

12 DE ENERO DE 2001

Una nueva proteína impide la adhesión del VIH

Unos investigadores han sintetizado una proteína que bloquea el "gancho" que el VIH utiliza para adherirse a las células que ataca. La proteína sintética evita que un resorte que forma parte del gancho se encaje y arrastre al virus a su objetivo-uno de los pasos claves en la infección del VIH. Si el VIH no puede fusionarse con la membrana de la célula que está siendo atacada, la infección no puede llevarse a cabo.

Los investigadores creen que la nueva proteína puede servir para tratar a los pacientes con VIH resistente a drogas o para tratar a pacientes que experimentan efectos secundarios al tomar medicaciones antivirales. El investigador del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI), Peter S. Kim y sus colegas en el Instituto Whitehead para Investigación Biomédica, en el MIT, publicaron su trabajo sobre la nueva proteína contra el VIH en un artículo de investigación publicado en Internet el 12 de enero de 2001, por la revista *Science*.

"Pienso que sólo estamos a unos pocos pasos de estudios en monos para determinar si Helix 5 o un derivado puede reducir la carga viral en la circulación sanguínea."

— Peter S. Kim

El desarrollo de la proteína de inhibición del VIH, llamada Helix 5, se basa en estudios anteriores que demostraron que el VIH utiliza un mecanismo de resorte para unirse a las células T, su blanco de ataque primario en el sistema inmune. Para unirse a las células T, el VIH primero utiliza una proteína llamada gp120 para reconocer al receptor CD4 en la superficie de la célula T. Una vez que gp120 reconoce a CD4, una proteína de unión del VIH, llamada gp41, lanza hacia la membrana de la célula T un componente semejante a un gancho. Luego, el mecanismo de resorte de gp41 se encaja-formando lo que se conoce como el "trímero de horquillas", (llamado así por su triple hélice de estructura proteica con forma de u)-y arrastra al virus hacia la célula de T, como si fuera un gancho. Entonces el virus puede fusionar su membrana con la de la célula T.

En estudios anteriores, un equipo de investigación conducido por Kim y un segundo grupo que incluía a los investigadores del HHMI, Stephen C. Harrison y Don Wiley, que se encuentran en Harvard, resolvieron en forma independiente la estructura de gp41. El grupo de Kim se centró en las cavidades profundas de la molécula que parecían ser blancos de ataque excelentes para moléculas inhibitorias. El año pasado, el equipo de Kim identificó los inhibidores péptido D de la infección del VIH que se unen exclusivamente a la cavidad, sentando las bases para el desarrollo potencial de "inhibidores orales de la entrada del VIH", dijo Kim. Además, Harrison y el investigador del HHMI, Stuart L. Schreiber crearon una biblioteca de compuestos que entraban en la cavidad, cuando se encontraban unidos a un péptido más largo, para bloquear la acción de gp41.

Otra investigación sobre los inhibidores de gp41 también demostró que los péptidos sintéticos podían ser creados para unirse al extremo del gancho de gp41 más cercano a la célula blanco-llamado extremo N-terminal. De hecho, tales péptidos han demostrado ser inhibidores potentes del VIH, y uno de ellos está siendo probado en ensayos clínicos.

Kim y sus colegas querían probar la idea de que los inhibidores de proteínas que se unen al extremo C-terminal de gp41-el extremo más cercano al virus-también podrían ser potentes inhibidores de la infección del VIH, al detener el cierre del trímero de horquillas. Para contrastar esta hipótesis, sintetizaron Helix 5, una pequeña proteína diseñada para unirse a la región C-terminal, y observaron si era capaz de bloquear a gp41 en cultivo de células.

"En realidad no sabíamos si la unión a la región C-terminal realmente detendría al virus", dijo Kim. "Así que nos sorprendió agradablemente el encontrar que no sólo inhibía al virus, sino que lo hacía con una gran eficacia. Más aún, estábamos muy complacidos de encontrar que Helix 5 era capaz de inhibir una amplia gama de VIH aislados clínicamente".

Al analizar la estructura de la región C-terminal de gp41 en varias versiones del VIH, Kim y sus colegas encontraron que, aunque hay variabilidad en la región, la "cara" del extremo C-terminal de la hélice, que en realidad interactúa con Helix 5, está altamente conservada entre las distintas cepas virales.

Según Kim, la molécula Helix 5 es estable, y por lo tanto puede ser resistente a la degradación por las enzimas del organismo. Por este motivo Kim cree que Helix 5 puede ser una buena candidata para ser usada en una terapéutica inyectable contra el VIH. Además, dijo, la molécula puede ser alterada-por ejemplo, agrandándola con el fin de reducir su eliminación renal-sin disminuir su capacidad para obstruir a gp41. Y se podría agregar moléculas de carbohidratos para ayudar a esconderla del sistema inmune, agregó.

Kim prevee que Helix 5 o sus primos moleculares pueden resultar ser eficaces como "terapias auxiliares" para tratar a los pacientes con VIH que sufren de efectos secundarios por otras drogas o a pacientes en los que el VIH ha mutado, haciéndose resistente a las drogas. La durabilidad de Helix 5 y su

eficacia presagian un rápido progreso hacia una terapia, dijo.

"Pienso que sólo estamos a unos pocos pasos de estudios en monos-para lo que existen buenos modelos de infección de VIH-para determinar si Helix 5 o un derivado puede reducir la carga viral en la circulación sanguínea", dijo Kim.

Otros virus clínicamente importantes también utilizan proteínas similares al trímero de horquillas en la infección, y una metodología similar para inhibir la unión viral también podría funcionar. "Trabajos de nuestro laboratorio y del laboratorio de Don Wiley han demostrado que los virus de la gripe y del Ebola utilizan un mecanismo similar, y recientemente hemos demostrado que la virosis respiratoria sincitial humana también utiliza un motivo de trímero de horquillas. Todos estos virus son amenazas significativas para la salud humana, y tenemos la esperanza de que nuestra metodología de inhibición del VIH también pueda ser muy eficaz contra ellos", dijo Kim.