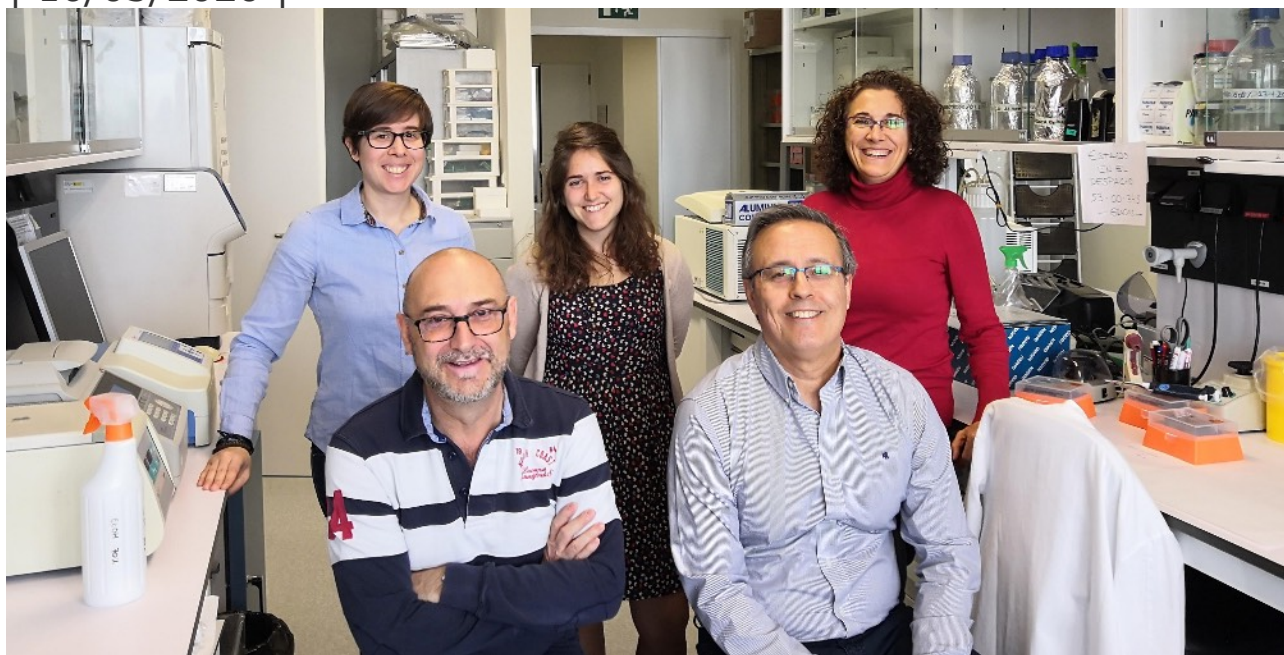


Silenciar el gen que codifica para la proteína A20, posible estrategia para frenar el virus respiratorio sincitial

| 16/03/2020 |



Los integrantes de la Unidad de Función Viral e Inmunidad del Centro Nacional de Microbiología que firman el trabajo. De pie, Sara Monzón, María Martín e Isabel Cuesta; sentados: Isidoro Martínez y Salvador Resino.

Un equipo de investigadores del Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) ha publicado en 'Vaccines' que inhibir la expresión del gen que codifica para la proteína A20 podría contribuir al control del virus respiratorio sincitial humano (VRS), ya que al silenciar la expresión de este gen se potencia la respuesta inmune innata frente al virus, y aumenta la muerte de las células infectadas.

El VRS produce una infección respiratoria que generalmente provoca síntomas leves, pero que puede derivar en complicaciones como bronquiolitis y neumonía. Afecta especialmente a bebés y niños pequeños, adultos mayores de 65 años y personas inmunodeprimidas y con enfermedades crónicas. En España se estima que las infecciones por el VRSH generan cada año entre 15.000 y 20.000 visitas pediátricas de urgencia, entre 7.000 a 14.000 hospitalizaciones y entre 100 y 250 fallecimientos.

La regulación de la respuesta inmune contra el VRS es fundamental para limitar la capacidad de replicación del virus y su influencia

sobre la salud. Según acaban de publicar en la revista científica 'Vaccines' investigadores del ISCIII, el silenciamiento del gen que codifica para A20, una proteína que inhibe la respuesta inflamatoria y antiviral contra la infección, puede ser una buena estrategia para frenar la replicación del VRS.

- [Consulta el estudio completo, publicado en 'Vaccines'](#).

La proteína A20 está relacionada con múltiples procesos celulares y ligada al desarrollo de diversas patologías. A20 regula de manera negativa el factor nuclear kappa beta (NF-kB) y los factores de regulación del interferón 3-7 (IRF3/7), ambos directamente relacionados con la respuesta inmune y antiviral de las células epiteliales contra el VRS.

Según observaron los autores, las células infectadas por el virus en las que la expresión del gen A20 se silenciaba mediante un ARN de interferencia pequeño, o se eliminaba mediante una técnica denominada knockout genético, mostraban una mayor respuesta inmune y antiviral, y una menor producción y replicación del virus. Estos resultados se obtuvieron también cuando se silenciaba la expresión de proteínas que colaboran con A20, como TAX1BP1 y ABIN1. Además, al inhibir la expresión de A20, TAX1BP1 y ABIN1, aumentaba la apoptosis (muerte celular) de las células infectadas con el VRS, lo cual contribuye también a limitar la producción de virus.

Los autores del trabajo son María Martín-Vicente, Rubén González-Sanz, Salvador Resino e Isidoro Martínez, de la Unidad de Infección Viral e Inmunidad. Centro Nacional de Microbiología, e Isabel Cuesta y Sara Monzón, de la Unidad de Bioinformática. Así explican su trabajo y las conclusiones: "El VRS es un importante patógeno respiratorio para el que actualmente no existe ninguna vacuna ni tratamiento específico para esta infección; por ello, los estudios encaminados a encontrar cómo se puede controlar la replicación viral y la inmunopatología que provoca son una prioridad. En este artículo mostramos cómo la disminución o eliminación de la expresión de la proteína A20, un importante regulador negativo de la respuesta inflamatoria, reduce el crecimiento del virus y potencia la respuesta inmune antiviral en las células infectadas. Estos

resultados sugieren que la manipulación de la expresión de A20 puede ayudar a controlar las infecciones".

Desarrollo de vacunas

Actualmente no existe vacuna ni tratamiento específico eficaz frente al VRS. Isidoro Martínez y Salvador Resino matizan que, sólo en casos de alto riesgo (niños prematuros, inmunodeprimidos, con enfermedades cardíacas o pulmonares congénitas), se administra un anticuerpo monoclonal denominado palivizumab, que reduce en algo más del 50% las hospitalizaciones si se administra antes de la infección. Sin embargo, este anticuerpo no es efectivo en niños previamente infectados con el virus, una situación que podría cambiar a corto-medio plazo gracias a los esfuerzos que se están haciendo para desarrollar vacunas y tratamientos eficaces.

Los dos investigadores del CNM apuntan que las vacunas más prometedoras y en estado más avanzado de desarrollo clínico son las relacionadas con subunidades o nanopartículas de la proteína F, una glicoproteína que utiliza el virus para entrar al interior de las células del aparato respiratorio. Las candidatas a vacuna que están mostrando mejores resultados son aquellas que incorporan la proteína F en su conformación pre-fusión o pre-activa: "Multitud de estudios estructurales y de inmunogenicidad de la proteína F, a los que han contribuido en gran medida el Centro Nacional de Microbiología, han puesto de manifiesto que la conformación pre-fusión es capaz de inducir anticuerpos altamente neutralizantes, hasta ahora desconocidos, que son capaces de combatir de una manera más eficaz las infecciones por el VRS".

Martínez y Resino añaden que, por otro lado, se están llevando a cabo estudios en fase clínica con anticuerpos monoclonales para su uso como tratamiento frente a las infecciones causadas por este virus; el anticuerpo altamente neutralizante nirsevimab, dirigido frente a la proteína F en su conformación pre-fusión, constituye en la actualidad la alternativa más prometedora al palivizumab".