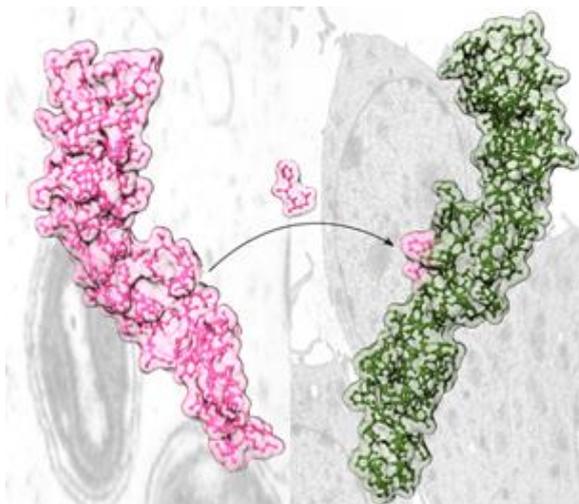


Madrid, viernes 29 de marzo de 2019

Descrita una variante de una proteína antiinflamatoria para el tratamiento de enfermedades autoinmunes

- Estudios realizados en poxvirus permiten diseñar una variante de los receptores celulares del factor de necrosis tumoral que mejora sus propiedades antiinflamatorias
- Este trabajo abre nuevas vías para la mejora de medicamentos ante enfermedades autoinmunes

Un estudio liderado por el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) ha permitido mejorar un medicamento utilizado en el tratamiento de enfermedades autoinmunes. El trabajo, publicado en la revista *Journal of Biological Chemistry*, se centra en los mecanismos empleados por una familia de virus, los poxvirus, para bloquear la respuesta inflamatoria y la respuesta inmune.



La transferencia de dos aminoácidos del receptor viral de TNF (rosa) al receptor humano de TNF (verde) cambia las propiedades del receptor humano, que se hace más específico de TNF y pierde la capacidad de inhibir linfotoxina.

“Los poxvirus producen una copia de los receptores celulares del factor de necrosis tumoral (TNF) para inhibir la respuesta inmune. Nuestro estudio presenta un análisis molecular de los dominios de estos receptores virales implicados en la inhibición de dos proteínas humanas pro-inflamatorias, el TNF y la linfotoxina. Esto nos ha permitido conocer mejor qué dominios determinan la especificidad de estos receptores virales de TNF”, explica Antonio Alcamí, investigador del CSIC en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (centro mixto del CSIC y la Universidad Autónoma de Madrid).

Mejora de los receptores celulares

El TNF está implicado en el inicio y la coordinación de la respuesta inflamatoria y tras unirse a receptores específicos activa células inmunes. Sin embargo, en ocasiones esta molécula se produce de forma incontrolada y causa una activación crónica de la respuesta inflamatoria que da lugar a enfermedades autoinmunes. Una versión soluble del receptor humano de TNF que inhibe las propiedades proinflamatorias de esta molécula inmune fue desarrollada por los inmunólogos como medicamento para el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide. Este medicamento es uno de los productos biotecnológicos que más éxito ha tenido en medicina.

“Estos receptores de TNF tienen efectos secundarios en los pacientes tratados, como es una mayor susceptibilidad a infecciones. Se piensa que la interacción de estos receptores con otra proteína inmune, la linfotóxina, puede ser responsable de estos efectos secundarios”, señala el investigador Sergio Martín Pontejo, primer autor de la publicación, que ahora trabaja en el National Institutes of Health de Estados Unidos.

La identificación de un dominio concreto del receptor viral del TNF que determina la especificidad de unión entre estos y la linfotóxina ha permitido diseñar una variante que inhibe TNF pero que ha perdido su capacidad de inhibir linfotóxina. Esta información ha llevado a los investigadores del CSIC a mutar este dominio en el receptor humano del TNF utilizado en la clínica, y ha permitido construir una variante de este receptor que inhibe exclusivamente el TNF.

Aplicación en el tratamiento de enfermedades autoinmunes

“Esta variante del receptor humano de TNF mantiene la capacidad de bloquear la respuesta inflamatoria pero ha perdido la unión a la linfotóxina y por tanto se espera que tenga menores efectos secundarios en los pacientes que reciben este tratamiento”, añade Alcamí.

El CSIC ha presentado una patente que permitirá desarrollar esta variante del receptor humano de TNF para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes, como la artritis reumatoide. Estudios clínicos en un futuro permitirán determinar las ventajas de utilizar esta variante en el tratamiento de enfermedades humanas.

“Este estudio demuestra una vez más que el mejor entendimiento de los mecanismos de evasión del sistema inmune por virus muy virulentos en el hombre, como el virus de la viruela, nos puede ayudar a diseñar nuevos medicamentos anti-inflamatorios para mejorar el tratamiento de enfermedades causadas por una desregulación de nuestro sistema inmune”, concluye el investigador del CSIC.

Sergio M. Pontejo, Carolina Sanchez, Begoña Ruiz-Argüello y Antonio Alcamí. **Insights into ligand binding by a viral tumor necrosis factor (TNF) decoy receptor yield a selective soluble human type 2 TNF receptor.** *J Biol Chem.* 2019 DOI: 10.1074/jbc.RA118.005828