

Potencials antivirals contra el VIH-1



Rosa Doménech

Institut de Biologia
Molecular i Cel·lular
Universitat Miguel Hernández.
Exalumna de l'IES Antoni Llidó - Xàbia

El virus de la immunodeficiència humana (VIH) és l'agent causant de la síndrome de la immunodeficiència adquirida (SIDA), malaltia reconeguda com a tal per l'Organització Mundial de la Salut des del 1981. El virus actua, principalment, infectant els limfòcits T CD4+ del nostre organisme, que són essencials en la resposta immunitària, destruint-los. Hi ha dos tipus de virus, el VIH-1, responsable de l'epidèmia a nivell mundial, i el VIH-2, que és endèmic a l'Àfrica.

Pel que fa al mecanisme d'infecció del VIH-1, el cicle de replicació del VIH-1 és el que descrivim tot seguit.

1. El VIH-1 comença per acoblar-se a la superfície d'un limfòcit, tot fusionant la membrana cel·lular.
2. El genoma viral (ARN i proteïnes) entra al citoplasma cel·lular on, mitjançant la transcriptasa inversa (un enzim viral), l'ARN es converteix en ADN i adquireix la capacitat d'entrar al nucli cel·lular.
3. L'ADN viral migra al nucli i, per mitjà de la integrasa (enzim viral), s'integra en l'ADN cel·lular formant un provirus, que pot estar inactiu durant mesos o anys. La durada de la latència depèn de diversos factors; un dels més importants n'és la resposta immunitària per part dels limfòcits T infectats pel VIH-1.
4. L'ADN del provirus es transcriu a ARN mitjançant la maquinària cel·lular i origina l'ARN que constituirà el genoma dels virions i l'ARN missatger (ARNm).
5. Les cadenes d'ARN passen al citoplasma i l'ARNm fa servir enzims cel·lulars per traduir-se en llargues cadenes de proteïnes virals.
6. La proteasa, un altre dels enzims virals, talla les cadenes de proteïnes per tal que puguin encaixar-

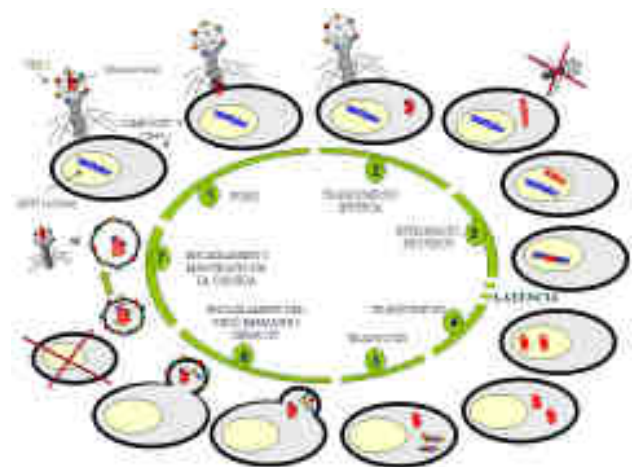
se, formant partícules virals. Algunes de les proteïnes es transformen en enzims i d'altres en els elements estructurals d'un virió immadur (encara no infecciós). Les proteïnes estructurals, així com el complex nucleoprotèic (ARN i proteïnes), es transporten fins a la membrana plasmàtica i s'alliberen a l'exterior de la cèl·lula per gemació.

7. Finalment, hi ha l'encaixament i la maduració de la càpsida (embolcall). La proteïna formadora de la càpsida immadura (p25, se'n diu) es llisa, i origina així, entre d'altres, la proteïna estructural p24, que juga un paper decisiu en la formació de la càpsida madura. Els canvis en les proteïnes i les interaccions entre elles produeixen una reorganització a l'interior del virió. Al mateix temps, la càpsida adquireix una forma cònica distintiva. Ara el virió ja és infecciós i preparat per a començar un nou cicle de replicació.

Objectiu: la proteïna p24

La major part dels fàrmacs de què disposem inhibeixen la funció d'alguna proteïna específica del virus, bàsicament la transcriptasa inversa, per tal d'impossibilitar l'entrada del material genètic del virus al nucli cel·lular.

Un lloc d'atac preferent per a les estratègies antivirals el constitueix l'última etapa del cicle, l'encaixament de la càpsida madura. Una de les línies d'investigació de l'Institut de Biologia Molecular i Cel·lular de la UMH està centrada en la proteïna p24. El paper crític en l'encaixament i la maduració de la càpsida, fa de p24 una diana per al desenvolupament de nous fàrmacs anti-VIH-1. Dissenyem xicotetes molècules orgàniques i/o miniproteïnes perquè s'acoblen a p24 i inhibisquen l'encaixament de la càpsida i, consegüentment, facen infecciós el VIH-1.



Cicle de replicació del VIH-1

