

# Monodosis

## Una mutación protege frente a la infección por VIH

Un grupo de investigadores españoles del Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III ha descubierto recientemente una mutación que podría conferir protección frente a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y, por tanto, constituiría una potencial diana terapéutica de relevancia.

La mutación en cuestión es aquella que se asocia con la etiología de la distrofia muscular de la cintura escapular 1F (*LGMD1F*, por sus siglas en inglés), consistente en una delección de un solo nucleótido heterocigótica en el codón de parada del gen del factor de importación nuclear transportina 3 (TNPO3), proteína de la cual se sabe que, entre otras funciones, juega un papel fundamental en la interacción entre las células eucariotas humanas con la integrasa y la cápside virales, necesaria como paso previo a la penetración del VIH. La citada delección provoca una extensión carboxiterminal de 15 aminoácidos, que resulta en la síntesis de una proteína de función desconocida (TNPO3 mutante), coexpresada conjuntamente con la proteína normal o *wild type*.

En su estudio, los autores analizaron el efecto de la proteína TNPO3 mutante a través de la infección *ex vivo* de células mononucleares de sangre periférica (linfocitos T CD4) de pacientes con la distrofia hereditaria. Específicamente utilizaron dos variantes virales (NL4.3-Renilla y NL4.3\_N74D-Renilla), una de las cuales presenta capacidad de importarse al núcleo celular por una vía independiente de TNPO3. Mediante técnicas inmunoenzimáticas, de reacción en cadena de la polimerasa y de citometría de flujo, entre otras, demostraron que la infección por el VIH "normal" se veía significativamente reducida en las células diana, con una integración viral 16 veces más baja. No se observaron, en cambio, efectos des-

tacables sobre la transcripción inversa viral y los círculos episomales 2-LTR, todo lo cual sugiere que la integración del genoma viral se veía restringida.

Se trata, por tanto, de la segunda mutación genética que se relaciona con una fuerte resistencia a la infección por VIH, además de la descrita hace tiempo en el gen del coreceptor de entrada viral CCR5 (*CCR5Δ32*). Se abre así una nueva vía de investigación futura de posibles estrategias farmacológicas y de terapia génica que puedan permitir bloquear la infección linfocitaria por el virus o, incluso, anular la acción de la TNPO3 mutante y mejorar los síntomas musculares de la distrofia *LGMD1F*.

– Rodríguez-Mora S, De Wit F, García-Perez J, Bermejo M, López-Huertas MR, Mateos E, et al. The mutation of Transportin 3 gene that causes limb girdle muscular dystrophy 1F induces protection against HIV-1 infection. PLoS Pathog. 2019; 15(8): e1007958. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007958.

## Los mejores ejercicios contra el sobrepeso...

Por todos es sabido que la obesidad representa un creciente problema de salud mundial, entre otras causas, por su estrecha relación con otros trastornos metabólicos. La ciencia ha demostrado, además, que el ejercicio físico regular atenua la predisposición genética a la obesidad, la cual ha sido confirmada como el factor más influyente en el desarrollo de sobrepeso.

A fin de identificar cuáles son, específicamente, los ejercicios físicos que modifican en mayor medida el riesgo genético de obesidad, un reciente estudio poblacional ha analizado los datos –obtenidos del Biobanco de Taiwán– de un total de 18.424 adultos chinos Han con edades comprendidas entre 30 y 70 años, para investigar hasta 5 indicadores de obesidad, tales como el índice de masa corporal (IMC), el porcentaje de grasa corporal (PGC), la circunferencia de la cin-

tura (CCi), la circunferencia de la cadera (CCa) y la relación cintura-cadera (RCC); se estimaron las puntuaciones de riesgo genético para cada indicador.

Mediante una adecuado tratamiento estadístico, los autores pudieron demostrar que la práctica regular de ejercicio físico atenua los efectos genéticos en 4 de los indicadores de obesidad: el IMC, PGC, CCi y CCa. Entre los 18 tipos de ejercicio regular que se habían reportado, 6 mitigaron los efectos de la predisposición genética en al menos un indicador de obesidad. La carrera o trote ligero (conocida como *jogging*) redujo los efectos genéticos sobre el IMC, PGC y CCa. De forma similar, la escalada de montaña, la marcha (caminar), la marcha intensa, el baile internacional estándar y la práctica de yoga por períodos prolongados también atenuaron los efectos genéticos sobre el IMC. Sin embargo, se encontró que ejercicios tan populares como el ciclismo, los estiramientos o la natación no modificaban los efectos genéticos sobre los indicadores de obesidad.

De todos los ejercicios evaluados, la carrera o el trote ligero, practicado de forma regular, parece ser el ejercicio que atenua de forma más significativa los efectos de la predisposición genética sobre la obesidad. Los autores destacan los beneficios del ejercicio físico regular en personas especialmente pre-dispuestas al sobrepeso.

– Lin WY, Chan CC, Liu YL, Yang AC, Tsai SJ, Kuo PH. Performing different kinds of physical exercise differentially attenuates the genetic effects on obesity measures: Evidence from 18,424 Taiwan Biobank participants. PLoS Genet. 2019; 15(8): e1008277. DOI: 10.1371/journal.pgen.1008277.

## El primer ensayo clínico con tecnología CRISPR

El sistema de edición CRISPR (en inglés, *clustered regularly interspaced short palindromic repeats*, y en español, *repeticiones palindrómicas*

cortas agrupadas y regularmente interespaciadas), inicialmente descrito como un mecanismo de defensa bacteriano frente a la infección por determinados virus, permite detectar una mutación concreta y corregir, en esa posición, el genoma, mediante un mecanismo relativamente básico: un ARN guía posiciona a una enzima nucleasa, capaz de cortar la doble hélice de ADN, para que actúe en una localización concreta del ADN.

La actuación de ambos elementos, por ejemplo, donde ocurre una mutación patológica, es la base sobre la cual se ha planteado la aplicación terapéutica de dicho sistema de edición genómica. Así, el pasado mes de agosto se inició el primer ensayo clínico en que se va a aplicar tal técnica. Es un ensayo no aleatorizado y abierto, de fase 1-2, en que se evaluará la seguridad, tolerabilidad y eficacia –como objetivos primarios– de diferentes dosis del medicamento de edición

genómica en pacientes (18 es la cifra de participantes inicialmente prevista) adultos o niños con amaurosis congénita de Leber.

Esta enfermedad es la principal causa de ceguera infantil y engloba a una serie de padecimientos que implican la pérdida de la visión a edades tempranas, que suele progresar con el tiempo a ceguera total. Se ha seleccionado esta patología porque en torno al 70% de casos se deben a mutaciones en genes implicados en el desarrollo de células fotorreceptoras, siendo la causa más común las mutaciones en el gen CEP290 (se conocen unas 35), codificante para una proteína localizada en centrosomas y cilios, y que comprometen su función. En el estudio se administrará el medicamento AGN-151587 (EDIT-101) en una única aplicación por inyección en el espacio subretiniano en uno de los ojos del paciente, para conseguir un efecto localizado que permita corregir con-

cretamente la mutación homocigótica o heterocigótica compuesta c.2991+1655A>G en el intrón 26 del gen CEP290, con el objetivo de evitar la degeneración y muerte de las células fotorreceptoras.

En definitiva, se trata del primer ensayo clínico que empleará esta técnica de edición del genoma *in vivo*, que sigue el camino de otro estudio publicado a inicios de año en que se trataron enfermedades metabólicas mediante las *nucleasas de los dedos de zinc*, otro sistema de edición genómica. La relevancia de estos trabajos reside en el hecho de que, en caso de revelar resultados positivos, pueden revolucionar la forma actual de entender la terapéutica de muchas enfermedades con un principal componente genético.

– **Ensayo clínico NCT#03872479.** Single Ascending Dose Study in Participants With LCA10. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03872479?term=NCT%2303872479&rank=1>

## Estrenamos perfil en Instagram ¡Síguenos!



#SomosFarmacéuticos

Carteles de campañas sanitarias, infografías, fotos de eventos farmacéuticos, anuncios de sesiones informativas online y mucho más...