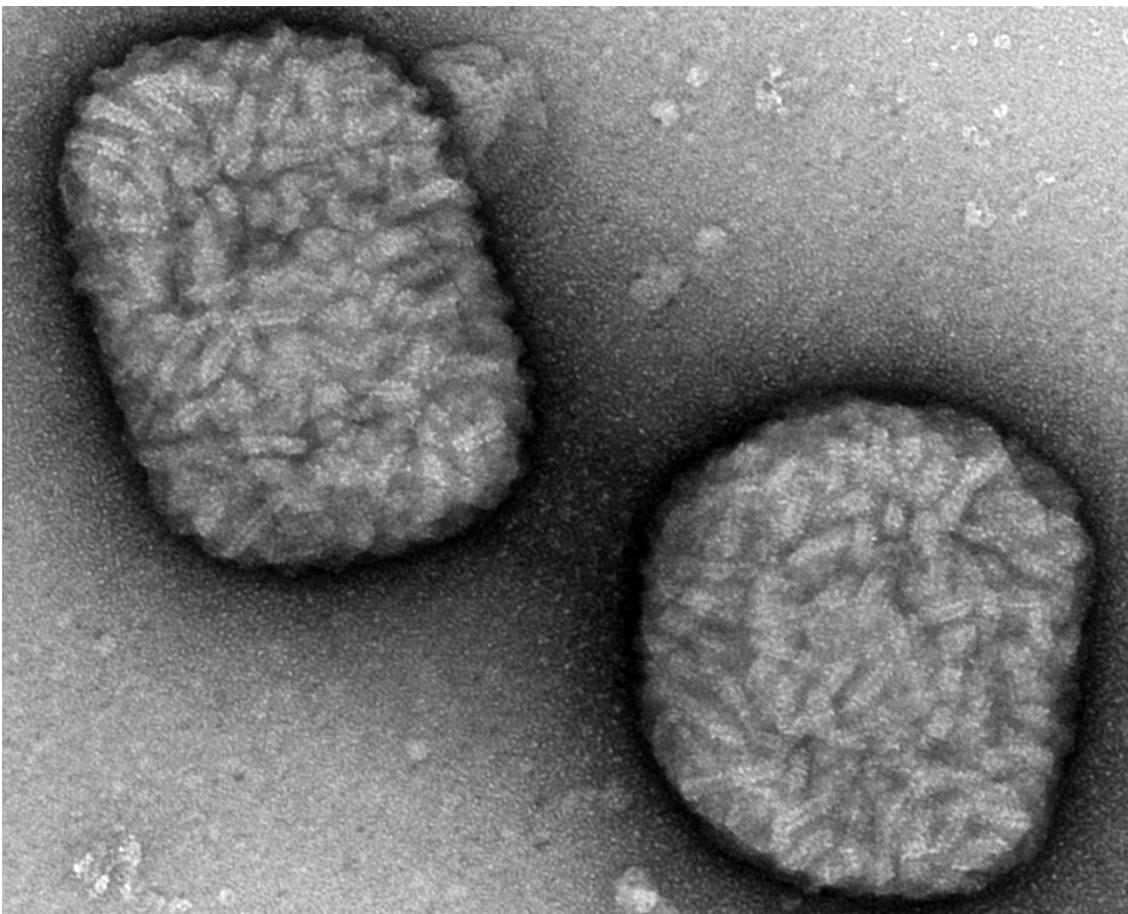




Madrid, viernes 18 de septiembre de 2020

Descrito un mecanismo viral modulador de la respuesta inmune para tratar trastornos inflamatorios y autoinmunes

- Un equipo del CSIC ha identificado un potente inhibidor viral del sensor de ADN encargado de activar la respuesta inmune para eliminar el virus
- Este mecanismo viral para evadir el sistema inmune podría utilizarse en el tratamiento de patologías autoinmunes como la artritis reumatoide, el lupus o la esclerosis múltiple



Poxvirus al microscopio electrónico./ Bruno Hernáez (CBM-CSIC-UAM)

Un estudio liderado por el CSIC y publicado en la revista *Science Advances* ha analizado el mecanismo por el cual los poxvirus, una familia de virus que replica su ADN en el citoplasma de la célula, son capaces de evadir la activación temprana de la respuesta inmune durante una infección. Cuando el agente viral penetra en la célula se pone en marcha un inhibidor del ‘sensor’ responsable de advertir de la presencia de ADN extraño en la célula, lo que impide que se active una respuesta inmune eficaz por parte del huésped. Los científicos esperan usar este sistema para modular las reacciones inflamatorias excesivas provocadas por afecciones autoinmunes como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico o la esclerosis múltiple.

La presencia aberrante de ADN propio en el citoplasma de nuestras células es un factor clave desencadenante de la patología de numerosas enfermedades autoinmunes y procesos inflamatorios. Este material genético anómalo es detectado por el sistema inmune del mismo modo que el ADN de algunos agentes infecciosos. “En ambos casos, tras la detección del ADN se activa la misma ruta de señalización intracelular, denominada cGAS-STING o ‘sensor de ADN’, lo que conduce al inicio de una potente respuesta inflamatoria por el hospedador”, explica **Antonio Alcamí**, investigador del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, mixto del CSIC y la Universidad Autónoma de Madrid (CBM-CSIC-UAM).

El estudio, realizado en colaboración con Carlos Maluquer de la Universidad de Surrey (Reino Unido), ha determinado la relevancia de estos mecanismos de detección de ADN aberrante en el curso de una enfermedad viral letal. Los investigadores han analizado un modelo de infección llamado *mousepox*, que provoca en los ratones una patología semejante a la viruela, una de las enfermedades infecciosas más virulentas a las que se ha enfrentado el ser humano, ya erradicada en la actualidad.

Durante la infección, el virus causante de *mousepox* libera la proteína *Schlafen*, encargada de inhibir este mecanismo de detección de ADN en el citoplasma. Sin embargo, si el virus se modifica genéticamente para que no produzca el inhibidor *Schlafen*, los ratones sobreviven a la enfermedad. “Los mecanismos de detección con sensores de ADN resultan cruciales para elaborar una respuesta capaz de contener al virus. Una defensa exitosa frente a las infecciones virales se basa en el temprano reconocimiento de este tipo de patrones asociados a estos patógenos que delatan su presencia y desencadenan una temprana respuesta de nuestro organismo”, explica **Bruno Hernáez**, investigador del CBM-CSIC-UAM.

Los resultados van más allá de la respuesta inmune frente a virus como posible estrategia terapéutica para tratar enfermedades inflamatorias. La liberación de ADN de las células dañadas es un inductor de la respuesta de los sensores de ADN que da lugar a la producción del interferón y a la activación de las defensas antivirales en las células cercanas. “De igual forma que los virus controlan la respuesta contra su ADN extraño, este trabajo demuestra que podemos utilizar la misma estrategia que utilizan los virus para inhibir respuestas inflamatorias excesivas que dan lugar a patologías autoinmunes”, concluye **Alcamí**.

B Hernáez, G Alonso, I Georgana, M El-Jesr, R Martín, KHY Shair, C Fischer, S Sauer, C Maluquer de Motes and A Alcamí. **Viral cGAMP nuclease reveals the essential role of DNA sensing in protection against acute lethal virus infection.** *Science Advances*.

CSIC comunicación