

Monodosis

MODIFICAR LA DIANA CELULAR, POSIBLE NUEVA ESTRATEGIA PARA EVITAR LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

La infección por el SARS-CoV-2 se produce a través de la unión de la proteína de la espícula viral con el receptor ACE2 (isoforma 2 de la enzima convertidora de angiotensina), presente en la superficie de las células epiteliales de múltiples tejidos de nuestro organismo. El conocimiento sobre el modo en que se produce la infección ha motivado el desarrollo de vacunas que han permitido reducir la probabilidad de sufrir COVID-19 grave y la mortalidad asociada, especialmente entre los grupos de población más vulnerables.

Recientemente, un grupo de investigadores ha planteado una nueva estrategia de acción frente al coronavirus, que consiste en modificar al receptor ACE2 de manera selectiva cuando entra en contacto con el virus, de modo que no se produzca la unión que le permite el acceso a la célula humana y la posterior replicación; en cambio, en ausencia de SARS-CoV-2, el receptor mantiene su estructura normal y funcional.

Esto se ha conseguido a través de un fármaco que es estructuralmente similar a los ya conocidos memantina y amantadina, utilizados en la enfermedad de Alzheimer y de Parkinson, respectivamente, pero que inicialmente fueron diseñados como antivirales. En un modelo animal (hámster sirio) se ha podido comprobar que este fármaco experimental, denominado NMT5, utiliza al SARS-CoV-2 como transportador, de manera que cuando el virus se aproxima al receptor ACE2 en la célula, se produce la transferencia de un grupo nitrógeno al receptor –en una reacción de S-nitrosilación–, que inhibe la unión de la proteína de la espícula

del virus al receptor, necesaria para su penetración en la célula. Este mecanismo es especialmente interesante si se tiene presente que las mutaciones en la proteína de la espícula de algunas variantes virales han provocado una reducción en la eficacia de las vacunas autorizadas. Se ha postulado que el bloqueo del receptor ACE2 podría ser efectivo incluso cuando están presentes mutaciones en la proteína de la espícula, pues la inhibición del receptor impediría la unión en cualquier caso. De hecho, se ha podido probar en distintas líneas celulares la eficacia de NMT5 frente a distintas mutaciones del SARS-CoV-2 en las variantes alfa, beta, gamma, delta y ómicron.

Los ensayos desarrollados hasta la fecha han revelado que la unión de NMT5 al virus se produce mediante la proteína E (proteína de la envoltura), una capacidad del fármaco que puede reducir notablemente la infectividad del SARS-CoV-2 y su contagiosidad entre individuos. Los autores hipotetizan que si una persona con COVID-19 toma este fármaco no solo reducirá la propagación del virus en su propio organismo, sino que al transmitirlo a otras personas con las que tenga contacto las partículas víricas se encontrarán unidas a NMT5 y verán reducida su capacidad infectiva.

A pesar de tratarse de resultados interesantes, tanto por la originalidad del mecanismo como por la aparente eficacia, se trata de un estudio preclínico realizado *in vitro* y en modelos animales, por lo que serán necesarios datos de eficacia y seguridad en humanos para poder hablar con mayor fundamento de un posible nuevo tratamiento contra la COVID-19.

Oh CK, Nakamura T, Beutler N, Zhang X, Piña-Crespo J, Talantova M *et al.* Targeted protein S-nitrosylation of ACE2 inhibits SARS-CoV-2 infection. *Nat Chem Biol.* 2022. DOI: 10.1038/s41589-022-01149-6.

¿SERÁ LA TERAPIA GÉNICA UNA OPCIÓN EN EL ABORDAJE DE LA EPILEPSIA?

La epilepsia, entre otros trastornos neurológicos, se relaciona con una activación descontrolada y excesiva de las neuronas. Esta actividad neuronal anómala suele producirse solo en una pequeña parte de las células cerebrales (el foco epileptógeno), por lo que de manera ideal el tratamiento debería dirigirse únicamente a aquellas que se encuentran afectadas. Sin embargo, los fármacos habitualmente utilizados con el objetivo de reducir la excitabilidad neuronal actúan de manera inespecífica, lo cual puede provocar diversos efectos secundarios; además, hasta un tercio de pacientes epilépticos no responde adecuadamente al tratamiento, lo que revela la necesidad de desarrollar nuevas terapias.

Para tratar de mejorar la especificidad y la eficacia del tratamiento, un grupo de investigadores ha desarrollado una terapia génica dirigida únicamente a las neuronas que presentan una actividad desregulada y provocan las crisis epilépticas. Usando líneas celulares y modelos animales de epilepsia han observado que la terapia no afecta a las neuronas cuya función fisiológica no está alterada. Esto lo han conseguido uniendo el gen *KCNA1*, que codifica para un canal de potasio denominado Kv1.1, a un promotor que regula su actividad (expresión), de modo que mientras la actividad neuronal es normal el gen es inactivo, pero, cuando se produce la hiperexcitabilidad característica de la epilepsia, se activa favoreciendo la entrada de iones potasio al interior celular, que resulta en la hiperpolarización de la neurona y la inhibición de su excitabilidad. Una vez que la actividad