



# Nuevos datos sobre la mutación que protege frente al VIH pero eleva el riesgo de una atrofia muscular rara

- Una investigación liderada por el ISCIII añade nuevo conocimiento sobre cómo una mutación el gen de la Transportina 3 provoca, por un lado, una resistencia a la infección por el virus del VIH y, al mismo tiempo, un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad rara llamada distrofia muscular de cinturas tipo D2.
- El artículo, publicado en la revista '*Frontiers in Cell and Development Biology*', identifica biomarcadores que pueden ayudar a mejorar el pronóstico y progresión de la enfermedad.

**31 de mayo de 2022.** Un equipo de investigadoras del ISCIII y del CIBER de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC) ha publicado en la revista *Frontiers in Cell and Development Biology* [un artículo](#) que revela nueva información sobre una mutación genética que protege frente a la infección por VIH y, al mismo tiempo, provoca una enfermedad rara muscular. La investigación está liderada desde la Unidad de Inmunopatología del Sida del Centro Nacional de Microbiología del ISCIII, que dirige José Alcamí, tiene como autores principales a Sara Rodríguez-Mora y Francisco Díez-Fuertes, ambos del CNM y el CIBERINFEC, y se ha llevado a cabo en colaboración con el equipo de Juan Jesús Vilchez, del Hospital Universitario La Fe de Valencia.

Hace tres años, en 2019, el equipo de José Alcamí, que coordina la citada Unidad de Inmunopatología del Sida, [describió en la revista \*Plos Pathogens\*](#) el segundo defecto genético conocido que protege de la infección por el virus VIH. Este artículo reveló que la mutación en el gen de la Transportina 3, una proteína implicada en el

transporte del virus VIH al núcleo de las células infectadas, se asocia con una protección frente a esta infección, pero también causa una enfermedad muscular rara denominada distrofia muscular de cinturas tipo D2 (LGMDD2), que afecta a un centenar de pacientes, la mayoría registrados en España. Este hallazgo proporcionó un modelo de resistencia a la infección por el VIH que abría la puerta a la identificación de nuevas dianas terapéuticas no sólo frente a la citada enfermedad rara, sino frente a una la infección por VIH, que afecta a millones de personas.

Ahora, el artículo publicado profundiza en los mecanismos por los que esta mutación provoca la enfermedad muscular y la resistencia a la infección por VIH. Además de contribuir a un mejor conocimiento de los mecanismos patogénicos de la enfermedad muscular, el estudio identifica biomarcadores que pueden ayudar a monitorizar su pronóstico y su progresión, facilitando su manejo clínico.

### **Inmunidad e inflamación**

Concretamente, los investigadores han llevado a cabo un análisis del transcriptoma de los pacientes afectados por la enfermedad rara, y han observado que los niveles de linfocitos -células del sistema inmunitario- en sangre periférica revelan un estado inflamatorio que afecta distintas rutas inmunológicas. Este incremento del nivel inflamatorio puede ser consecuencia de los daños provocados por la enfermedad muscular y, además, puede contribuir a agravarla. El artículo también señala que este estado inflamatorio y, en concreto, la activación de las rutas de otro tipo de moléculas del sistema inmunitario, las proteínas interferón clase I, representan una barrera frente a la infección por el VIH.

Entre los factores implicados en el desarrollo de este tipo de distrofia muscular, la investigación señala hacia las interleucinas TNF, IL-17 e IL-1 $\beta$  la expresión de metalopéptidasas, y diversos interferones, que en conjunto sugieren una activación inmunitaria basal y un estado inflamatorio en los pacientes con LGMDD2. Además, las implicaciones de otras proteínas, como CHERP y SF3B4, deben ser estudiadas en mayor profundidad, ya que pueden estar relacionadas con mecanismos de splicing genético ligados al desarrollo de la enfermedad.



- **Referencia del artículo:** *Diez-Fuertes F, López-Huertas MR, García-Pérez J, Calonge E, Bermejo M, Mateos E, Martí P, Muelas N, Vilchez JJ, Coiras M, Alcamí J and Rodríguez-Mora S (2022) Transcriptomic Evidence of the Immune Response Activation in Individuals With Limb Girdle Muscular Dystrophy Dominant 2 (LGMDD2) Contributes to Resistance to HIV-1 Infection. Front. Cell Dev. Biol. 10:839813. doi: 10.3389/fcell.2022.839813.*