

07 DE MARZO DE 10

Nueva forma de desarmar un mortal virus de fiebre hemorrágica sudamericana

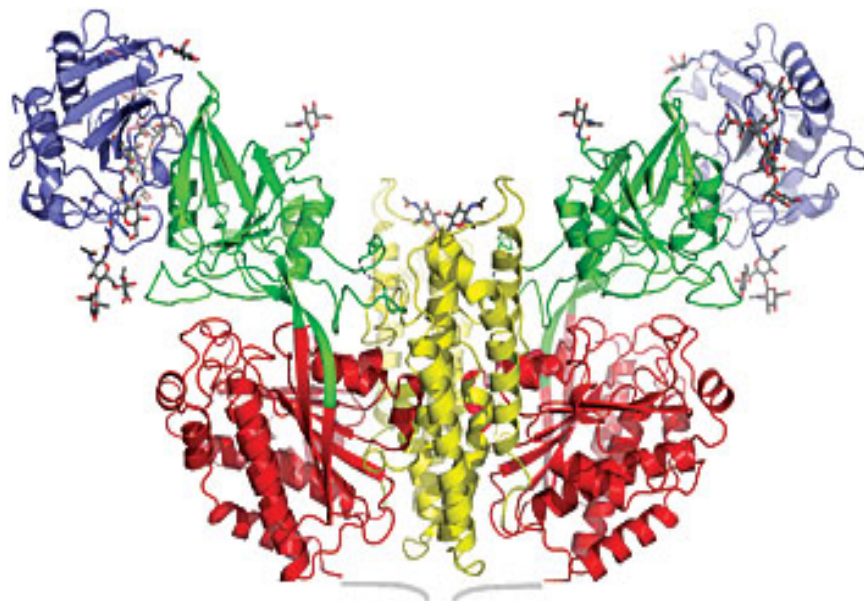


Image Title: Varios virus que se encuentran en Sudamérica pueden causar fiebres hemorrágicas cuando se transmiten de pequeños roedores a seres humanos. Estos virus, entre los que se encuentra el virus del Machupo, se unen a las células tomándose del receptor de transferrina, que es una proteína que regula la ingesta celular de hierro. El receptor de transferrina es una molécula con forma de mariposa que consiste en tres partes, entre las que se encuentran el dominio apical que se muestra en verde. Se desconoce la función normal del dominio apical, pero el nuevo estudio de Harrison y Abraham muestra que una proteína de superficie del virus del Machupo, que se muestra en azul, se adhiere al extremo del dominio apical. - Jonathan Abraham y Stephen C. Harrison

Las fiebres hemorrágicas del Nuevo Mundo son enfermedades infecciosas emergentes que se encuentran en Sudamérica y que pueden causar síntomas terribles, similares a los del Ébola. Los tratamientos actuales son costosos y sólo parcialmente eficaces.

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) han descubierto exactamente una forma en la que un nuevo tipo de virus de fiebre hemorrágica del Nuevo Mundo se adhiere e infecta a las células humanas, lo que ofrece una pista muy necesaria para lograr nuevos tratamientos.

“Las fiebres hemorrágicas del Nuevo Mundo son repugnantes, severas y a menudo enfermedades fatales”, dice Stephen C. Harrison, investigador del HHMI en la Facultad de Medicina de Harvard y autor principal del informe, publicado el 7 de marzo de 2010, en *Nature Structural & Molecular Biology*. “Hay una gran necesidad de nuevos tratamientos”.

Los arenavirus, que son agentes infecciosos que causan las fiebres hemorrágicas del Nuevo Mundo, circulan naturalmente en roedores y pueden infectar a las personas que se encuentran en contacto cercano con los animales. Los síntomas incluyen inflamación y hemorragias severas de boca, nariz, ojos y otros orificios. La mayoría de los brotes ocurren en regiones rurales de Bolivia, Venezuela, Argentina y Brasil. “Los brotes de fiebres hemorrágicas del Nuevo Mundo tienden a ser breves y brutales, con índices de mortalidad del 20 al 30 por ciento”, dice Jonathan Abraham, estudiante de medicina y doctorado de la Universidad de Harvard y primer autor del artículo. “Estos virus todavía no representan un gran problema de salud pública, pero se podría decir que las fiebres hemorrágicas del Nuevo Mundo son amenazantes enfermedades emergentes”.

"Estos virus todavía no representan un gran problema de salud pública, pero se podría decir que las fiebres hemorrágicas del Nuevo Mundo son amenazantes enfermedades emergentes."

- Jonathan Abraham

Se ha sabido de la existencia de estos virus desde los años 60, pero sólo recientemente se ha estudiado la base molecular de la enfermedad que causan, dice Abraham, cuyos estudios de postgrado son financiados por el HHMI con una Beca Gilliam para Estudios Avanzados. El programa de Becas Gilliam apoya actualmente la educación doctoral de 30 estudiantes excepcionales con orígenes desfavorecidos.

En 2007, Abraham trabajaba con el virólogo Hyeryun Choe del Hospital de Niños de Boston cuando fue primer coautor de un informe publicado en *Nature* que identificaba el receptor de superficie de la célula humana que el virus del Machupo, un arenavirus, toma para acceder a la célula humana que infecta. El receptor, llamado receptor de transferrina 1, ofrece un mango para que el virus del Machupo invada las células del cuerpo. Casi todas las células humanas tienen el receptor de transferrina, que transporta el hierro a las células.

Abraham llevó el proyecto a Harrison, quien había sido mentor del joven científico en 2004 como parte del Programa de Oportunidades Excepcionales en Investigación del HHMI (EXROP, por sus siglas en inglés), que coloca a estudiantes universitarios de orígenes desfavorecidos en laboratorios de investigadores del HHMI y de profesores del HHMI. Su encuentro fue fortuito. En el laboratorio de Choe, Abraham había desarrollado métodos para producir la proteína de superficie del virus del Machupo, que se liga al receptor de transferrina humano. Por su parte, Harrison tenía reservas del receptor de transferrina purificado porque antes había trabajado para lograr la imagen de la molécula y comprendía su estructura molecular.

Ambos prepararon la proteína de superficie de Machupo unida al receptor de transferrina y después se dispusieron a crear una imagen que mostrara la forma en la que las dos moléculas se conectan. Utilizaron cristalografía de rayos X, técnica en la cual se bombardean los cristales de una proteína con haces de rayos X. A medida que los rayos X cruzan y rebotan de átomos del cristal, producen un patrón de difracción, el cual se puede entonces analizar para determinar la forma tridimensional de la proteína. Después de viajar para recolectar datos obtenidos en el poderoso haz de rayos X del Laboratorio Nacional Argonne, en Illinois, Abraham y Harrison pudieron examinar la estructura atómica de la proteína de superficie de Machupo unida al receptor de transferrina.

Las imágenes muestran que la proteína de superficie de Machupo se une al receptor de transferrina de una forma sorprendente –utilizando un lazo llamado dominio apical–. La función biológica de este lazo en seres humanos es desconocida, dice Harrison. Otros segmentos del receptor se unen a la transferrina en presencia de hierro, pero el dominio apical no parece estar involucrado en ese proceso. “No conocemos la función normal del dominio apical. Obviamente no evolucionó para darle al virus del Machupo la forma de infectar a seres humanos, sino que el virus evolucionó para unirse a él”, dice.

Como el dominio apical no está involucrado en la tarea crítica de transportar el hierro hacia las células, Harrison dice que presenta un atractivo blanco de ataque para drogas. En teoría, un anticuerpo diseñado para unirse al dominio apical evitaría que el virus del Machupo se una a las células, bloqueando la infección. Una posible estrategia de tratamiento entonces sería inyectarle a los pacientes tal anticuerpo durante los primeros estadios de infección, lo que podría retardar la infección lo suficiente como para que los pacientes se recuperen.

Harrison dice que el descubrimiento también podría ayudar a los virólogos a predecir cuáles de los 22 arnavirus conocidos podrían ser capaces de infectar a seres humanos. Ahora, sólo se sabe de cinco que infectan a seres humanos –y los cinco se unen al receptor de transferrina humano–. Se supone que los otros 17 virus producen proteínas de superficie que no pueden unirse al receptor de transferrina humano, dice Harrison.

La idea de encontrar un tratamiento para estas fiebres hemorrágicas del Nuevo Mundo le toca el corazón a Abraham. Su familia lo saluda desde Haití, donde hay un “enorme problema de enfermedades infecciosas. Quisiera dedicar mi carrera a estudiar patógenos de partes olvidadas del mundo”, dice.