

Búsqueda de fármacos antivirales por imagenología de células vivas

Juan C. Gallego-Gómez

*Viral Vector Core and Gene Therapy. Grupo de Neurociencias de Antioquia.
Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.*

Conferencia Magistral

Existen varios métodos sensibles y específicos para examinar candidatos antivirales in vitro, pero no siempre aportan datos sobre la arquitectura y funcionamiento celular adecuado. Por ello, es una alternativa la imagenología celular o el uso de sistemas/tecnologías para visualizar poblaciones de células, células individuales o estructuras subcelulares, combinado con las herramientas del análisis de imágenes cuyos datos cuantitativos, son la clave para probar la hipótesis mecanicista de procesos moleculares y celulares. Las células tienen una organización espacio-temporal muy compleja, requerida para ejecutar diversas funciones (detección, procesamiento y propagación de señales, movimientos, absorción de nutrientes y metabolitos, etc.). El éxito en todas esas complejas funciones, depende de la transferencia de información altamente dinámica, entre distintas regiones y compartimentos intracelulares. Pero todos esos eventos y compartimentos en células vivas eran totalmente invisibles, hasta el desarrollo de sensores/sondas fluorescentes, conjuntamente con las técnicas de imagenología de células vivas (**LCI**, *Live Cell Imaging*), que hace ahora posible complementar la investigación sobre la propagación de señales, en las células vivas con altas resoluciones espaciales y temporales. Se mostraron los resultados experimentales de Martínez-Gutiérrez et al., en el 2010, en donde se muestra que el bloqueo de un enclave molecular, con diversas funciones y actores celulares puede tener actividad antiviral específica, independientemente de otros blancos secundarios. Es el caso del bloqueo de la enzima HMG-CoA reductasa (Hidroximetil-glutaril coenzima A), implicada en la vía biosintética del mevalonato para la producción de colesterol, geranylgeraniol, farnesol, escualeno y dolicol, y que además, inhibe el ensamblaje del virus dengue (**DENV**), aun cuando su acción es pleiotrópica, porque participa en una serie de diversos procesos celulares. La bondad de las estatinas —drogas que bloquean la enzima HMG-CoA reductasa— como antivirales se ha evidenciado en recientes años, existiendo ya, ensayos clínicos con pacientes infectados con HIV, HCV y otros virus de alta prevalencia y patogenicidad. Nuestra estrategia para la búsqueda de fármacos anti-DENV, entre otras, es usar RNA interferente (**RNAi**), para identificar blancos celulares y moleculares eucariotas, esenciales en el ciclo replicativo del virus. Seleccionaremos tres genes para silenciar por RNAi: c-ABL (*Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1*), CDK5 (*quinasa dependiente de ciclina 5*) y BACE1 (*beta-secretasa 1*), que al estar implicados en varias funciones celulares (supervivencia, autofagia, metabolismo de lípidos, reorganización del citoesqueleto y tráfico de vesículas) podrán ser rastreados por LCI; ya que tales mecanismos celulares son usados por el DENV.

Agradecimientos a Colciencias por los proyectos financiados (11150418079, 111540820511, 111545921525, 111554531592 y 111554531621).