

## La mutación causante de una distrofia muscular protege del VIH

Sonia Moreno Barrio • original

Una distrofia muscular esconde una clave contra el virus del sida. El grupo de **José Alcamí**, jefe de la Unidad de Inmunopatología del Sida en el Centro Nacional de Microbiología, del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), ha descubierto que la mutación genética que produce cierta miopatía muy infrecuente también protege frente a la infección por el VIH.

En todo el mundo hay unos cien pacientes diagnosticados con la miopatía de cinturas tipo 1 (también se conoce por sus siglas en inglés LGMD1F), todos relacionados con una misma familia en España y en Italia. Recientemente también se ha encontrado el caso muy similar de otra familia en Finlandia, que aún debe confirmarse.

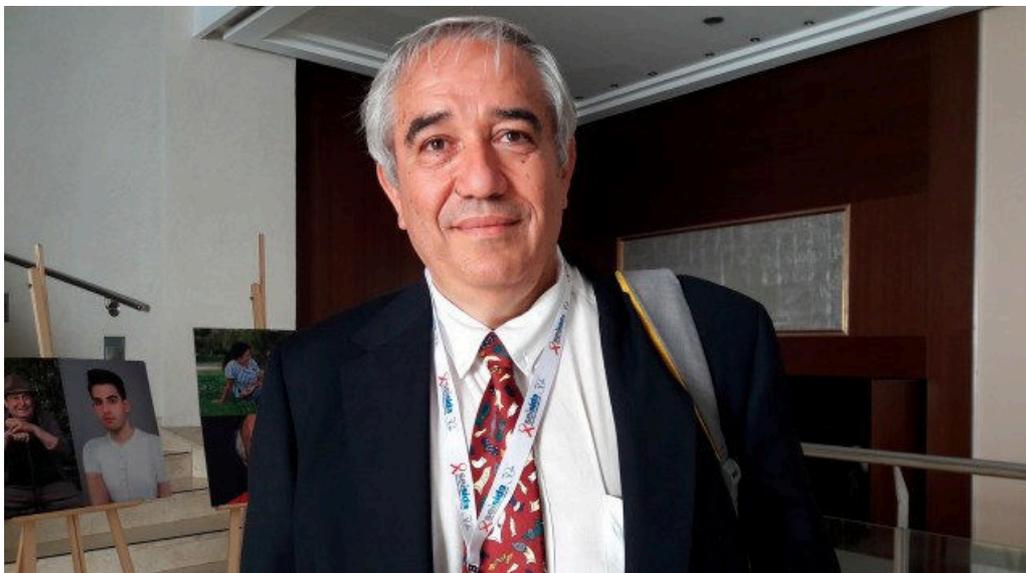
La evolución de este trastorno es muy variable: hay pacientes que mantienen un estado de salud relativamente bueno y pueden caminar; otros acaban en una silla de ruedas y ven comprometida su vida, pues afecta a todo el tejido muscular, incluido el que interviene en la respiración.

En 2013, investigadores de los hospitales Valle de Hebrón de Barcelona y La Fe de Valencia describieron la alteración genética causante de la enfermedad. Inesperadamente, la mutación se encontraba en el gen de la transportina 3, una molécula esencial para que se produzca la infección por el VIH.

**José Alcamí** recibió entonces la llamada de uno de esos médicos, **Antoni Andreu**. Como experto en VIH, ¿se animaba a indagar en esa mutación recién descubierta? Alcamí recogió el guante. Con su equipo demostró que confiere inmunidad frente al VIH. El hallazgo, así como el mecanismo de acción que lo explica, se describe ahora en un estudio en *Plos Pathogens*, con **Sara Rodríguez-Mora**, también de la Unidad de Inmunopatología del Sida, como primera firmante.

Es el segundo defecto genético que se sabe que protege frente al virus. “El primero, descrito hace dos décadas, se encontró en el gen del receptor de entrada al virus CCR5 y está presente en un 1% de la población mundial, sin que se haya asociado a ninguna enfermedad”, comenta Alcamí. De hecho, es la mutación que se introdujo en el polémico experimento que aplicó la técnica de corta-pega genético CRISPR a unos bebés chinos.

Si el déficit de CCR5 impide al virus entrar en la célula, el de la transportina 3 le cierra el paso al núcleo desde el citosol. “Ambas proteínas son llave de las puertas que necesita atravesar el virus del sida para alcanzar su objetivo final, que es la integración en nuestros genes”.



José Alcamí, de la Unidad de Inmunopatología del Sida en el Centro Nacional de Microbiología, del ISCIII.

El hallazgo de la mutación en CCR5 desveló una diana molecular sobre la que se desarrolló el inhibidor de entrada maraviroc. “Con la mutación en la transportina seguimos una filosofía parecida: entender bien cómo funciona para poder diseñar fármacos que ataquen esa diana. Ahora el reto consiste en poder modularla sin provocar una enfermedad muscular”.

A diferencia de lo que ocurre con la mutación en CCR5, que anula la expresión de este receptor, la alteración en la transportina 3 no impide que la proteína se exprese. De hecho, lo que transporta las moléculas desde el citosol al núcleo es, en realidad, un dímero. Los pacientes expresan dos proteínas al 50%: una mutada y otra normal. La mutada actúa como un dominante negativo, algo que también ocurre con los priones que se unen a la proteína normal para inactivarla.

## Un dímero de proteínas

“Pensamos que lo que ocurre con la mutación es que impide que se forme ese dúo de transportinas. Podríamos diseñar, con métodos informáticos o mediante *screening* de moléculas, fármacos que actúen sobre ese vínculo de la transportina normal con la mutante”, aclara Alcamí, para quien el objetivo es “lograr un fármaco que bloquee la unión, lo que aportaría un posible tratamiento para los pacientes con la enfermedad muscular. Y, por otro lado, conseguir fármacos que bloqueen la función de la transportina normal en los linfocitos, sin afectar al tejido muscular, algo que protegería frente a la infección por el VIH. Trabajamos con las dos caras de la moneda en el laboratorio: tenemos un sistema que nos permite analizar en modelos celulares la interacción entre ambas. Además, también es un candidato interesante para una estrategia de terapia génica”, sugiere el científico, que además, tras años de contacto con los pacientes, se siente comprometido también con la investigación en la distrofia.

“Todavía no se comprende bien por qué ese defecto genético produce la enfermedad muscular. Hemos visto que la transportina 3 es importante para trasladar al núcleo celular algunos factores o proteínas que regulan la expresión de los genes. Algunos de ellos regulan proteínas musculares. En una carambola, pensamos que el déficit de la transportina provoca que no se trasladen al núcleo moléculas necesarias para un correcto funcionamiento del músculo”, explica de forma somera. “Podría ser el mecanismo por el que se produce la enfermedad”.

El compromiso de estos investigadores con los pacientes es, en realidad, mutuo. **Gran parte de la financiación de este proyecto procede de la iniciativa de los propios enfermos, a través de su asociación Conquistando escalones.** “Más de la mitad de lo que ha costado este proyecto procede de ellos; han sacado hasta su propia marca de cerveza para obtener fondos”, comenta Alcamí sobre una labor y entereza que considera encomiables. También reconoce el apoyo de la Fundación Merck Salud y el ISCIII.

Entre los autores del estudio, junto a José Alcamí y **Mayte Coiras**, también está el grupo de **Zeger Dbyser**, de la Universidad de Lovaina, en Bélgica, que durante años ha investigado sobre el papel de la transportina 3 en la infección del VIH. También ha sido clave la participación de los médicos que tratan a estos pacientes en el Hospital La Fe de Valencia, con **Juan Jesús Vilchez** como investigador principal, y **Rubén Artero**, de la Universidad de Valencia.

Alcamí se lamentaba públicamente hace meses por la falta de comprensión a la hora de contar con ayudas económicas para un proyecto sobre enfermedades raras solicitado por un científico del sida. “Cuando pido un proyecto sobre enfermedades raras me dicen aquello de ‘usted no es de aquí, no sabe nada de esto’. Y cuando lo presento a una convocatoria de VIH, me dicen ‘esto no es de aquí’”.

Finalmente, la perseverancia ha dado frutos y su grupo continuará trabajando con **un sistema “que nos permite analizar en modelos celulares”** el funcionamiento de la proteína para así ayudar a diseñar nuevas estrategias farmacológicas o de terapia génica, con la vista puesta en las dos enfermedades. Quién sabe si la curación de una rara distrofia muscular saldrá de un laboratorio de investigación sobre sida.

The post [La mutación causante de una distrofia muscular protege del VIH](#) appeared first on [Diariomedico.com](#).

