

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 responden 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

cerebral vuelve a su estado fisiológico normal, el gen *KCNA1* se inactiva y la función neuronal se recupera.

El tratamiento tarda aproximadamente una hora en comenzar a hacer efecto, de modo que no serviría como tratamiento de una crisis, pero una vez administrado tiene efecto a largo plazo, por lo que podría prevenir futuros episodios. A pesar de que por ahora no ha sido testado en ensayos clínicos, los investigadores sugieren que el efecto podría permanecer durante toda la vida con una única administración. En el modelo murino utilizado, el tratamiento no afectó a funciones cerebrales como la memoria, el aprendizaje o la movilidad, ni aumentó el nivel de ansiedad.

Hasta que resultados similares se confirmen en humanos, el mayor interés de este trabajo reside en la inauguración de nuevas vías de tratamiento para otras enfermedades neurológicas, como el párkinson o las migrañas, mediante la modificación de la actividad neuronal específicamente dirigida a aquellas células con una función desregulada.

Qiu Y, O'Neill N, Maffei B, Zourray C, Almacellas-Barbanoj A, Carpenter JC et al. On-demand cell-autonomous gene therapy for brain circuit disorders. *Science*. 2022; 378(6619): 523-32. DOI: 10.1126/science.abq6656.

SE DAN PASOS PARA LLEGAR A TENER UNA VACUNA UNIVERSAL FRENTE A LA GRIPE

La campaña de vacunación contra la gripe se desarrolla todos los años en los meses de otoño e invierno con el objetivo de proteger a los grupos de población más vulnerables, como ancianos y enfermos crónicos, entre otros. Las variantes del virus de la gripe se designan en función de la presencia de dos proteínas superficiales que permiten que el virus infecte nuestras células, la hemaglutinina (de la que existen 18 subtipos conocidos) y la neuraminidasa (que

cuenta con 11 subtipos), generando así 20 subtipos del virus de la gripe. Cada año, la composición de las vacunas que se comercializan en España varía en función de la previsión respecto a las variantes que serán dominantes durante esa temporada en el hemisferio norte, puesto que producir una vacuna frente a todos los subtipos de gripe con la tecnología convencional resulta complejo y económicamente inviable. Esto provoca que, si la previsión no es del todo precisa y circulan variantes no cubiertas por la vacuna, la protección disminuya y la tasa de infecciones aumente.

Las vacunas de ARN mensajero, tecnología que ha experimentado un merecido auge gracias al éxito que ha tenido en el control de la pandemia por COVID-19, podrían permitir ahora la producción de una vacuna universal frente a todos los subtipos de gripe. Esta es la apuesta de un grupo de investigadores que ha desarrollado una vacuna que contiene ARNm codificado para producir a nivel celular los antígenos de hemaglutinina presentes en los 20 subtipos del virus de la gripe. La hemaglutinina producida por las células no tiene capacidad infectiva por sí misma pero es reconocida por el sistema inmunitario, generando una respuesta humoral y celular que permitiría reducir la gravedad de la infección por el virus. El candidato vacunal se ha administrado a modelos animales (ratón y hurón) en forma de nanopartículas y se ha observado una respuesta consistente en todos ellos. Tras 28 días desde la administración de la vacuna se inoculó el virus de la gripe a los animales vacunados y a un grupo de control, de modo que todos aquellos que no habían sido vacunados murieron, mientras que los vacunados no murieron ni perdieron peso, lo cual es indicativo de que, en caso de producirse enfermedad, esta fue leve.

La posible investigación en humanos planteará distintos retos. Por un lado, la evaluación de la eficacia global puede verse comprometida en la medida en que cada año circulan solo

unas pocas variantes del virus, por lo que no se podría determinar la eficacia en variantes frente a las cuales no existe exposición. Otra cuestión a analizar sería la duración de la respuesta y sus características, puesto que el estudio se ha realizado en animales sin inmunidad previa, mientras que una elevada proporción de la población humana ha estado expuesta al virus de la gripe. En cualquier caso, estos resultados preliminares resultan esperanzadores en la medida en que podrían permitir un control más eficaz de la enfermedad. Además, ponen de manifiesto el interés científico que existe actualmente por las vacunas de ARNm y el prometedor devenir de una tecnología en etapas incipientes de su desarrollo.

Arevalo CP, Bolton MJ, Le Sage V, Ye N, Furey C, Muramatsu H et al. A multivalent nucleoside-modified mRNA vaccine against all known influenza virus subtypes. *Science*. 2022; 378(6622): 899-904. DOI: 10.1126/science.abm0271.