

Gatos transgénicos en la lucha contra el sida

Juliana Rodríguez García. Natalia López Gómez.

Grado en Veterinaria. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid
julia.rod.gar@gmail.com natalia3620@gmail.com

María Teresa Cutuli de Simón

Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid
mtcutuli@vet.ucm.es

Resumen: En la actualidad se estima que aproximadamente 35 millones de personas en el mundo están infectadas por el virus causante del SIDA; del mismo modo, diversos estudios indican que, de la población total de gatos domésticos (unos 230 millones), aproximadamente el 11% convive con su propia versión de la enfermedad. A través de una revisión bibliográfica se ponen de manifiesto algunas de las similitudes y diferencias más importantes entre los agentes causantes (VIH y VIF). Se recuerda el proceso de infección de estos virus y se ahonda en los mecanismos de resistencia específica a dicha infección, la llamada *inmunidad intrínseca* en las células hospedadoras, en la que se han descrito dos clases de proteínas celulares que interfieren específicamente con infecciones retrovirales a nivel celular: los factores de restricción (APOBEC3, TRIMCyp). Las similitudes entre ambos retrovirus permiten el desarrollo de innovadoras estrategias para combatir el virus que afecta al ser humano, siendo éste el causante del fallecimiento de unos 36 millones de personas desde el comienzo de la pandemia.

Palabras clave: Gatos transgénicos. VIF. VIH. APOBEC3. TRIMCyp.

INTRODUCCIÓN: GATOS TRANSGÉNICOS

En el año 2011, un artículo publicado en la revista *Nature America* dio a conocer las investigaciones de un grupo de científicos de la Clínica Mayo (Minnesota, EEUU) sobre la influencia de ciertas proteínas en la resistencia a la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Felina (VIF), causante del SIDA en el gato doméstico⁽¹¹⁾.

Tras un largo y costoso proceso, tuvo lugar el nacimiento de una camada de gatos, los cuales presentaban unas características únicas en su especie. Mediante transgénesis se introdujeron en su ADN dos genes, de procedencia y función muy diferentes.

- Uno codificaba para un factor de restricción (TRIMCyp), propio de algunas especies de primates.
- El otro, GFP, extraído de la medusa *Aequorea victoria*, codificaba para una proteína marcadora fluorescente, incluida para detectar la inserción de ambos genes en el individuo receptor.

Los resultados mostraron que las células de estos nuevos gatos transgénicos, creados mediante ingeniería genética, eran resistentes a la infección por VIF. Esta propiedad no sólo era individual, sino que también era hereditaria; así, se consiguió crear individuos inmunes al SIDA felino.

No obstante, a raíz de estos planteamientos surgen una serie de cuestiones: ¿Cuál es la verdadera trascendencia de esta investigación? ¿Cómo pueden los genes de primate hacer resistente al SIDA a un gato doméstico? ¿Sería posible utilizar estos procesos en la lucha contra el VIH? Para poder contestar a estas preguntas, primero es necesario aclarar y profundizar en una serie de conceptos.

VIRUS VIF Y VIH. COMPARACIÓN

Tanto VIF como VIH son lentivirus de la familia Retroviridae. Presentan envoltura, genoma de tipo ARN monocatenario y se replican a través de una forma intermedia de ADN bicatenario.

Su ciclo de replicación (común a toda la familia de retrovirus) consta de varias etapas⁽⁷⁾:

- Adhesión y penetración: unión del virus a receptores específicos celulares, fusión de las membranas vírica y celular, y penetración de la cápside vírica en el citoplasma de la célula hospedadora.
- Transcripción inversa: en el citoplasma, y a partir del ARN vírico, se sintetiza ADN mediante una retrotranscriptasa. Este ADN generado penetra en el núcleo, se inserta en el genoma celular y permanece latente.
- Transcripción: en determinadas circunstancias se produce la inducción de la transcripción vírica, originándose un ARN que sirve como copia para obtener nuevos genomas, y ARNm para la síntesis de proteínas víricas.
- Ensamblaje: tras la generación de proteínas y genomas víricos se produce el ensamblaje de todos los componentes, para formar la progenie vírica.
- Liberación: los virus generados salen de la célula hospedadora por gemación,

adquiriendo su envuelta vírica de la membrana celular.

Aunque el VIF dista más, filogenéticamente, del VIH-1 que los lentivirus de primates, ambos son muy similares en cuanto a su estructura genómica, los factores de dependencia de la célula que infectan, y la patogenia de la enfermedad que producen^(1,5,9).

Ambos se transmiten tanto de forma horizontal como vertical, y tienen como células diana linfocitos T CD₄⁺, macrófagos, células dendríticas, microglía, etc. Asimismo, la sintomatología es similar en ambas especies: agotamiento de los linfocitos T CD₄⁺, linfadenopatías, lesiones en el sistema nervioso central e infecciones secundarias, etc.⁽⁶⁾.

Genéticamente, ambos virus presentan genes como *gag*, *pol*, y *vif*, fundamentales en el mecanismo de infección del virus y en la respuesta inmune del hospedador. El gen *gag* está encargado de codificar proteínas estructurales del virus; se traduce en una proteína precursora p55, la cual será escindida en cuatro proteínas: una de la matriz, otra constitutiva de la cápside y dos de la nucleocápside. *Pol* codifica principalmente para la retrotranscriptasa, y *vif* para una proteína asociada al incremento de la infectividad y la protección del genoma viral^(4,7,8).

Entre las diferencias más importantes, destacan los receptores de unión primaria utilizados por los virus para unirse a la célula huésped (VIF utiliza el CD₁₃₄, y VIH el CD₄), así como el receptor de entrada a la célula (CXCR₄ para VIF y VIH, y CCR₅ solamente para VIH). Gracias a estas diferencias, entre otras, el VIF no tiene carácter zoonótico para los humanos, y viceversa, ya que no pueden penetrar en otras células que no sean las de su especie diana^(1,5).

RESISTENCIA INTRINSECA CELULAR A LOS RETROVIRUS: FACTORES DE RESTRICCIÓN

El organismo animal presenta un sistema de defensa antiviral que incluye tanto mecanismos humorales y celulares como sistemas innatos. Ahora bien, en la actualidad se tiene en cuenta un tercer tipo de resistencia específica a las infecciones retrovirales, la llamada *inmunidad intrínseca* en las células hospedadoras.

En la inmunidad intrínseca celular se han descrito dos clases de proteínas celulares que interfieren específicamente con infecciones retrovirales a nivel celular, denominadas factores de restricción⁽²⁾.

La primera clase de factores está constituida por proteínas citidina desaminasas como *APOBEC3*, presente en el gato, que inducen la hipermutación letal del genoma retroviral durante la transcripción inversa. Sin embargo, tanto VIH como VIF codifican para el factor de infectividad viral (Vif), cuya función principal parece ser la de reducir

dichas mutaciones. Vif interactúa con APOBEC3 e induce su degradación, evitando su incorporación en la partícula vírica y la realización de su función⁽¹⁰⁾.

La segunda clase de factores de restricción actúa contra las proteínas de la cápside vírica, y comprende, entre otras, a las proteínas TRIM5 y TRIM5 α de primates. Ambas son miembros la familia de proteínas TRIM, que poseen en su estructura una porción terminal en la que existe un dominio que determina la actividad de restricción específica. Entre los primates, existe un caso particular en determinadas especies, que expresan TRIMCyp (proteína de fusión entre TRIM5 y la ciclofilina A), que interfiere específicamente con la infección por VIH-1 y VIF. Esta proteína celular se une a las proteínas de la cápside del virus, producidas por proteínas Gag, y termina con la degradación proteosomal de la proteína diana; además, en la célula infectada, tanto

TRIM como TRIM5 α y TRIMCyp promueven la conversión prematura de las cápsides en proteínas solubles, impidiendo así la formación del nuevo virión^(2,3).

Recientemente, se ha demostrado que la expresión de TRIM5 α y TRIMCyp está regulada por IFN de tipo I, y se especula que toda la familia TRIM podría constituir una familia de factores antivirales implicados en la inmunidad innata intracelular inducida por IFN⁽²⁾.

POSIBLES APLICACIONES EN MEDICINA HUMANA

El VIH y el VIF han evolucionado a lo largo de vías únicas que han llevado al desarrollo de mecanismos alternativos para afrontar determinados aspectos de su replicación en la célula hospedadora; no obstante, entre ambos virus hay similitudes suficientes para hacer del modelo de gato/VIF una herramienta valiosa para varias líneas de experimentación. Por ejemplo, elementos comunes en las poblaciones de células diana infectadas por VIF y VIH, enzimas utilizadas en la replicación del virus, y componentes estructurales críticos para la replicación son buenos candidatos para el desarrollo de antivirales⁽⁵⁾.

La transgénesis en el gato presenta interesantes posibilidades para la comprensión de las defensas celulares a la infección por retrovirus, y su posible utilización. El gato doméstico puede tener potencial para el modelado de la enfermedad producida por VIH-1, ya que, a excepción de los receptores de entrada, el genoma del gato puede suministrar los factores necesarios para la replicación del VIH. Además, se piensa que la transgénesis felina con las moléculas de defensa del huésped también podría conferir protección contra los patógenos virales para especies de felinos salvajes, todos los cuales se enfrentan a una acelerada amenaza de extinción^(4,11).

Asimismo, el modelo del VIF ofrece la oportunidad de realizar estudios integrales

altamente controlados, que pueden ser inaceptablemente invasivos o poco éticos de llevar a cabo en sujetos humanos voluntarios⁽¹⁾.

Por otro lado, los estudios realizados por Carthagen y col.⁽²⁾, que indican que toda la familia TRIM podría formar parte de la inmunidad inducida por IFN, plantean la posibilidad de la participación de una proteína TRIM que no sea TRIMCyp en la restricción inducida por IFN. No obstante, y ya que los factores de restricción lentivirales especie-específicos no han sido probados por introducción experimental en animales, la pregunta fundamental es si el factor de restricción transgénico puede simular experimentos naturales que normalmente se realizan a través de grandes periodos de tiempo, con la selección por sacrificio viral, y crear especies genéticamente inmunes a su propio lentivirus⁽¹¹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burkhard MJ, Dean GA. *Transmission and Immunopathogenesis of FIV in Cats as a Model for HIV*. Current HIV Research, 2003, 1, 15-29.
2. Carthagen L, Parise MC, Ringard M, Chelbi-Alix MK, Hazan U, Nisole S. *Implication of TRIM α and TRIMCyp in interferon-induced anti-retroviral restriction activities*. Retrovirology 2008, 5:59. doi: 10.1186/1742-4690-5-59
3. Diaz-Griffero F, Kar A, Perron M, Xiang Sh-H, Javanbakht H, Li X Sodroski J. *Modulation of Retroviral Restriction and Proteasome Inhibitor-Resistant Turnover by Changes in the TRIM5 α B-Box*. J. Virol. 2007, 81(19):10362. doi: 10.1128/JVI.00703-07.
4. Elder JH, Sundstrom M, de Rozieres S, de Parseval A, Grant CK, Lin Y-Ch. *Molecular Mechanisms of FIV Infection*. Vet Immunol Immunopathol. 2008 May 15; 123(1-2): 3– 13. doi: 10-1016/j.verimm.2008.01.007
5. Elder JH, Lin Y-Ch, Fink E, Grant CK. *Feline Immunodeficiency Virus (FIV) as a Model for Study of Lentivirus Infections: Parallels with HIV*. Current HIV Research, 2010.8:73-80.
6. Hartmann Katrin. *Clinical Aspects of Feline Retroviruses: A Review*. Viruses 2012, 4: 2684-2710; doi: 10.3390/v4112684.
7. Kenyon JC, Lever AML. *The Molecular Biology of Feline Immunodeficiency Virus (FIV)*. Viruses 2011, 3, 2192-2213; doi: 10.3390/v3112192.
8. Luttge BG, Freed EO. *FIV Gag: Virus Assembly and Host-cell Interactions*. Vet. Immunol. Immunopathol. 2010 March 15; 134(1-2): 3. doi: 10.1016/j.vetimm.

2009.10.003.

9. McDonnel SJ, Sparger EE, Murphy BG. *Feline immunodeficiency virus latency*. Retrovirology 2013, Jul 6; 10:69. doi: 10.1186/1742-4690-10-6.
10. Poeschla EM. *Primate and Feline Lentiviruses in Current Intrinsic Immunity Research: The Cat is Back*. Vet Immunol Immunopathol. 2011 October 15; 143(3-4): 215–220. doi: 10.1016/j.vetimm. 2011.06.014.
11. Wongsrikeao P, Saenz D, Rinkoski T, Otoi T, Poeschla E. *Antiviral restriction factor transgenesis in the domestic cat*. Nature Methods 2011 Sep 11; 8(11): 853-859. doi:10.1038/nmeth.1703.

Recibido: 17 marzo 2014.

Aceptado: 26 abril 2014.