

25 DE JULIO DE 2006

Científicos ven como se da vuelta una nueva diana del VIH

El VIH se da vuelta por las membranas. Esa es la conclusión de la nueva investigación del investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Michael F. Summers, y sus colegas, quienes han identificado un nuevo blanco de ataque de drogas que podría derrotar la rápida evolución del VIH, el mecanismo principal de resistencia a drogas.

Podría ser un blanco antiviral importante, dijo Summers, quien se encuentra en la Universidad de Maryland, en el condado de Baltimore. Summers y sus colegas publicaron su artículo en el número del 25 de julio de 2006, de *Proceedings of the National Academy of Sciences*.

"Hasta este momento nadie sabía la forma en la que las proteínas del VIH encontraban la dirección correcta. El virus es muy astuto en la forma en la que utiliza la maquinaria celular para que le ayude a reproducirse."

— **Michael F. Summers**

El trabajo completa el rompecabezas sobre la forma en la que las nuevas partículas de VIH se ensamblan en la membrana celular antes de salir de la célula para infectar a otras células. La pregunta es: ¿cómo puede ser esta proteína principal del VIH, llamada Gag, lo suficientemente inteligente como para saber a qué membrana ir?, dijo Summers. Las células están llenas de membranas -en el núcleo y en otras estructuras subcelulares- y el VIH sólo se ensambla en membranas específicas (generalmente la membrana plasmática externa). Si migra hacia la membrana incorrecta, no se ensamblará y no se reproducirá.

Resulta que las proteínas Gag exploran clandestinamente las señales internas de la célula. Cuando encuentran la dirección correcta en un lugar particular de la membrana externa, se pegan a la señal. Miles de otras proteínas Gag se unen para ensamblar una nueva cubierta viral. Estudios avanzados de resonancia magnética nuclear (RMN) del grupo de Summers revelan exactamente la forma en la que esto sucede.

La investigación fue incitada por un trabajo anterior del científico del Instituto Nacional del Cáncer, Eric Freed, quien descubrió que una de las señales celulares, el fosfatidilinositol (PI) bifosfato 4,5, o PIP2, era esencial para el ensamblaje y la replicación del VIH. Pero Freed no sabía exactamente qué función cumplía el PIP2. Sólo sabía que si se quitaba esa señal de la membrana plasmática, el VIH no se ensamblaba en esa membrana, dijo Summers. Además, si esa señal se movía artificialmente a una membrana interna distinta, el ensamblaje del VIH se redirigía a esa membrana.

Los científicos también sabían que un extremo específico de la proteína Gag del virus, llamado dominio de la matriz, o sólo matriz, cumplía una función en el ensamblaje del VIH en la membrana celular. Teníamos las dos piezas pero no sabíamos de qué forma funcionaban conjuntamente, dijo Summers.

Sus estudios de RMN demostraron que el PIP2 puede unirse a la matriz, e indican que cuando la matriz se topa con el PIP2, un proceso de unión de dos etapas atrapa a Gag en la membrana celular. Primero, la matriz se toma del PIP2, que sirve de puente entre la matriz y la membrana. Esta unión hace que la matriz se dé vuelta y exponga una cola de ácido graso que se dirige hacia la membrana. El resultado es un fuerte abrazo: un brazo del PIP2 se traba profundamente en la matriz, y la cola de la matriz se proyecta hacia la membrana.

Normalmente, la cola de la matriz, llamada grupo miristilo, está enterrada profundamente dentro de la proteína, desde donde no se puede unir a la membrana. Pero una vez que la matriz se une al PIP2, el grupo miristilo se da vuelta y se une a la membrana, dijo Summers. Es un mecanismo maravillosamente simple para lograr que las proteínas del VIH sólo se unan a las membranas que exhiben las señales correctas.

La familia de moléculas PIP ha atraído un intenso interés como sistema de direccionamiento interno de las células. Al igual que códigos postales moleculares, varias moléculas PIP dirigen a las proteínas a sus localizaciones apropiadas. El nuevo trabajo de Summers muestra exquisitamente la forma en la que el VIH secuestra este sistema.

Las señales de calles son una analogía muy buena, dijo Summers. Sin embargo, hasta este momento nadie sabía la forma en la que las proteínas del VIH encontraban la dirección correcta. El virus es muy astuto en la forma en la que utiliza la maquinaria celular para que le ayude a reproducirse.

Summers tomó imágenes de la interacción entre Gag y PIP2 con tecnología de resonancia magnética nuclear (RMN). Al igual que las máquinas de imágenes por resonancia magnética que se encuentran en los hospitales, los escáneres de RMN envían pulsos a una muestra utilizando ondas de radio, lo que hace que todos los átomos de hidrógeno se alineen en una dirección. Entre los pulsos, los átomos de hidrógeno giran de nuevo a su orientación original, liberando energía. Las computadoras conectadas con la máquina de RMN interpretan el patrón energético, que se utiliza para calcular una imagen tridimensional de las moléculas.

La fuerte unión entre las dos moléculas presenta un atractivo y nuevo blanco de ataque de drogas. Una droga que se una al PIP2 podría evitar que Gag se una a la membrana celular y se ensamble formando viriones de VIH maduros. Aún mejor, Summers dijo que tal droga podría ser inmune a nuevas mutaciones del VIH. A pesar de que la mayoría de las proteínas del virus del VIH mutan rápidamente, disminuyendo la eficacia de las muchas drogas antivirales del mercado, el segmento de la matriz que se une al PIP2 no muta mucho. Es virtualmente igual en todas las cepas de VIH. Es inusual que las proteínas del VIH estén conservadas así, dijo Summers. Esto sugiere que, si una droga pudiera bloquear al PIP2 y a la unión de la matriz, la droga continuaría funcionando incluso a medida que el resto del VIH mutara.