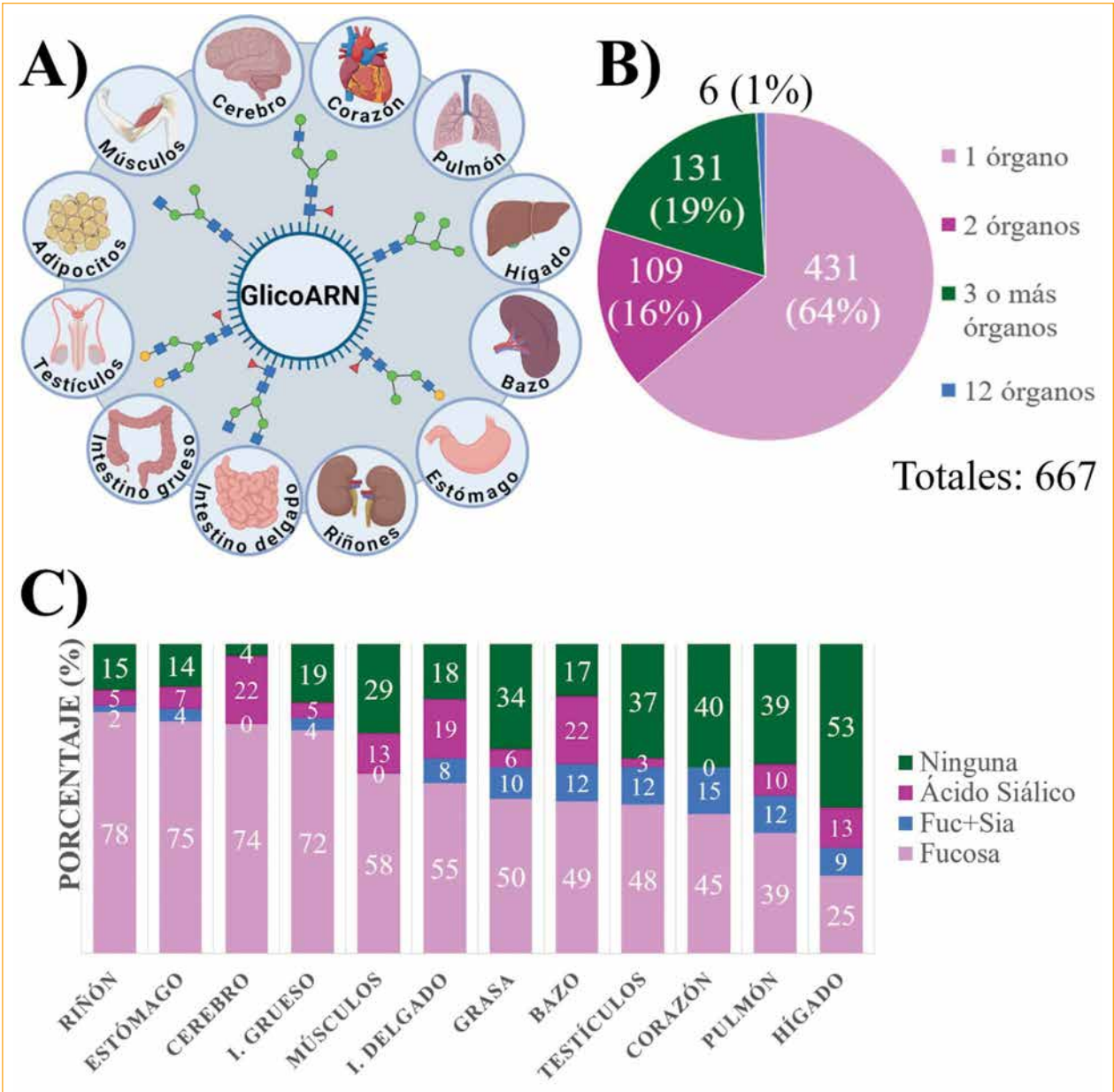


Figura 3. Análisis de N-glicanos en 12 órganos humanos. **A:** los 12 órganos estudiados, así como los 6 glicanos identificados en todas las muestras. **B:** la especificidad de los glicoARN mostró que el 64 % de los N-glicanos son exclusivos del órgano de donde se extrajeron; mientras que sólo 6 tipos de N-glicanos se identificaron repetidamente en los 12 órganos. **C:** el estudio mostró que de las 677 estructuras identificadas, un 50 % de los N-glicanos contenían el azúcar fucosa (Fuc), mientras que sólo un 10 % presentaba residuos de ácido siálico. Basada en Bi y cols., 2023.

¿Qué importancia celular tienen los glicoARN?

El estudio de la diversidad, localización y abundancia de los glicoARN ha permitido reconocer que estas moléculas no son simples modificaciones del ARN, sino componentes activos en procesos fundamentales de la comunicación celular y regulación del sistema inmunológico. Actualmente se sabe que los glicanos presentes en los glicoARN son reconocidos por proteínas de la familia SIGLEC (del inglés,

sialic acid-binding immunoglobulin-like lectins), localizadas principalmente en la superficie de los glóbulos blancos. Estas proteínas reconocen residuos terminales de ácido siálico en los glicanos. Este reconocimiento es crucial para la regulación de la respuesta inmune a patógenos, funcionando de manera similar a una corneta que da el aviso para la batalla contra microorganismos o alteraciones en la superficie celular (Flynn y cols., 2021).



En el contexto del cáncer, esta interacción ha adquirido relevancia especial. Muchos tumores utilizan glicanos sialilados como una forma de “camuflaje” molecular para evadir el reconocimiento inmunológico. Estudios recientes sugieren que los glicoARN altamente sialilados presentes en la superficie celular pueden contribuir a este fenómeno, favoreciendo señales inhibitorias mediadas por proteínas de la familia SIGLEC en células inmunes y promoviendo la tolerancia a las células tumorales. De esta manera, los glicoARN podrían participar en los mecanismos de evasión inmunológica característicos de tumores agresivos.

Además, investigaciones realizadas en la Universidad de Yale demostraron que los glicoARN desempeñan un papel importante en el reclutamiento y la migración de neutrófilos, células conocidas como los “soldados del sistema inmunológico”. Estas moléculas regulan las interacciones entre neutrófilos y células endoteliales, así como su reconocimiento por P-selectinas presentes en las plaquetas. Este proceso influye en fenómenos inflamatorios, trombóticos y tumorales, los cuales están estrechamente relacionados con la progresión del cáncer. Por ello, los glicoARN se consideran moduladores relevantes del microambiente tumoral (Zhang y cols., 2024).

Paralelamente, el desarrollo de nuevas tecnologías ha permitido aislar y analizar glicoARN en células normales y cancerosas. En 2023 se reportó el método quimioenzimático en fase sólida o SPCgRNA, que facilita la captura selectiva de ARN glicosilado. Esta herramienta ha abierto la posibilidad de utilizar los glicoARN como **biomarcadores** para el diagnóstico temprano y el pronóstico de distintos tipos de cáncer, aunque su aplicación aún es limitada debido a la falta de disponibilidad tecnológica (Li y cols., 2023).

Por otro lado, en un estudio realizado en una universidad de Shanghai, China, se exploraron aplicaciones terapéuticas directas de los glicoARN. En modelos murinos, nanopartículas enriquecidas con glicoARN han demostrado reducir la formación de trampas extracelulares de neutrófilos en patologías inflamatorias, evidenciando su potencial como agentes moduladores del sistema inmune. Estos resultados sugieren que, en el futuro, los glicoARN podrían emplearse como vehículos terapéuticos, moduladores inmunológicos o plataformas de liberación dirigida de fármacos (Zhang y cols., 2025).

En conjunto, la evidencia disponible indica que los glicoARN participan activamente en procesos de inmunorregulación, inflamación, adhesión celular y

Biomarcadores

Son características biológicas medibles que permiten identificar o evaluar procesos fisiológicos, patológicos o respuestas a un tratamiento.

evasión tumoral. Su capacidad para integrar información estructural y funcional los posiciona como una nueva clase de reguladores moleculares con alto potencial en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de enfermedades como el cáncer.

■ Limitaciones y controversias en el estudio de los glicoARN

■ Como en muchos campos emergentes, parte de la evidencia sobre glicoARN proviene de prepublicaciones científicas (*preprints*), aún no evaluadas en revisión por pares. Ejemplos son el primer catálogo amplio de N-glicanos asociados a glicoARN propuesto por Bi y cols. (2023) y el estudio de Kim y cols. (2025), que señala posibles interferencias técnicas en la purificación de ARN.

Estas limitaciones reflejan una etapa temprana del campo. Con el perfeccionamiento de las técnicas de aislamiento y análisis, se podrá validar con mayor precisión la naturaleza y funciones de los glicoARN, fortaleciendo su relevancia en biología celular y biomedicina.

■ Conclusión

■ El mundo misterioso de los glicoARN apenas comienza a dilucidarse, pero ya muestra un enorme potencial y avanza en una dirección prometedora. Hoy sabemos que estas moléculas participan activamente en procesos clave como la comunicación celular, la respuesta inmunológica y el desarrollo de enfermedades como el cáncer. Su capacidad para interactuar con el sistema inmune y modular fenómenos como la inflamación y la adhesión celular los convierte en actores inesperados dentro de la biología moderna.

Aunque su estudio aún enfrenta importantes retos tecnológicos, los avances recientes han permitido aislar, visualizar y analizar glicoARN con mayor precisión. Gracias a ello, se abren nuevas oportunidades para utilizarlos como biomarcadores tempranos, herramientas diagnósticas y, en el futuro, como blancos terapéuticos. Además, el desarrollo de técnicas para diseñar glicoARN en el laboratorio amplía sus posibles aplicaciones en medicina personalizada.

Como podemos ver, en este contexto, los glicoARN representan una frontera emergente entre la biología molecular, la glicobiología y la oncología.



Comprender su estructura, funciones y mecanismos de acción no sólo permitirá resolver uno de los enigmas más recientes de la ciencia, sino que también podría contribuir al desarrollo de estrategias innovadoras para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades complejas. El estudio de estas moléculas nos recuerda que, incluso en procesos biológicos aparentemente bien conocidos, aún existen mundos por descubrir.

Christopher Hernández-Rodríguez

Laboratorio de Glicobiología Humana y Diagnóstico Molecular,
Centro de Investigación en Dinámica Celular,
Universidad Autónoma del Estado de Morelos.
chrishernandezrdz@gmail.com

Brenda I. Dodge Velázquez

Escuela de Estudios Superiores del Jicarero,
Universidad Autónoma del Estado de Morelos.
brenda.velazquez@docentes.uaem.edu.mx

Roberta Salinas-Marín

Laboratorio de Glicobiología Humana y Diagnóstico Molecular,
Centro de Investigación en Dinámica Celular,
Universidad Autónoma del Estado de Morelos.
rsm@uaem.mx

Lecturas recomendadas

- Bi, M., Z. Zhang, T. Wang, H. Liang y Z. Tian (2023), "A draft of human N-glycans of glycoRNA", *bioRxiv*. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2023.09.18.558371>.
- Flynn, R. A., K. Pedram, S. A. Malaker, P. J. Batista, B. A. H. Smith *et al.* (2021). "Small RNAs are modified with N-glycans and displayed on the surface of living cells", *Cell*, 184(12):3109-3124.e22. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.023>.
- Kim, S., Z. Li, Y.-g. Choi, K. Janssen, J.-W. Lagenbach y *et al.* (2025), "RNA-associated glycoconjugates highlight potential ambiguities in glycoRNA analysis", *Experimental and Molecular Medicine* 57: 2619-2628. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s12276-025-01585-z>.
- Li, J., S. Yue, Z. Gao, W. Hu, Z. Liu *et al.* (2023), "Novel approach to enriching glycosylated RNAs: Specific capture of glycoRNAs via solid-phase chemistry", *Analytical Chemistry*, 95(32):11969-11977. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.3c01630>.
- The Nobel Prize (2022), "Press release: The Nobel Prize in Chemistry 2022", *The Nobel Prize* [en línea]. Disponible en: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2022/press-release/>, consultado el 7 de marzo de 2026.
- Xie, Y., P. Chai, N. A. Till, H. Hemberger, C. G. Lebedenko *et al.* (2024), "The modified RNA base acp³U is an attachment site for N-glycans in glycoRNA", *Cell*, 187(19):5228-5237.e12. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.07.044>.
- Yang, A. C., H. du Bois, N. Olsson, D. Gate, B. Lehallier *et al.* (2018), "Multiple click-selective tRNA synthetases expand mammalian cell-specific proteomics", *Journal of the American Chemical Society*, 140(23):7046-7051. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/jacs.8b03074>.
- Zhang, N., W. Tang, L. Torres, X. Wang, Y. Ajaj *et al.* (2024), "Cell surface RNAs control neutrophil recruitment", *Cell*, 187(4):846-860.e17. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.12.033>.
- Zhang, Z., T. Ling, Q. Ding, F. Zhu, X. Cheng *et al.* (2025), "GlycoRNA-rich, neutrophil membrane-coated, siMT1-loaded nanoparticles mitigate abdominal aortic aneurysm progression by inhibiting the formation of neutrophil extracellular traps", *Materials Today Bio*, 31:101630. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2025.101630>.