

Virus dengue y biología celular en la búsqueda de esperanzas terapéuticas

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

Estudios evolutivos de otros grupos y nuestros, han revelado una diversidad genética del virus dengue (DENV) en aumento, lo que unido al hecho de que cepas naturales difieren entre sí en virulencia, por lo cual estaremos expuestos a virus con un rango expandido de propiedades patogénicas. Diversificación de genotipos y re-introducciones desde el continente asiático, han producido un complicado panorama evolutivo, en donde tenemos co-circulación de algunos genotipos distintos del mismo serotipo, orígenes polifiléticos de genotipos, y al final, una diversificación que hace cada día más difícil, enfrentarnos con vacunas que cubran ese amplio repertorio de variantes. Igualmente las drogas antivirales, que van dirigidas a genes o proteínas específicas virales, tampoco parecen ofrecer una buena alternativa por la alta tasa de mutación de los virus RNA, puesto que frecuentemente se seleccionan mutantes virales con resistencia a los fármacos. Resulta atractivo entonces buscar en las células hospederas, blancos celulares y moleculares modulables por fármacos, agentes o principios activos. Los genes celulares eucariotas al ser replicados por DNA polimerasas, no tienen las mismas tasas de mutación que los virus RNA. Recientemente, hemos encontrado que el citoesqueleto coordinadamente con sus efectores e interruptores moleculares (ROCK y Rho GTPasas) corriente arriba, y con cascadas de señalización de quinasas (PI3K y AKT), son todos actores funcionales en el ensamblaje del DENV. Hemos encontrado que bloqueando la isoprenilación de Rho GTPasas, usando lovastatina que inhibe la enzima HMG-CoA reductasa, en la biosíntesis del mevalonato, se produce alteración en el ensamblaje del DENV. Esta nueva aproximación (biología celular de la infección viral), considera a la célula como la unidad estructural y funcional de la infección, buscando por ello en tal correlato las explicaciones en la íntima relación virus-célula hospedera. Existen creencias científicas relacionadas con la especificidad de los blancos celulares/moleculares, que es importante ir erradicando porque nacen de la comunidad científica básica, quienes no están en la cotidianidad de los estudios de farmacocinética, especificidad tisular y mecanismos de acción de medicamentos. Nos referimos a la preocupación altamente difundida entre científicos básicos, que el bloqueo de quinasas o enzimas celulares con acciones maestras, las cuales tienen diversos blancos corriente abajo, tendrán efectos colaterales supuestamente por la multiplicidad de procesos implicados. Si ello fuera así el bloqueo producido por el tadalafil —enzima que está en casi todo el endotelio de la microvasculatura humana—, no presentaría un efecto tan específico en los cuerpos cavernos relacionados con la disfunción eréctil.

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