



Entrevista a Agustín Vioque Peña (Catedrático de la Universidad de Sevilla en el IBVF)

“La relevancia que tiene el RNA para la vida sólo está empezando a conocerse, algunas de sus funciones siguen siendo un misterio”

Sevilla, 14/07/2010. “El ácido ribonucleico. Del origen de la vida a la biomedicina” es el título del curso que dirigirá el profesor Agustín Vioque Peña en la Universidad Internacional de Andalucía (UNIA) a partir del 20 de septiembre. Las jornadas, que están enmarcadas en los cursos oficiales de posgrado, se desarrollarán a lo largo de cinco días en el monasterio de La Cartuja en Sevilla, e intentarán acercar a los asistentes los aspectos generales del RNA, así como sus aplicaciones concretas en el campo de la biomedicina, donde sus estudios suponen una herramienta indispensable para avanzar con fines terapéuticos.

¿Cuáles son los objetivos principales que plantea el curso?

El curso tiene dos facetas. Una faceta básica para que los alumnos conozcan la gran diversidad de funciones biológicas que tiene el ácido ribonucleico (RNA) en los seres vivos y su potencial como catalizador y como regulador. Esto nos permitirá indagar en posibles mecanismos del origen de la vida basados en un hipotético “mundo de RNA”.

Por otro lado, el curso tiene una faceta aplicada, donde se presentarán diferentes posibilidades del RNA en biomedicina, bien como instrumento activo en determinadas terapias que utilizan su especificidad y potencial catalítico, o bien como blanco de fármacos en los numerosos procesos patológicos causados por un mal funcionamiento de determinadas moléculas de RNA.

¿A quién van dirigidas especialmente estas jornadas?

El curso va especialmente dirigido a alumnos de últimos cursos o graduados en disciplinas relacionadas con las



Agustín Vioque coordinará unas jornadas sobre RNA en la UNIA.

Perfil científico

Agustín Vioque Peña es Catedrático de la Universidad de Sevilla en el Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis (IBVF), donde es el investigador responsable del grupo de Biología del RNA. Es también Director del Departamento de Bioquímica Vegetal y Biología Molecular de la Universidad de Sevilla.

Licenciado en Biología por la Universidad de Sevilla, realizó su tesis doctoral sobre la estructura y función del ribosoma en el Centro de Biología Molecular de la UAM. Posteriormente, realizó una estancia postdoctoral en el laboratorio de Sidney Altman de la Universidad de Yale (Estados Unidos), donde se especializó en el trabajo con RNA, caracterizando la ribozima RNasa P de *Escherichia coli*. En 1989 se incorporó al Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis, donde ha sido responsable de forma continuada de diversos proyectos de investigación. Sus líneas de investigación actuales se centran en la biosíntesis y procesamiento de los RNA transferentes de cianobacterias y cloroplastos, y en la caracterización de pequeños RNAs reguladores de cianobacterias.

ciencias de la vida, tales como Biología, Farmacia, Bioquímica, Biotecnología, Medicina, etc. Para la adecuada comprensión de las diferentes ponencias, es necesario un conocimiento previo de conceptos básicos de la Biología, como el mecanismo de síntesis de proteínas y del RNA y la regulación génica. Se pretende profundizar en algunos aspectos del funcionamiento celular que se suelen tratar muy superficialmente en las titulaciones mencionadas. El curso puede ser muy útil para aquellos que estén realizando una formación de posgrado en Biomedicina o que se dediquen a la investigación en Biología Molecular.

Las clases serán impartidas por profesores de distinta procedencia, expertos en parcelas heterogéneas de la biología. ¿Qué se pretende con ello?

Hemos pretendido que cada uno de las diferentes aspectos de la Biología del RNA sea presentado por los especialistas más relevantes disponibles en España. Los profesores son todos investigadores activos, que aportarán una visión práctica e ilustrarán sobre las metodologías experimentales utilizadas en sus laboratorios. Participarán desde investigadores básicos hasta especialistas dedicados a las aplicaciones prácticas y al desarrollo de aplicaciones clínicas.

Además, hemos querido dar una visión más amplia de la evolución, no sólo en el contexto de nuestro planeta sino también del Universo, para lo que habrá una charla introductoria por un astrofísico y otra por un especialista en vida en condiciones extremas.

Este curso se centrará en la evolución seguida en los estudios sobre el ácido ribonucleico. A grandes rasgos,

¿cuáles han sido los principales hitos en la investigación del RNA en las últimas décadas?

Desde los inicios de la Biología Molecular se ha tenido conciencia de que el RNA debía jugar un papel central en la biología. Así, en 1954, George Gamow creó el "RNA Tie Club", en el que incluyó a científicos relevantes, como James Watson, Francis Crick, Sydney Brenner, Max Delbrück y otros. El objetivo de este curioso club era descifrar la estructura del RNA y cómo éste participaba en la síntesis de proteínas.

A principios de los años sesenta se descubrió el RNA mensajero, se descubrió el código genético y se descubrió el RNA transferente, cuya existencia había sido predicha teóricamente por Francis Crick. Posteriormente, en los setenta se caracterizó el ribosoma (compuestos en más de un 50% por RNA) como la maquinaria responsable de la síntesis de proteínas. A finales de esa misma década se tenía una idea puramente pasiva del RNA,

como componente estructural (en el ribosoma), como "mensajero" o como "adaptador" (RNA transferente).

El paradigma cambió cuando en 1981 y 1982 se describieron los primeros RNAs con actividad catalítica (ribozimas) por Thomas Cech y Sidney Altman (Premios Nobel de Química en 1989 por este descubrimiento). El potencial catalítico del RNA, que, por tanto, no queda restringido a las proteínas como se había creído hasta entonces, le confiere credibilidad a la hipótesis del "mundo de RNA", que ya había sido propuesta de forma especulativa en 1968 por Walter Gilbert como una posible explicación al origen de la vida.

El descubrimiento más relevante de los últimos años ha sido el desciframiento de la estructura del ribosoma a alta resolución mediante difracción de rayos X. Por este descubrimiento, Venkatesan Ramakrishnan, Thomas A. Steitz y Ada E. Yonath recibieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 2009. La estructura del ribosoma ha revelado que

es esencialmente una máquina de RNA, siendo el RNA 23S el responsable de la catálisis en la síntesis de proteínas. La fiabilidad del ribosoma, que le permite sintetizar una proteína de secuencia definida con una tasa baja de errores, está gobernada básicamente por interacciones entre el RNA 16S, el RNA mensajero y los RNAs transferentes.

Podemos considerar al ribosoma como un "fósil molecular"

"El ribosoma es, junto al código genético, el principal testigo del origen común de todos los seres vivos"

de ese mundo de RNA al que me he referido antes y al que confiere una realidad menos hipotética. Por otro lado, el ribosoma, presente en todos los organismos con una estructura y mecanismo de funcionamiento similar, es,

junto a la universalidad del código genético, el principal testigo del origen común de todos los seres vivos.

Otro hito relevante ha sido el descubrimiento de nuevos mecanismos regulatorios de la expresión génica, en los que el RNA es protagonista, tales como los pequeños RNAs reguladores de bacterias, los ribointerruptores, el RNA de interferencia y los microRNAs. Los microRNAs definen un nuevo nivel de complejidad en la regulación de la expresión génica en las células eucariotas y el RNA de interferencia se ha convertido en una herramienta muy útil en el laboratorio para inactivar genes selectivamente. Andrew Z. Fire y Craig C. Mello recibieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 2006 por el descubrimiento del fenómeno de RNA de interferencia.

Por último, quisiera resaltar que la relevancia que tiene el RNA para la vida sólo está empezando a conocerse. Las nuevas técnicas de análisis global de la transcripción (transcriptómica), como son la secuenciación masiva paralela o los microarrays, muestran una complejidad inimaginable en los RNAs que se producen en una célula, al margen de los RNAs mensajeros o RNAs estables con función identificada. Algunos de estos RNAs han podido ser caracterizados como RNAs con función regulatoria, pero para otros muchos sigue siendo un misterio su función.

¿Qué relevancia tienen estas investigaciones para el desarrollo de la biomedicina? ¿Qué retos se plantean a corto plazo en este campo?

La investigación del RNA tiene múltiples y variadas aplicaciones prácticas. Mencionaré algunas de ellas.

Los RNAs con actividad catalítica pueden utilizarse para inactivar de forma específica RNAs de patógenos o de células malignas, con lo que se podría luchar contra una infección o la proliferación de un tumor (RNAs terapéuticos). Se han desarrollado en el laboratorio ribozimas que inhiben la proliferación de

Programa del curso de la UNIA "El ácido ribonucleico"

Como cada verano, la Universidad Internacional de Andalucía ha impulsado sus programas oficiales de posgrado en sus cuatro sedes, con el objetivo de profundizar en temáticas precisas que pasan desapercibidas en las titulaciones científicas. Éste ha sido uno de los principales motivos por los que se ha proyectado el curso "El ácido ribonucleico. Del origen de la vida a la biomedicina", a cuyo frente estará Agustín Vioque.

El investigador del Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis coordinará unas jornadas que se prologarán desde el 20 hasta el 24 de sep-

tiembre y en las cuales tendrán cabida profesores expertos en distintas materias, como Luis Cuesta Crespo y Carlos Briones Llorente, ambos del Centro de Astrobiología (INTA-CSIC), quienes se encargarán de abrir el curso con conferencias relacionadas con los exoplanetas y el origen de la vida y el "mundo del RNA".

Tras estas ponencias, que servirán de marco introductorio, profesores como Ricardo Flores Pedauyú (Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas) y el propio Agustín Vioque abordarán aspectos concretos de las ribozimas grandes y pequeñas, respec-

tivamente. Por su parte, Elena Puerta Fernández (CSIC) centrará su clase en los "RNAs reguladores de bacterias", mientras que Jesús de la Cruz Díaz (Universidad de Sevilla) profundizará en las "Proteínas que modulan la estructura del RNA".

Finalmente, especialistas como Puri Fortes Alonso (CIMA), Susana Rodríguez Navarro y M^a Eugenia Armengod (ambas del Centro de Investigación Príncipe Felipe), Ignacio Luque Romero (IBVF) o Juan Pedro García Ballesta (CSIC) tratarán cuestiones concretas sobre la biomedicina y las posibles aplicaciones terapéuticas que se desprenden del estudio del RNA.

**Programas
oficiales
de posgrado**



Para obtener información sobre matrícula y becas para este curso, puede consultar la página www.unia.es.

virus o bloquean la expresión de un oncogén. Algunos están siendo ya sometidos a ensayos clínicos.

El reto es trasladar a una situación real un sistema que funciona en células en cultivo en un laboratorio, pues los RNAs son muy inestables y sobreviven poco tiempo en el torrente sanguíneo, por lo que es difícil hacerlos llegar a las células infectadas o a las células cancerosas.

Un problema grave hoy día en medicina es la resistencia a los antibióticos que se utilizan habitualmente, lo que hace que haya una necesidad imperiosa de encontrar nuevos antibióticos que se puedan utilizar frente a patógenos resistentes a los antibióticos ya conocidos. Las nuevas funciones descubiertas para el RNA ofrecen nuevos blancos

“Las funciones descubiertas para el RNA ofrecen nuevos blancos para desarrollar antibióticos”

contra los que desarrollar estos antibióticos.

Así, los ribointerruptores, que son dominios de RNA con una estructura definida que les permite unir con especificidad y alta afinidad moléculas regulatorias, pueden utilizarse como blanco de nuevos inhibidores que simulen a las moléculas regulatorias naturales y que bloqueen su función.

Muchos de los antibióticos (por ejemplo, neomicina, lincomicina, estreptomycin, etc.) utilizados habitualmente en medicina actúan inhibiendo la síntesis de proteínas mediante su unión al RNA ribosómico.

El conocimiento detallado de la estructura del ribosoma ha permitido caracterizar estructuralmente la interacción entre los antibióticos y el RNA ribosómico y, por tanto, ofrece una herramienta muy útil para el diseño racional de nuevos antibióticos más eficientes o que puedan utilizarse como alternativas cuando

**Grupo de investigación:
Biología de RNA en cianobacterias y cloroplastos**



De izquierda a derecha, Leonor Puerto Galán, Elena Puerta, Agustín Vioque, Pilar Bernal y Mariana Álvarez de Toledo.

Agustín Vioque es el responsable de este equipo de investigación adscrito al IBVF, del que también forman parte Elena Puerta Fernández, Leonor Puerto Galán, Pilar Bernal Bayard y Mariana Álvarez de Toledo. Las principales líneas de estudio del grupo se centran en la biosíntesis y procesamiento de tRNA en cianobacterias y cloroplastos, las ribonucleasas de cianobacterias y los peque-

ños RNAs reguladores de cianobacterias.

Entre los principales objetivos que se derivan de estas investigaciones se pueden resaltar los siguientes:

- Enzimas implicados en el procesamiento de los precursores de tRNA en cianobacterias, es decir RNasa P y RNasa Z.
- Biosíntesis y expresión de tRNAs y RNAs relacionados. Caracterización de las rutas de

procesamiento *in vivo* e *in vitro*.

- Estructura y evolución de la RNasa P de cloroplastos (el grupo estudia la estructura y función de la RNasa P de cloroplasto de diversas algas primitivas y del cromatóforo de *Paulinella chromatophora*).

- Identificación de pequeños RNAs no codificantes en cianobacterias mediante técnicas bioquímicas y genómicas (interacción de RNAs con Hfq).

surge resistencia a los antibióticos habituales.

Hay muchas enfermedades genéticas cuya causa es un defecto en alguno de los múltiples procesos en los que está implicado el RNA. Por ejemplo, muchas talasemias están causadas por un mecanismo erróneo de eliminación de intrones en el precursor del RNA mensajero de la globina.

En muchos tipos de cáncer se ha determinado que la regulación por microRNAs está alterada. A veces, la alteración de la función de un único microRNA es suficiente para predecir un alto potencial de metástasis en determinados tumores.

Por tanto, es concebible desarrollar terapias basadas en la introducción en las células

cancerosas de microRNAs que restauren la regulación correcta de determinados genes y que puedan bloquear la proliferación de las células malignas o, al menos, reducir su potencial metastático.

“Es concebible desarrollar terapias que puedan bloquear la proliferación de células malignas”

Aquí, de nuevo, el desafío es desarrollar las técnicas que permiten a estos microRNAs exógenos expresarse en las células blanco

en el contexto del organismo completo.

Igualmente, puede utilizarse el RNA de interferencia para inactivar la expresión de determinados genes causantes de enfermedad. Son ininidad los ensayos que se están haciendo y en modelos animales se ha demostrado la eficacia de RNAs interferentes contra enfermedades del sistema nervioso, como el Alzheimer, Huntington, depresión, encefalitis o glioblastoma, contra tumores o contra el virus VIH.

En algunos casos, se ha llegado ya a los ensayos clínicos de RNAs de interferencia contra determinadas enfermedades, como, por ejemplo, la degeneración macular o el virus respiratorio sincitial. ●