

EL TRATAMIENTO DE UNA ENFERMEDAD MUSCULAR RARA, LA LGMD-1F, MÁS CERCA GRACIAS AL VIH



La Distrofia Muscular de Cinturas LGMD-1F forma parte de un grupo de enfermedades musculares raras que originan debilidad muscular progresiva de hombros y caderas, y que en sus casos más graves lleva a la muerte por insuficiencia respiratoria.

✓ OBJETIVO

Mínimo: 9.000 €
Óptimo: 25.000 €

✓ UBICACIÓN

Madrid





Descripción

Las **distrofias musculares de cintura escapulohumeral o pélvica (LGMDs)** representan un grupo de enfermedades caracterizadas por debilidad muscular progresiva de hombros y caderas. La LGMD-1F forma parte de este grupo de enfermedades musculares raras, que en sus casos más graves lleva a la muerte por insuficiencia respiratoria.

Esta enfermedad muscular afecta a familias del levante español y de Italia. No existe un censo oficial de esta enfermedad, pero debido a que el origen se sitúa en un único ancestro familiar y los casos tienen una distribución relativamente limitada, los médicos que tratan a estos pacientes son los que mejor pueden estimar estas cifras. En España afecta a 100 pacientes, aunque se estima que otros 100 podrían padecerla. Las estadísticas sobre la infección por el VIH las facilita el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) que estima que el **virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)**, agente causal del **síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)**, afecta actualmente a casi 37 millones de personas en todo el mundo.



¿Qué está ocurriendo?

Las distrofias musculares de cintura escapulohumeral o pélvica (LGMDs) representan un grupo de enfermedades caracterizadas por debilidad muscular progresiva de predominio proximal con signos histológicos de procesos de degeneración y regeneración muscular. Como resultado de la caracterización molecular y la mejoría en los criterios clínicos, la clasificación canónica en formas autosómica dominante (LGMD1) y autosómica recesiva (LGMD2) está siendo reemplazada por una clasificación basada en las proteínas afectadas (1). En 2001 se describió una nueva forma de LGMD de transmisión autosómica dominante que afecta a un linaje de pacientes españoles a lo largo de varias generaciones y que ha sido clasificada como LGMD1F (2). Clínicamente el trastorno se caracteriza por debilidad muscular de cinturas escapular y pelviana existiendo una gran variabilidad en la edad de inicio (1-58 años), gravedad y rapidez en la progresión en la afectación muscular. Aunque la enfermedad tiene un curso por lo general benigno, algunos pacientes con comienzo temprano evolucionan a una miopatía generalizada que ocasiona invalidez severa e insuficiencia respiratoria.

En nuestro país existen convocatorias específicas para financiar las enfermedades raras, pero dado que están catalogadas más de 7.000 enfermedades, es difícil conseguir financiación para investigar en todas ellas, especialmente las que afectan a un número reducido de casos.



Bibliografía:

1. Nigro V, Aurino S, Piluso G. [Limb girdle muscular dystrophies: update on genetic diagnosis and therapeutic approaches.](#) Curr Opin Neurol. 2011 Oct;24(5):429-36. Review.
2. Gamez J, Navarro C, Andreu AL, Fernandez JM, Palenzuela L, Tejeira S, Fernandez-Hojas R, Schwartz S, Karadimas C, DiMauro S, Hirano M, Cervera C. [Autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy: a large kindred with evidence for anticipation.](#) Neurology. 2001 Feb 27;56(4):450-4.



¿Por qué?

Transportina 3 y LGMD1F:

En el año 2014, los grupos del Hospital Instituto de Investigación del Vall d'Hebrón (Dr Andreu, Dr Martí) y el Servicio de Neurología del Hospital La Fe de Valencia (Dr Vilchez) encontraron el defecto genético de esta enfermedad. La mutación encontrada afecta al gen de la **transportina 3 (TNPO3)**. La TNPO3 forma parte de una familia de proteínas denominadas importinas cuya misión es transportar moléculas al interior del núcleo celular. Esta función es específica en un doble sentido: por una parte sólo una pequeña proporción de proteínas celulares pueden entrar en el núcleo celular, esencialmente, además de proteínas estructurales, las enzimas necesarias para el procesamiento del ADN y ARN; por otra, existe una cierta especificidad en la utilización de determinadas importinas para algunas proteínas, mientras que para otras existe una mayor promiscuidad. La TNPO3 transporta específicamente determinados factores de procesamiento del **ARN mensajero (ARNm)** como SC35, SRSF2 y CPSF6.

El defecto genético causante de esta enfermedad que corresponde a una deleción de un nucleótido en el gen de la TNPO3 (3,4). El defecto genético consiste en la deleción de la "A" del STOP codón natural "TAG" (c.2771del, secuencia de referencia NM_012470.3) lo que extiende la fase de lectura del ARN en su extremo 3' hasta un segundo codón de terminación. Esto conlleva la síntesis de una proteína aberrante que presenta un dominio carboxi-terminal extra. Dado que la función "carga" de TNPO3 reside en el dominio carboxi-terminal, es previsible que esta proteína mutante tenga alteradas algunas de sus funciones (5). Tanto la forma mutante como la salvaje se expresan en niveles similares, lo que sugiere que la proteína mutante, al menos en músculo, interfiere con la función de la



proteína salvaje sobre la que ejercería una acción “tóxica”. De hecho se ha propuesto que TNPO3 puede multimerizar para realizar su función como importina (6), lo que explicaría tanto la afectación, a pesar de la expresión co-dominante de ambas formas, como la variabilidad clínica observada en función del grado de interacción entre ambas variantes. Los datos existentes sugieren un patrón de distribución perinuclear de la forma mutada en contraste con la disposición ampliamente nuclear que presenta la forma salvaje de la proteína (4).

Estudios posteriores han demostrado que tanto en pacientes como en individuos sanos existen dos isoformas de gen TNPO3 que incluyen al exón 22. La isoforma A, además incluye al exón 23 que se encuentra en la región no traducida por estar localizado aguas abajo del codón de parada y la isoforma B que termina en el exón 22. De este modo, en condiciones normales, ambas isoformas dan lugar a la misma proteína. Sin embargo, en pacientes con LGMD1F, en los que el codón de parada del exón 22 se encuentra mutado, las isoformas dan lugar a dos proteínas mutantes diferentes. La isoforma A genera una proteína 15 aminoácidos más larga que la silvestre y la B contiene 95 aminoácidos adicionales en la región C-terminal de la proteína (4).

Aunque la TNPO3 se expresa en músculo, su función en este tipo celular es desconocida. Un aspecto importante a considerar es que en otras miopatías se han descrito mutaciones que conllevan un defecto en el procesamiento o *splicing* de proteínas importantes para la función muscular. Dado que TNPO3 regula el transporte al núcleo de ciertos factores de *splicing*, es posible que nos encontremos ante una ruta patogénica común de lo que algunos autores han denominado “enfermedades del *splicing*” o “*spliceopathies*”.

Transportina 3 y VIH:

El gen de la transportina 3, es además esencial para que el virus la inmunodeficiencia humana (VIH), agente causal del SIDA, infecte nuestras células. Esta última característica hizo que los investigadores de esta miopatía contactaran con el Dr Alcamí, responsable del grupo de Inmunopatología del Sida del Instituto de Salud Carlos III en Madrid. Los experimentos realizados por este grupo permitieron demostrar que las células de los pacientes con la mutación en TNPO3 muestran una fuerte resistencia a la infección por el VIH *in vitro*, por lo que esta mutación constituye el segundo defecto genético que protege frente a la infección por el VIH.

Aunque el mecanismo de acción de TNPO3 en la infección por VIH es controvertido (7) fue una de las proteínas identificadas de manera consistente como esencial para la infección por el VIH en los primeros ensayos de genómica funcional realizados con *RNA screens* (8,9). El VIH-1 es un lentivirus que infecta células de la estirpe macrofágica y



linfoide que expresan el receptor CD4 en superficie (10). Durante el ciclo viral se diferencian dos fases: un estado temprano de infección desde que el virus entra en la célula e integra su genoma en el genoma celular; y un estado tardío en el que el provirus integrado replica como un gen eucariota durante la activación del linfocito T CD4+ en el contexto de la respuesta inmune (11). Cuando el VIH-1 infecta una célula diana fusiona las membranas viral y celular y la cápside es inyectada en el citosol. Al ser el genoma viral dos moléculas de ARN de cadena sencilla y polaridad positiva, el VIH debe realizar el proceso de retrotranscripción para formar la doble cadena de ADN que le permite integrarse en el genoma del hospedador. Hoy sabemos que este proceso se inicia dentro de la cápside viral y contribuye a la desestabilización y rotura de la misma desde el interior. Una vez liberado el cDNA viral en el citosol, cerca del poro nuclear se forma un **complejo de pre-integración (PIC)** que accede al núcleo. El PIC, formado por varias proteínas celulares y tres proteínas virales (proteína de matriz, Vpr y la integrasa), es reconocido por la maquinaria de transporte nuclear y atraviesa la membrana nuclear mediante un mecanismo de transporte activo (12). La decapsidación requiere de proteínas celulares entre las cuales se ha implicado la ciclofilina y la transportina-SR2 (TNPO3) y supone un paso crítico en el ciclo viral puesto que los complejos virales que no se decapsidan se acumulan en la cara citoplasmática de la membrana nuclear (13). El mecanismo de acción de TNPO3 es altamente controvertido (7) pero claramente no se limita a la que parecería su función natural en el transporte del complejo de pre-integración y la importación nuclear del VIH-1. De hecho, aunque no se ha demostrado aún una interacción directa entre la cápside del VIH-1 y la TNPO3, una mutación puntual de la proteína de la cápside hace al VIH-1 insensible a la interferencia de TNPO3 (14). Se ha postulado un papel directo de TNPO3 en la integración viral en colaboración con factores como LEDGF (15), pero estos resultados son muy controvertidos (16). Por otro lado, TNPO3 media la importación nuclear de proteínas SR fosforiladas (17,18) que tienen un papel esencial en los procesos de *splicing* de los ARNm precursores por lo que TNPO3 podría potencialmente afectar el ciclo viral a través de estos procesos postranscripcionales de maduración del ARNm (19-22). El procesamiento y maduración del ARNm del VIH es muy dependiente de los factores de *splicing* SC35/SRSF2 y CPSF6 por lo que el estudio de los transcritos de ARNm en linfocitos de pacientes con LGMDF1 puede ser muy revelador de un defecto en el *splicing* diferencial del ARNm debido a una disminución de estos factores secundariamente a un defecto en TNPO3.

Bibliografía:

3. Melià MJ, Kubota A, Ortolano S, Vílchez JJ, Gámez J, Tanji K, Bonilla E, Palenzuela L, Fernández-Cadenas I, Pristoupilová A, García-Arumí E, Andreu AL, Navarro C, Hirano M, Martí R. [Limb-girdle muscular dystrophy 1F is caused by a microdeletion in the transportin 3 gene](#). Brain. 2013 May;136(Pt 5):1508-17.



4. Torella A, Fanin M, Mutarelli M, Peterle E, Del Vecchio Blanco F, Rispoli R, Savarese M, Garofalo A, Piluso G, Morandi L, Ricci G, Siciliano G, Angelini C, Nigro V. [Next-generation sequencing identifies transportin 3 as the causative gene for LGMD1F](#). PLoS One. 2013;8(5):e63536.
5. Logue EC, Taylor KT, Goff PH, Landau NR. [The cargo-binding domain of transportin 3 is required for lentivirus nuclear import](#). J Virol. 2011 Dec;85(24):12950-61.
6. Larue R, Gupta K, Wuensch C, Shkriabai N, Kessler JJ, Danhart E, Feng L, Taltynov O, Christ F, Van Duyne GD, Debyser Z, Foster MP, Kvaratskhelia M. [Interaction of the HIV-1 intasome with transportin 3 protein \(TNPO3 or TRN-SR2\)](#). J Biol Chem. 2012 Oct 5;287(41):34044-58.
7. Diaz-Griffero F. [The Role of TNPO3 in HIV-1 Replication](#). Mol Biol Int. 2012;2012:868597.
8. Brass AL, Dykxhoorn DM, Benita Y, Yan N, Engelman A, Xavier RJ, Lieberman J, Elledge SJ. [Identification of host proteins required for HIV infection through a functional genomic screen](#). Science. 2008 Feb 15;319(5865):921-6.
9. Zhou H, Xu M, Huang Q, Gates AT, Zhang XD, Castle JC, Stec E, Ferrer M, Strulovici B, Hazuda DJ, Espeseth AS. [Genome-scale RNAi screen for host factors required for HIV replication](#). Cell Host Microbe. 2008 Nov 13;4(5):495-504.
10. Stevenson M. [HIV-1 pathogenesis](#). Nat Med. 2003 Jul;9(7):853-60.
11. Coiras M, López-Huertas MR, Pérez-Olmeda M, Alcamí J. [Understanding HIV-1 latency provides clues for the eradication of long-term reservoirs](#). Nat Rev Microbiol. 2009 Nov;7(11):798-812.
12. De Rijck J, Vandekerckhove L, Christ F, Debyser Z. [Lentiviral nuclear import: a complex interplay between virus and host](#). Bioessays. 2007 May;29(5):441-51. Review.
13. Arhel NJ, Souquere-Besse S, Munier S, Souque P, Guadagnini S, Rutherford S, Prévost MC, Allen TD, Charneau P. [HIV-1 DNA Flap formation promotes uncoating of the pre-integration complex at the nuclear pore](#). EMBO J. 2007 Jun 20;26(12):3025-37.
14. Matreyek KA, Engelman A. [The requirement for nucleoporin NUP153 during human immunodeficiency virus type 1 infection is determined by the viral capsid](#). J Virol. 2011 Aug;85(15):7818-27.
15. Ocwieja KE, Brady TL, Ronen K, Huegel A, Roth SL, Schaller T,



James LC, Towers GJ, Young JA, Chanda SK, König R, Malani N, Berry CC, Bushman FD. [HIV integration targeting: a pathway involving Transportin-3 and the nuclear pore protein RanBP2.](#) PLoS Pathog. 2011 Mar;7(3):e1001313.

16. Krishnan L, Matreyek KA, Oztop I, Lee K, Tipper CH, Li X, Dar MJ, Kewalramani VN, Engelman A. [The requirement for cellular transportin 3 \(TNPO3 or TRN-SR2\) during infection maps to human immunodeficiency virus type 1 capsid and not integrase.](#) J Virol. 2010 Jan;84(1):397-406.

17. Lai MC, Lin RI, Tarn WY. [Transportin-SR2 mediates nuclear import of phosphorylated SR proteins.](#) Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Aug 28;98(18):10154-9.

18. Kataoka N, Bachorik JL, Dreyfuss G. [Transportin-SR, a nuclear import receptor for SR proteins.](#) J Cell Biol. 1999 Jun 14;145(6):1145-52.

19. Dowling D, Nasr-Esfahani S, Tan CH, O'Brien K, Howard JL, Jans DA, Purcell DF, Stoltzfus CM, Sonza S. [HIV-1 infection induces changes in expression of cellular splicing factors that regulate alternative viral splicing and virus production in macrophages.](#) Retrovirology. 2008 Feb 4;5:18.

20. Hallay H, Locker N, Ayadi L, Ropers D, Guittet E, Branlant C. [Biochemical and NMR study on the competition between proteins SC35, SRp40, and heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1 at the HIV-1 Tat exon 2 splicing site.](#) J Biol Chem. 2006 Dec 1;281(48):37159-74.

21. Jacquenet S, Decimo D, Muriaux D, Darlix JL. [Dual effect of the SR proteins ASF/SF2, SC35 and 9G8 on HIV-1 RNA splicing and virion production.](#) Retrovirology. 2005 May 22;2:33.

22. Ropers D, Ayadi L, Gattoni R, Jacquenet S, Damier L, Branlant C, Stévenin J. [Differential effects of the SR proteins 9G8, SC35, ASF/SF2, and SRp40 on the utilization of the A1 to A5 splicing sites of HIV-1 RNA.](#) J Biol Chem. 2004 Jul 16;279(29):29963-73.



¿Y ahora qué podemos hacer?

El defecto genético que origina una enfermedad rara confiere resistencia a la infección por el VIH (al menos *in vitro*), lo que representa un modelo natural para comprender el origen y desarrollo de la LGMD1F y el proceso de infección celular por parte del VIH. Por una parte, podremos utilizar el VIH como una herramienta



metodológica que nos permitirán comprender los mecanismos fisiopatológicos por los que la mutación en TNPO3 provoca la enfermedad muscular y diseñar estrategias terapéuticas para conseguir su curación. Por otra parte, las células de los pacientes pueden permitirnos comprender los mecanismos de acción de la TNPO3 en la infección por el VIH y diseñar en el futuro nuevas estrategias terapéuticas.



PRECIPITANDO ¿A qué se dedicará tu aportación?

Los fondos recaudados serán destinados como primer objetivo a la financiación de la investigadora post-doctoral que está realizando actualmente el trabajo experimental y cuyo contrato finaliza el 31 de enero de 2017. Este proyecto no dispone de una financiación específica para su realización. Hemos solicitado financiación a distintas agencias nacionales e internacionales, pero la financiación del personal investigador es esencial para asegurar la continuidad del trabajo realizado.

Si logramos alcanzar nuestro objetivo mínimo (9.000€) nos gustaría desarrollar métodos diagnósticos rápidos para la detección de LGMD-1F. Para ello, pondríamos a punto una PCR en tiempo real que en 40 minutos nos diera un resultado. Además, podríamos generar un anticuerpo monoclonal frente a la transportina mutante que causa la LGMD-1F para identificar su presencia en las células del paciente.

Si lográramos el objetivo óptimo (25.000€), además de la puesta a punto de los métodos diagnósticos, podríamos generar una línea de células en el laboratorio que tuvieran la mutación de transportina 3 en uno sólo de sus alelos para reproducir el ambiente de las células de los pacientes LGMD-1F. Esto lo haríamos con la reciente técnica CRISPR y nos permitiría disponer de una herramienta única para la caracterización molecular de la LGMD-1F, así como para el análisis de una batería de fármacos con los que intentaríamos bloquear los efectos de la LGMD-1F.

Si se superase el objetivo óptimo, además de todo lo anterior, podríamos hacer muchas otras cosas que permitieran caracterizar la LGMD-1F y encontrar una terapia eficaz, como son el análisis del transcriptoma de células de pacientes afectados para intentar encontrar nuevas dianas terapéuticas contra esta enfermedad o iniciar una experimentación *in vivo* (estudios preclínicos), en caso de que encontráramos algún fármaco con eficacia probada en los cultivos de las células generadas mediante CRISPR, o incluso, dado que se trata de una enfermedad muscular localizada, plantear estrategias de terapia génica mediante vectores adenovirales que porten el gen sano de la TNPO3 para minimizar el efecto del mutante.



 ¿Quieres saber más?

<http://www.conquistandoescalones.org/web/>

<https://www.youtube.com/watch?v=2NyC8HI70qY>

http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-el-instituto/fd-comunicacion/fd-noticias/30_11_15_VIH.shtml#adjuntos

<https://www.youtube.com/watch?v=2MVmKzPmgms>

http://elpais.com/elpais/2016/02/02/ciencia/1454432975_274300.html

 Repercusiones del proyecto

1. Incremento del conocimiento sobre la LGMD1F y la infección por el VIH:

1a. El mecanismo fisiopatológico por el que el defecto genético en TNPO3 origina la LGMD1F sigue siendo una incógnita. Con la suficiente financiación, podríamos identificar genes candidatos cuyo procesamiento se ve alterado por el defecto en TNPO3 que permitan realizar una intervención más dirigida sobre los mismos.

1b. Un aspecto que debe ser especialmente comprendido es la diferente evolución de la enfermedad en los distintos pacientes a partir de un mismo defecto genético. La existencia de mecanismos de compensación del defecto primario en TNPO3 y sus dianas secundarias es una hipótesis evidente. Los estudios que podríamos realizar en pacientes con distinta gravedad y ritmo de evolución de la enfermedad pueden aportar una mejor comprensión de estos mecanismos compensatorios que podrían ser potenciados para antagonizar la proteína defectiva.

1c. Generación de mayor conocimiento sobre el mecanismo de acción de la TNPO3 en la infección por VIH y en concreto el paso o pasos del ciclo viral en que es indispensable la acción de la TNPO3.

2. Desarrollo de métodos diagnósticos rápidos y de una terapia frente a la LGMD1F:

2a. Desarrollo de métodos diagnósticos rápidos para la detección de LGMD-1F mediante PCR en tiempo real o anticuerpos monoclonales frente a la transportina mutante. Con la suficiente financiación se



podría generar un test de discriminación alélica de la mini-delección en el gen de TNPO3 que también permitirá cuantificar los niveles de expresión de las dos formas de ARNm (salvaje y mutante). Esta herramienta facilitará el diagnóstico y quizás permita establecer un pronóstico en función de los niveles de ARN mensajero de cada una de las isoformas de la proteína que son expresadas en distintas edades del paciente y en distintos tejidos.

2b. Identificación de fármacos que mejoren fenotipos en los modelos que desarrollemos. En la situación más favorable estos fármacos podrían reubicarse como tratamientos para la LGMD1F.

El reposicionamiento de fármacos consiste en utilizar principios activos para una patología diferente para la que originalmente fueron diseñados y utilizados. Esta estrategia se encuentra en auge en la industria farmacéutica debido a que supone un importante abaratamiento en el proceso de desarrollo de un nuevo fármaco. Existen ejemplos de moléculas que se han reubicado en el mercado farmacéutico y han generado muy buenos resultados. El Sildenafil, utilizado originalmente para el tratamiento de las anginas, fue reubicado por Pfizer en 1998 como fármaco para el tratamiento de la disfunción eréctil (Viagra) y posteriormente, en 2005, para la hipertensión arterial pulmonar. En el caso de la Talidomida, previamente utilizada como calmante de las náuseas en el embarazo, fue reubicada por Celgene para el tratamiento de la lepra en 1998 y del mieloma múltiple en 2006.

Aunque un fármaco conocido es improbable que puede atacar la causa genética última en LGMD1F, porque no ha sido diseñado para ello, es posible que pueda influir de forma relevante en una ruta aguas abajo de la causa genética, por ejemplo inhibiendo autofagia (y con ello posiblemente atrofia muscular), si la mutación en TNPO3 la activa.

2c. Al tratarse de una enfermedad muscular localizada, es posible plantear estrategias de terapia génica mediante vectores adenovirales que porten el gen sano de la TNPO3 para minimizar el efecto del mutante. Estos vectores son seguros y tienen una vida larga en miocitos por lo que sería una estrategia de futuro. Nuestro laboratorio incorporará próximamente la tecnología necesaria para clonar y expresar genes en vectores virales adeno-asociados, vectores que sobre todo en su subtipo 1 tienen un tropismo especial para el músculo. Con la suficiente financiación podríamos desarrollar vectores seguros que puedan ser anulados en caso de que se produzcan efectos no deseados de la expresión del gen de TNPO 3 y otros genes relacionados con la patogenia de la enfermedad muscular.

3. Desarrollo de una terapia frente al VIH:

En el campo del VIH, la TNPO3 puede ser una diana terapéutica



potencial. Con la suficiente financiación podríamos vehicular compuestos o vectores de terapia génica que bloquearan TNPO3 en linfocitos CD4. Con esta estrategia se impediría la infección y pensamos que estaría desprovista de efectos secundarios, dada la redundancia en el sistema linfoide de las distintas importinas.

4. Incremento de herramientas tecnológicas:

Si lográramos el objetivo óptimo, se podría generar una línea celular con la mutación de transportina 3 en uno sólo de sus alelos mediante la técnica CRISPR, para reproducir el ambiente de las células de los pacientes LGMD-1F. Una técnica alternativa sería la generación de líneas celulares estables de pacientes con LGMD1F. Estas líneas estarían a disposición de otros investigadores interesados en comprender las bases bioquímicas de la enfermedad.

5. Impacto sobre otras enfermedades musculares:

Se han descrito formas anormales de procesamiento del ARNm o mutaciones específicas en zonas de *splicing* en otras enfermedades musculares como la enfermedad de Steiner. Es posible que algunas miopatías congénitas, aunque sean debidas a mutaciones en genes diferentes tengan una vía común de daño muscular. Por lo tanto, los avances en el conocimiento y la terapia de LGMD1F pueden repercutir en otras enfermedades miodegenerativas.



Otros datos

* Presentaciones en congresos de los resultados del proyecto:

Rodriguez-Mora S, Coiras M, Bermejo M, Mateos E, Martí R, Vilchez JJ, Andreu AL, Alcamí J. The mutated form of transportin 3 from patients with limb-girdle muscular dystrophy 1F hijacks wild-type transportin 3 and interferes with CPSF6 subcellular localization, impairing HIV-1 nuclear entry. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2015 Feb 23-26; Seattle, EEUU.

Bermejo M, Coiras M, Rodriguez-Mora S, Mateos E, Martí R, Vilchez JJ, Andreu AL, Alcamí J. Resistance to HIV-1 infection in PBLs from LMGD1F patients carrying a genetic defect in TNPO3. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2014 Mar 3-6; Boston, EEUU.

* Otras publicaciones importantes del grupo:

Coiras M, Bermejo M, Descours B, Mateos E, García-Pérez J, López-Huertas MR, Lederman MM, Benkirane M, Alcamí J. [IL-7](#)



[Induces SAMHD1 Phosphorylation in CD4+ T Lymphocytes, Improving Early Steps of HIV-1 Life Cycle.](#) Cell Rep. 2016 Mar 8;14(9):2100-7.

Coiras M, López-Huertas MR, Pérez-Olmeda M, Alcamí J. [Understanding HIV-1 latency provides clues for the eradication of long-term reservoirs.](#) Nat Rev Microbiol. 2009 Nov;7(11):798-812.

* Publicaciones del grupo como resultado de colaboración con empresas:

Bedoya LM, Beltrán M, Obregón-Calderón P, García-Pérez J, de la Torre E, González N, Pérez-Olmeda M, Auñón D, Capa L, Gómez-Acebo E, Alcamí J. [Hydroxytyrosol, a new class of microbicide displaying broad anti HIV-1 activity.](#) AIDS. 2016 Nov 28;30(18):2767-2776.

*Patente que recoge el cribado y descubrimiento de nuevos fármacos contra el VIH:

“Recombinant viral clones based on human immune deficiency virus, useful e.g. for assessing resistance to drugs and in drug screening,”. Alcamí Pertejo J.; García Pérez J.; Sanchez Palomino S, et al. Patent Number: WO2005108588-A1; ES2244332-A1; EP1752541-A1.



Ubicación



Unidad de Inmunopatología del Sida



Centro Nacional de Microbiología

Instituto de Salud Carlos III

Crta. de Majadahonda a Pozuelo Km 2

28220-Majadahonda, Madrid. España



¿Quién está detrás de este proyecto?

La **Unidad de Inmunopatología del SIDA (IP-SIDA)** del Instituto de Salud Carlos III fue creada en el año 2000 en el Centro Nacional de Microbiología y está liderada por el Dr José (Pepe) Alcamí Pertejo.

La Unidad IP-SIDA ha incorporado a lo largo de estos 15 años a investigadores junior que lideran las distintas líneas de investigación del grupo. En la actualidad la Unidad IP-SIDA está formada por un total de 20 personas: 13 doctores, 2 licenciados y 5 técnicos de laboratorio.

A pesar de los recortes en los presupuestos científicos, la Unidad IP-SIDA ha incrementado su presupuesto en los últimos cuatro años hasta los 900.000 € anuales gracias a la participación y liderazgo de proyectos europeos financiados por agencias extranjeras, a los convenios con compañías farmacéuticas y biotecnológicas y a los proyectos conseguidos por los investigadores incorporados al grupo.

La Unidad IP-SIDA es un laboratorio abierto que desarrolla un gran número de colaboraciones científicas. Entre las colaboraciones actuales más importantes están las realizadas con el Instituto Pasteur de París (Dr Arenzana, Dr Lagane), el *Imperial Cancer Research* de Londres (Dr Shattock), la Universidad San Raffaele de Milán (Dr Poli, Dra Vicenzi), el *Institu de Génétique Humaine* de Montpellier (Dr Benkirane), el *University College* de Londres (Dr Towers), el *Vaccine Research Centre* de los Institutos Nacionales de la Salud americanos (Dr Mascola), el Centro Nacional de Productos Naturales en París (Dr Litaudon), el Hospital Clínic de Barcelona (Dr Gatell, Dr García, Dra Sánchez-Palomino), el Hospital Ramón y Cajal (Dr Moreno) y la Universidad Católica de Valencia/Centro Príncipe Felipe (Dr Gallego, Dr Fustero).

El laboratorio ha participado activamente en las redes europeas de vacunas y microbicidas (EUROPRISE, AIM-HIV, CHAARM) y actualmente colabora con las redes de investigación en vacunas EAVI2020 Y EVA2020. El Dr Alcamí es, desde su fundación en 2003, coordinador de la Red Española de Investigación en SIDA en la que participan 35 grupos clínicos, de investigación básica y epidemiológica



y que representa la estructura de investigación sobre VIH/SIDA más potente de nuestro país.

Las líneas de investigación de la Unidad IP-SIDA se agrupan en cuatro grandes bloques: a) Estudio de los mecanismos de latencia y reactivación del VIH, b) Evolución de la envuelta del VIH y mecanismos de entrada viral, c) Factores de restricción y parámetros genéticos que influyen en la infección y progresión del VIH y d) Desarrollo de vacunas y estudio de anticuerpos neutralizantes. Además el laboratorio ha formado una plataforma tecnológica basada en patentes propias que le permite ofertar servicios para identificar nuevos fármacos y evaluar la eficacia de vacunas frente al VIH. Esta doble vertiente de investigación básica y aplicada es una de las características más importantes del grupo: nuestros avances en la comprensión de los mecanismos moleculares de infección por el VIH y la interacción con las células infectadas nos han permitido diseñar y proponer nuevas estrategias terapéuticas orientadas a la curación del VIH como fármacos anti-latencia o inmunomoduladores y abordar el desarrollo de vacunas frente al VIH en base a nuestros hallazgos en el estudio de los anticuerpos frente al virus.

Por último, el grupo tiene una intensa actividad docente. El Dr Alcamí es profesor de distintos masters y profesor invitado en cursos de formación para post-graduados y dirige el Máster de Investigación y Salud Pública en Enfermedades Infecciosas del Instituto Carlos III y la Universidad de Alcalá de Henares. El laboratorio acoge y forma estudiantes de grado, máster y estancias post-doctorales de investigadores españoles y extranjeros. En el grupo se han formado estudiantes de tres universidades públicas madrileñas, de la Universidad Europea de Madrid, de los equipos con los que colaboramos y de las universidades de Boston, Princeton, Dallas, Instituto Pasteur de París y *Ecole Normale Supérieure* de París.

Para más información: www.hiv-lab.com

