

23 DE OCTUBRE DE 09

Virus de la fiebre del dengue privado de alimentos claves para su construcción

Nueva investigación muestra que el reducir la cantidad de partículas grasas de las células podría ser una forma eficaz de evitar que el virus de la fiebre del dengue se replique y disemine.

La becaria internacional de investigación del Instituto Médico Howard Hughes, Andrea V. Gamarnik, y sus colegas han demostrado que el virus del dengue secuestra gotitas grasas que se encuentran en el interior de las células y utiliza esos minúsculos glóbulos grasos para construir nuevas partículas infecciosas del virus. Los científicos han podido enlentecer el ensamblaje del virus del dengue en una placa de Petri usando drogas experimentales para la obesidad que reducen las gotitas de grasas de las células. La metodología evita que el virus tenga acceso a ladrillos de construcción claves, lo que es una estrategia que esperan resulte ser útil para combatir la debilitante y a veces mortal enfermedad.

No existen drogas o vacunas para tratar la fiebre del dengue, que se disemina mediante mosquitos infectados y es endémica en muchas regiones tropicales. Entre los síntomas se encuentran fiebre alta y dolor de cabeza, dolores articulares, musculares y oculares, y sangrado moderado de la nariz y encías. Una forma más severa de la enfermedad, la fiebre hemorrágica del dengue, incluye un sangrado severo que puede llevar a la muerte. Según la Organización Mundial de la Salud, la fiebre del dengue infecta a 50 millones de personas en todo el mundo y mata a 25.000 personas por año.

“Hoy en día el virus del dengue es considerado la enfermedad viral más importante que es transmitida por mosquitos, debido al alto número de casos”, dice Gamarnik, quien es viróloga en la Fundación Instituto Leloir en Buenos Aires, Argentina. Su trabajo sobre el virus del dengue fue publicado el 23 de octubre de 2009, en la revista *PLoS Pathogens*.

"El virus del dengue es considerado la enfermedad viral más importante que es transmitida por mosquitos, debido al alto número de casos."

- **Andrea V. Gamarnik**

Hace dos años, Gamarnik y sus colegas descubrieron cómo el virus del dengue repliega su código genético, que se hace a partir de ARN. Pero para diseminarse más allá de la célula infectada al resto del huésped, el virus necesita crear una capa externa, llamada cápside. La cápside está compuesta por muchos pedazos entrelazados que se llaman proteínas de la cápside, que recubren y protegen el ARN viral.

En los nuevos estudios, Gamarnik y sus colegas utilizaron marcadores fluorescentes para iluminar las proteínas de la cápside y observarlas a medida que el virus infectaba células de humanos y de mosquito. A medida que el virus comenzaba a replicarse, producía muchas copias de las proteínas de la cápside. Los investigadores vieron que estas proteínas se acumulaban en anillos dentro del citoplasma de las células. Investigación adicional demostró que las proteínas de la cápside se aferraban a gotitas de lípidos, que son bolsas llenas de grasa que cumplen una función clave en metabolismo de lípidos. En los últimos años, otros investigadores han encontrado que las gotitas de lípidos atraen al virus de la hepatitis C y a otros patógenos.

Los científicos entonces se propusieron identificar la parte de la cápside del virus del dengue que se enganchaba a las gotitas de lípidos alterando sistemáticamente la secuencia de los aminoácidos que forman la proteína de la cápside. Eso los llevó a una pequeña sección en el medio de la molécula que es vital para engancharse a las gotitas de lípidos. Cuando los científicos alteraron esta sección de la cápside, las proteínas de la cápside no se agruparon más alrededor de las gotitas de lípidos. Como resultado de esta alteración, el índice de replicación del virus del dengue se vino abajo.

“Cuando modificamos la proteína de la cápside, no se dirigió hacia las gotitas de lípidos y la célula no produjo ninguna partícula viral”, dice Gamarnik. “Así que concluimos que el virus necesita las gotitas de lípidos para replicarse y formar nuevas partículas”.

Los experimentos sugirieron que las gotitas de lípidos podrían ser esenciales para la replicación viral, así que Gamarnik razonó que reduciendo las pequeñas cápsulas grasas de las células se podría obstaculizar la actividad viral. Y el hacer eso resultó ser fácil: hay drogas experimentales contra la obesidad que reducen el número de gotitas de lípidos que producen las células. Cuando se rosearon los cultivos de células con algunas de estas drogas —llamadas inhibidores de la síntesis de ácidos grasos—, las gotitas de

lípidos se secaron y la producción de partículas virales se redujo cien veces. “Esto es una nueva idea, una nueva estrategia”, dice la investigadora.

Gamarnik espera que esta estrategia de posible tratamiento pruebe ser beneficiosa en la lucha contra el virus del dengue así como contra muchos de sus primos cercanos pertenecientes a la familia flavivirus. El virus de la fiebre amarilla, el virus del oeste del Nilo y docenas de virus relacionados causan millones de casos de enfermedades humanas cada año, pero no existen vacunas o drogas antivirales para controlar la mayor parte de las infecciones.

Su equipo ahora está intentando diseccionar la relación exacta entre la proteína de la cápside del virus del dengue y las gotitas de lípidos, esperando encontrar otros puntos débiles en el ciclo de vida viral. “Sabemos muy poco sobre la biología y la patogenia del virus. Así que es muy importante entender cómo se replica el virus para diseñar estrategias antivirales eficaces”, dice Gamarnik.