



Entrevista a Javier Rojo (Científico Titular del CSIC - Instituto de Investigaciones Químicas)

“Nuestra molécula es capaz de bloquear un nuevo receptor de entrada del VIH (DC-SIGN) y lo hace independientemente de la cepa viral utilizada”

Sevilla, 04/02/2010. Tras varios años de investigación conjunta con otros centros internacionales, el grupo de Carbohidratos del Instituto de Investigaciones Químicas del cicCartuja ha conseguido patentar una molécula que presenta resultados esperanzadores para inhibir el proceso de infección del VIH. Este equipo, que dirige el Dr. Javier Rojo, se plantea ahora optimizar los inhibidores y buscar “moléculas más activas, sencillas y baratas de preparar” para futuras aplicaciones.

- ¿Cómo surge esta investigación? ¿Qué le anima a emprender este estudio?

El SIDA sigue siendo actualmente un gran problema sanitario a nivel mundial. A pesar de todos los avances que se han hecho en estos más de 25 años desde que se descubrió el virus causante de la enfermedad, las cifras relacionadas con el SIDA siguen siendo dramáticas con más de 2 millones de muertes anuales. La terapia antirretroviral activa (HAART) es hoy por hoy la única terapia efectiva y ha logrado aumentar notablemente la calidad de vida de las personas infectadas.

Sin embargo, esta terapia supone un tratamiento de por vida, lo que constituye un coste sanitario enorme, la aparición de efectos secundarios por la administración prolongada de fármacos, y lo que es más problemático, la aparición de cepas virales que se han vuelto resistentes al tratamiento.

Los inicios de este proyecto se remontan al año 2002, cuando comenzamos a interesarnos por un nuevo receptor denominado DC-SIGN. Dos años antes, investigadores holandeses y americanos habían publicado en la prestigiosa revista *Cell* el papel fundamental que dicho receptor jugaba en el proceso de infección del VIH.

Posteriormente, se demostró que eran los carbohidratos, presentes en la glicoproteína gp120 de la envuelta del VIH, los que eran reconocidos por este receptor en las primeras etapas del proceso infectivo. Esto abría una nueva vía para el diseño y el desarrollo de nuevos compuestos antivirales.

Dada la experiencia y el interés de nuestro grupo de investigación en el desarrollo de herramientas basadas en carbohidratos para el estudio del papel que juegan éstos en los procesos biológicos, decidimos abordar

este proyecto. El reto era desarrollar las herramientas que nos deberían, por una parte, suministrar la información a nivel molecular del proceso de reconocimiento de los carbohidratos por parte del receptor DC-SIGN; y por otra parte, dichas moléculas podrían ser utilizadas para inhibir el proceso de infección del VIH, lo que añadía un interés adicional a esta aproximación por la potencial aplicación terapéutica.

- Además del Instituto de Investigaciones Químicas, ¿qué centros han intervenido en el proyecto y cómo se ha efectuado el reparto del trabajo?

El carácter multidisciplinar de este proyecto ha requerido la participación de diferentes grupos de investigación tanto nacionales como extranjeros. La primera colaboración se estableció con el Dr. Rafael Delgado del Hospital 12 de Octubre de Madrid que nos permitió acceder a un modelo de infección del virus del Ébola, virus que también utiliza este receptor DC-SIGN para infectar las células. Estos primeros estudios nos permitieron demostrar que nuestras moléculas eran capaces de bloquear el receptor DC-SIGN e inhibir la infección. Posteriormente, se unieron al proyecto los laboratorios del profesor Franck Fieschi en el Instituto de Biología Estructural de Grenoble y los grupos de la profesora Anna Bernardi y del profesor Mario Clerici de la

El proyecto, de carácter multidisciplinar, ha contado con la participación de científicos de Milán y Grenoble

Universidad de Milán, que nos han permitido desarrollar este proyecto y ver la actividad frente al VIH. Cada laboratorio ha aportado sus conocimientos en diferentes campos que van de la biología molecular, la inmunología a la microbiología pasando por la química orgánica trabajando de forma coordinada.

Estas colaboraciones han sido fundamentales para el desarrollo de este proyecto. De hecho, en base a estas colaboraciones se ha gestado la for-

mación de una red ITN (CARMUSYS) que ha sido financiada recientemente dentro del VII Programa Marco de la UE y que coordinamos desde Sevilla.

En esta red participan doce instituciones diferentes de siete países, entre los que se encuentran centros de investigación, hospitales, universidades y empresas, cuyo fin es avanzar en el conocimiento de este receptor y de las posibles implicaciones que tiene en los procesos de infección, no sólo del VIH, sino también de otros patógenos como el Dengue.

- ¿Qué novedad aporta esta molécula en los estudios existentes sobre el VIH?

A la espera de poder obtener una vacuna eficaz, acontecimiento que parece no estar tan cerca, las investigaciones para el desarrollo de fármacos antivirales frente al VIH se han centrado en el descubrimiento de microbicidas, compuesto que empleados de forma tópica como geles o cremas son capaces de inhibir la infección. La mayoría de estos compuestos bloquean al propio virus, al receptor CD4 o a alguno de los coreceptores (CCR5 o CXCR4).

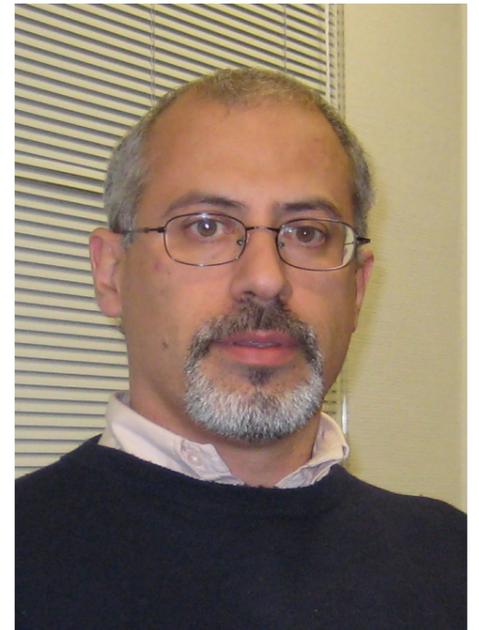
Aunque varios de estos compuestos han pasado a fases clínicas, muchos de ellos que habían dado muy buenas actividades antivirales in vitro han fallado estrepitosamente en los ensayos en animales o en humanos.

A la vista de estos resultados, se hace necesario seguir trabajando en este campo y sobre todo buscar nuevas dianas terapéuticas. En este sentido, nuestra molécula es capaz de bloquear un nuevo receptor de entrada del VIH (DC-SIGN) y lo hace independientemente del tropismo y de la cepa viral utilizada lo que da idea de la potencialidad y el espectro de aplicación de este nuevo antiviral.

Además, el diseño de esta molécula permite modificaciones químicas que sin alterar la actividad, podrían mejorar en caso necesario sus propiedades farmacodinámicas.

- ¿Cuáles pueden ser las posibles aplicaciones de la molécula?

Está claro que la aplicación fundamental de esta molécula sería su aplicación tópica a nivel de la mucosa vaginal como microbicida, inhibiendo el proceso de infección del VIH al



bloquear el receptor de entrada del virus.

- ¿Cuáles son los factores necesarios para que este hallazgo sea aplicado con fines terapéuticos?

La molécula que se ha preparado y que tiene una gran actividad antiviral a nivel celular debe poder producirse en gran escala para poder abordar estudios en animales. La siguiente etapa sería la evaluación de la actividad antiviral en un modelo animal, probablemente en monos que es el modelo más adecuado para estudiar la inhibición de la infección por VIH. Por otra parte, aunque a nivel celular esta molécula no presenta niveles significativos de toxicidad a las concentraciones activas, será necesario evaluar dicha toxicidad a nivel de tejido y sobre todo a nivel de organismo.

Otro punto importante que se tiene que estudiar es la formulación de esta molécula para su aplicación en forma tópica. Estos estudios son fundamentales para poder llevar a cabo los experimentos en animales. Una vez demostrada la baja toxicidad y su actividad en animales se abordarían las correspondientes fases preclínicas y clínicas.

- ¿Qué objetivos se plantea ahora vuestro Grupo de Carbohidratos en torno a este tema?

El grupo de investigación sigue trabajando activamente en el proyecto con dos fines fundamentales. El primero está enfocado a la optimización de este tipo de inhibidores buscando moléculas más activas, sencillas y baratas de preparar.

En segundo lugar, para poder abordar las siguientes etapas en los estudios de actividad de nuestra molécula en modelos animales, nos estamos planteando la posibilidad de crear un *spin-off*. Esta pequeña empresa sería la responsable de buscar la financiación adecuada para proceder al escalado de la molécula, al estudio de su formulación y a gestionar los estudios en animales. ●