



Sevilla, lunes 19 de diciembre de 2022

Identificada una posible diana para el tratamiento de la enfermedad del sueño

- La investigación avanza en el conocimiento del ‘Trypanosoma brucei’, parásito responsable de esta patología
- La ausencia de una proteína denominada RBP33 hace que se acumule una gran cantidad de moléculas de un tipo específico de ARN y que el parásito muera



Células de ‘Trypanosoma brucei’ en cultivo observadas al microscopio. / IPBLN-CSIC

Un trabajo realizado por investigadores del Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra (IPBLN), perteneciente al Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), ha puesto de manifiesto la importancia que una proteína llamada RBP33 tiene en

el parásito *Trypanosoma brucei*, el organismo causante de la enfermedad del sueño. Este parásito forma parte de un grupo conocido como tripanosomátidos, que producen enfermedades infecciosas en humanos como la enfermedad de Chagas o la Leishmaniasis.

La enfermedad del sueño, también llamada tripanosomiasis africana (THA), está causada por dos parásitos protozoarios: el *Trypanosoma brucei rhodesiense* y el *Trypanosoma brucei gambiense*. Ambos penetran en el organismo humano por la picadura de la mosca tse-tsé, un insecto que vive únicamente en el África subsahariana. La enfermedad tiene varias fases de desarrollo, pero se caracteriza sobre todo por producir un estado de somnolencia constante que acaba derivando en la muerte del paciente.

Los resultados, [que aparecen publicados en la revista *Nucleic Acids Research*](#), muestran que RBP33 juega un papel esencial en la destrucción de ciertas moléculas de ARN específicas, el ARN antisentido. Prácticamente toda la información de un individuo, el genoma, se transcribe en otro tipo de información que se denomina ARN, aunque hay partes del genoma cuya transcripción produce ARN potencialmente peligroso. A estos ARN se les conoce como ARN antisentido y el conocimiento que existe sobre ellos es escaso. Esta investigación se ha centrado en uno de los mecanismos que destruyen el ARN antisentido, la proteína RBP33, que señala a estos ARN para que puedan ser reconocidos específicamente y sean destruidos.

Claudia Gómez-Liñán, primera autora del trabajo, explica de la siguiente forma la metodología de su investigación: "Hemos generado líneas celulares de estos parásitos, los tripanosomas, donde RBP33 no se está produciendo. Mediante análisis bioinformático, hemos analizado el transcriptoma de esas líneas celulares globalmente. La ausencia de RBP33 hace que se acumule una gran cantidad de moléculas de ARN antisentido y que el parásito muera".

Antonio M. Estévez, investigador del CSIC que lidera esta investigación, explica: "Los cambios que observamos en el transcriptoma en ausencia de RBP33 son muy llamativos, y no se deben a alteraciones en la accesibilidad de la cromatina. Más bien, RBP33 parece estar implicada en *marcar* a los ARN antisentido para su destrucción".

Implicaciones farmacológicas y de ciencia básica

Aunque la transcripción del ARN antisentido se ha observado en todo tipo de organismos, la proteína RBP33 es única en los tripanosomátidos. Ello tiene dos implicaciones esenciales: su potencial como diana terapéutica y su importancia para el conocimiento biológico de estos organismos.

En primer lugar, RBP33 tiene potencial como diana terapéutica de cara a la producción de nuevos fármacos para enfermedades como la enfermedad del sueño, enfermedad de Chagas y leishmaniasis, por estar sólo presente en tripanosomátidos. **Gómez-Liñán** destaca que RBP33 es esencial para la supervivencia del parásito y que no está presente en humanos. "Esto la convierte en una diana prometedora para terapia", subraya.

La segunda implicación es de carácter biológico. **Estévez** recalca el interés adicional que estos parásitos tienen como organismos modelo para el estudio del metabolismo del

ARN. "Los tripanosomas surgieron muy pronto en la evolución de los eucariotas. El estudio de su biología a nivel molecular y celular ha permitido el descubrimiento de nuevos fenómenos biológicos que se describieron por vez primera estos parásitos", afirma. Por ello, el conocimiento en estos organismos es muy valioso para la ciencia básica. "Todos los organismos generan continuamente moléculas de ARN antisentido potencialmente perjudiciales, y poseen proteínas especializadas que los detectan, marcan y destruyen. Nuestro trabajo demuestra que los tripanosomas no son una excepción, pero también indica que detectan los ARN antisentido de manera distinta al resto de organismos. Nuestros resultados, por tanto, son valiosos para el estudio de la evolución del metabolismo del ARN en eucariotas, y pueden ser también útiles para entender mejor estos procesos en organismos más complejos como los seres humanos", concluye.

Respecto a futuras líneas de investigación, los objetivos más cercanos son dos: ampliar el conocimiento sobre RBP33 y, a continuación, seguir estudiando el ARN antisentido. Estos parásitos pueden servir como modelo para el estudio biológico del papel del ARN antisentido.

En la investigación han colaborado dos grupos del IPBLN liderados por **Antonio M. Estévez** y **Elena Gómez-Díaz**, respectivamente.

Claudia Gómez-Liñán, Elena Gómez-Díaz, Gloria Ceballos-Pérez, Sandra M Fernández-Moya, Antonio M Estévez. **The RNA-binding protein RBP33 dampens non-productive transcription in trypanosomes.** *Nucleic Acids Research*. DOI: [10.1093/nar/gkac1123](https://doi.org/10.1093/nar/gkac1123)

CSIC Comunicación Andalucía y Extremadura