

Las 'tijeras celulares' que evitan la infección por VIH

Imagine un solo medicamento que pueda prevenir la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), tratar a los pacientes que ya la han contraído e incluso eliminar todas las copias latentes del virus en aquellos con la enfermedad más avanzada.

Suena a ciencia ficción, pero los científicos del Instituto Salk, en Estados Unidos, creen haber dado un paso más hacia la creación de un fármaco efectivo mediante la personalización de un potente sistema de defensa utilizado por muchas bacterias y ha sido transformado en un especie de 'tijera celular' que reconoce el VIH.

"La propia evolución ha dado lugar a algunos de los mecanismos más sorprendentes para la protección de los organismos contra los patógenos naturales", explica el español Juan Carlos Izpisúa, autor principal del nuevo trabajo que se publica en Nature Communications. Según el investigador, "comprender las respuestas inmunes por las que las bacterias se protegen contra las infecciones virales nos ha permitido diseñar nuevas plataformas para intervenir en virus devastadores, como el VIH, en pacientes humanos".

Cuando una copia del VIH se introduce en una célula humana puede causar estragos. De alguna manera, explican los expertos, manipula la propia maquinaria molecular de la célula para fabricar copias hechas de material genético del virus y luego esconde dichas copias en los propios genes de la célula. A partir de ahí, las células del huésped se convierten en una fábrica de virus de que lleva al sistema inmunológico a estado de sida, lo que permite la propagación del VIH por todo el organismo.

Fármacos dirigidos

Los avances en el tratamiento del VIH ha permitido que ya existan medicamentos que se dirigen a distintos pasos de este ciclo de vida; por ejemplo, algunos impiden que el virus se integre en el ADN de células mientras que otros tratan de detener que las células afectadas produzcan más virus.

Pero el problema con estos medicamentos, señala Hsin-Kai Liao, es que no eliminan realmente las copias del virus que se esconden dentro del ADN de las células. Y, asegura, estas copias pueden permanecer latentes durante años para activarse al cabo del tiempo. Esto hace que las personas con VIH necesiten medicamentos todos los días, aunque sus virus estén latentes, "lo que supone un importante gasto", además de las complicaciones asociadas a los fármacos para los pacientes.

Para combatir este problema, Liao e Izpisúa recurrieron a un sistema de defensa molecular, denominado CRISPR, que las bacterias utilizan para cortar el ADN extraño en zonas determinadas. Desde su reciente descubrimiento, los científicos han comenzado a utilizar CRISPR para editar genes, pero Liao e Izpisúa estaban intrigados con su capacidad defensiva y se preguntaban si CRISPR podría programarse para cortar y destruir los virus dentro de las propias células humanas.

Este sistema de defensa molecular emplea trozos de material genético o ARN guía para dirigir dónde tiene que cortar: así, los científicos desarrollaron un ARN guía que se unían a lugares específicos del virus del VIH. De esta forma, explican en su trabajo, vieron que este mecanismo modificado cortaba con éxito los lugares correctos en los genes del VIH, lo que producía la inactivación del virus.

Y, gracias a estas 'tijeras celulares' el virus se eliminaba por completo en cerca del 72 por ciento de las células. Y, un dato muy relevante, CRISPR no solo mataba los virus activos, sino también el VIH que estaba oculto y latente en el ADN de las células.

El nuevo estudio ilustra de una manera más completa cómo CRISPR ataca al VIH en las células humanas vivas, demostrando así que funciona tanto antes como después de que el virus se incorpore al genoma. "Creemos que CRISPR puede extirpar el virus del genoma humano", afirma Liao.

También preventivo

En una segunda fase de su trabajo, los investigadores trataron de añadir el sistema CRISPR a las células humanas antes de que se infectaran con el VIH. Así, vieron que la presencia de las 'tijeras celulares' detenía la infección: CRISPR cortaba las copias del virus antes de que pudieran empezar a replicarse.

Para Izpisua, la principal ventaja de esta tecnología no es sólo que muestra que se puede eliminar el ADN viral integrado en el genoma humano, sino que, lo más importante, es que tiene "una aplicación preventiva. Al eliminar el virus en las primeras etapas de su ciclo de vida, podemos evitar por completo la infección de células humanas de una manera similar a cómo funcionan las vacunas convencionales".

Sin embargo, todavía hace falta más investigación para determinar cómo esta tecnología podría utilizarse en humanos y si el VIH es capaz de evolucionar rápidamente para escapar de CRISPR. "El virus VIH puede mutar rápidamente -dice Liao-. Si nos dirigimos a múltiples regiones al mismo tiempo, se reduce la posibilidad de que el virus pueda desarrollar resistencia".

La proteína que inhibe el VIH

La glicoproteína gp41 forma parte de la envoltura del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y es responsable de la entrada del virus en la célula huésped. Durante la infección por VIH-1, dos regiones de gp41 (la repetición helicoidal N-terminal y la repetición helicoidal C-terminal, NHR y CHR respectivamente) pueden ser accesibles a inhibidores de manera temporal.

Así, investigadores de la Universidad de Granada, la Universidad de Almería, PX Therapeutics, Sanofi Pasteur e INSERM diseñaron una cadena proteica simple que imita la superficie de NHR y se une a los péptidos sintéticos de CHR. De esa manera, esta cadena evita que el virus se pliegue e infecte a la célula huésped, tal y como se ha demostrado previamente con otros pseudovirus y virus aislados.

El siguiente paso fue hacer crecer la proteína en cristales para exponerlos ante los rayos X de gran energía generados en el sincrotrón ALBA. Los experimentos de difracción de rayos X realizados en la línea de luz XALOC han permitido resolver la estructura cristalina de la proteína, confirmando su capacidad de imitar a la perfección la superficie de NHR en la región gp41.

Esta proteína –que es muy estable y precisa –tiene un gran potencial para el desarrollo de fármacos, vacunas o microbicidas contra el VIH-1. Los resultados han sido publicados en la revista «PNAS».