Diafonía entre estrés oxidativo y NF-κB en células infectadas con virus

María C. Ríos de Molina[1,2] y Susana E. Mersich[2]

1 Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires

2 Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN), CONICET-Universidad de Buenos Aires

susanm@qb.fcen.uba.ar

Recibido: 18/08/2023 - Aceptado: 22/08/2023

Versión para imprimir

Resumen

El objetivo de esta revisión ha sido actualizar la información existente sobre la diafonía existente entre estrés oxidativo y NF-κB en células infectadas con virus y, por otra parte, relacionar las especies reactivas de oxigeno con distintas vías celulares y moléculas que se consideran claves en el proceso de señalización. Entre los avances más recientes, se discuten algunas relaciones con el cáncer y patologías de origen viral, que son de interés en la comunidad: gripe, COVID 19 y virus Junín, como así también los efectos relacionados a actividades físicas. También se mencionan las enzimas de mayor importancia y los componentes celulares implicados en determinados procesos patológicos. Dentro de los más recientes se incluyen los procesos relacionados a las actividades del signalosoma y del inflamosoma y se presentan algunos blancos terapéuticos nuevos de futuro promisorio.

Palabras clave: estrés oxidativo, NF-κ B, virus

Crosstalk between oxidative stress and NF-κB in virus-infected cells

Summary

The objective of this review has been to update the existing information on the crosstalk between oxidative stress and NF-kB in virus-infected cells and, on the other hand, to relate reactive oxygen species with different cellular pathways and molecules that are considered key in the signaling process. Among the most recent advances, some relationships with cancer and pathologies of viral origin such as Influenza, COVID 19 and Junín virus which are of interest in our community, are mentioned. Also the effects related to physical activities, the most important enzymes and cellular components involved in certain pathological processes are discussed. Within the most advances recent processes related to signalosome and inflammasome activities are included. Likewise, some new therapeutic targets with a promising future are presented.

Keywords: Oxidative stress, NF-k B, virus

Los virus son parásitos intracelulares obligados, que usando la maquinaria de la célula hospedera se replican, produciendo nuevas partículas virales [1-3]. Una infección viral puede conducir a una enfermedad inflamatoria aguda con morbilidad y mortalidad significativas [2-5]. Cuando una célula es infectada por un virus, se inician diversas vías de señalización celular, activando una respuesta antiviral y, a su vez, los virus usan esas vías de señalización para su propia replicación. La señalización celular es parte de un complejo sistema de comunicación a través del cual las células interactúan con células vecinas y con el entorno extracelular [4, 5]. Existen receptores glicoproteicos en la membrana plasmática

que responden a los cambios en su entorno inmediato, de manera que cuando una molécula de señalización se une al receptor, se inicia una cadena de eventos intracelulares denominada transducción de señales, que son en su mayoría de naturaleza química [5, 6]. También pueden activarse a través de los mensajeros generados dentro de la célula después de una agresión. En este aspecto, se ha demostrado que el Estrés Oxidativo (EO) puede causar este tipo de respuestas, provocando fosforilación de los receptores y activando el camino de transducción de señales [6-10], pero, a diferencia de la activación del factor de transcripción NF-κB inducida por IL1 (interleucina 1) o LPS (lipopolisacáridos), la activación bajo condiciones de EO se lleva a cabo sin degradación del inhibidor IκBα [5, 11]. La transducción de señales es parte de un sistema de señales que se trasmite a través de interacciones proteína-proteína o bien a través de elementos difusibles, denominados segundos mensajeros, que inician la respuesta a esa señal, algunas pasan al medio generando señales intracelulares o conversaciones cruzadas entre distintas vías de señalización. Por otra parte, se sabe que NF-κB es un factor de transcripción sensible al EO, que participa en el control de la expresión génica [6, 11]. Particularmente, al estudiar los efectos de la infección con el arenavirus Pichindé se encontró la activación de NF-kB, la inducción de diversos efectores y de citrinas inflamatorias. [12]

En el siglo XXI, aumentaron las investigaciones sobre la participación del EO tanto en las infecciones virales animales o humanas [1, 12, 13], como en el sistema de transducción de señales. El EO es un estado de la célula en el que se encuentra alterada la homeostasis de óxido-reducción intracelular, provocada por una excesiva producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y/o por deficiencia de antioxidantes, lo que conduce a daño celular [9, 10]. Análogamente, se denomina “estrés nitrosativo” al estado caracterizado por una excesiva formación del radical óxido nítrico (NO.) y de las especies reactivas del Nitrógeno (ERN) derivadas del mismo [10]. La NO sintasa es la enzima que cataliza la conversión de L-arginina a L-citrulina produciendo lateralmente óxido nítrico. El NO puede conjugarse con un tiol de una cisteína (nitrosilación) y participar en mecanismos de transnitrosilación. La S-nitrosilación es una vía de señalización involucrada en regulación metabólica; bajo condiciones de EO forma peroxinitrito e induce la nitración de tirosina. El tripéptido glutation (GSH, glutamil-cisteinil-glicina) reacciona con la proteína S-nitrosilada y forma S- nitrosoglutatión (GSNO) o puede revertir la reacción.

Las especies reactivas producen daño celular y, dependiendo de su concentración, generan EO y oxidan proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. El equilibrio entre las formas oxidadas y reducidas de los compuestos intracelulares determina el estado redox de la célula. El GSH actúa como un regulador de la homeostasis redox. Se encuentra en alta concentración intracelular (5-10 mM) y su forma oxidada (GSSG) es sólo un 1-4 % del total respecto de la forma reducida (GSH). Cuando aumenta la forma oxidada se afecta el estado *redox* celular, ya que participa en muchos equilibrios acoplados. En las células, la mayor fuente de ERO se encuentra en la mitocondria, dado que en ella funciona la cadena respiratoria y puede haber pérdida de los electrones que se transfieren entre los complejos I y III, los cuales al reaccionar con el O_2 producen ERO (10). La acumulación de ERO y la oxidación celular dependen también de enzimas antioxidantes, tales como la superóxido dismutasa (SOD), las catalasas y peroxirredoxinas y de los sistemas tiorredoxina y glutatión reductasa que regulan los niveles de ERO [6, 10]. Estos sistemas reparan el daño oxidativo y también contribuyen a la respuesta general de la célula a las ERO, al actuar como sensores oxidativos en las vías de transducción de señales que las producen, actuando en sus vías de señalización y en procesos metabólicos. Así, la NADPH oxidasa fagocítica, NOX2, usa NADPH para reducir al O_2 y generar superóxido (O-.), que es usado como defensa contra patógenos infecciosos, convirtiéndose en HOCl (ácido hipocloroso, potente microbicida) en el fagosoma, por acción de la SOD y la mieloperoxidasa. Las lipooxigenasas y ciclooxigenasas, al funcionar en procesos anabólicos o catabólicos también producen ERO. Estos y los radicales libres están involucrados en la etiología y en la fisiopatología de muchas enfermedades. Así Calderón y col. [11], estudiando la relación existente entre ateroesclerosis, EO y actividad física, pudieron comprobar que si bien una actividad física apropiada reduce la ateroesclerosis y el riesgo cardiovascular, también aumenta el nivel de ERO, con el consiguiente riesgo de daño oxidativo. Los resultados finales de la actividad física pueden ejercer un papel cardioprotector, aumentando la actividad SOD del endotelio aórtico, las

defensas antioxidantes de la pared endotelial y la expresión de iNOS. Los resultados experimentales, obtenidos en cerdos, hacen suponer que el efecto total dependerá del tiempo de ejercitación y del tiempo transcurrido desde el inicio del ensayo [11].

Morgan y Liu [6] han realizado una revisión muy completa sobre la diafonía ERO y NF-κB (*crosstalk* en inglés). Las proteínas NF-κB son una familia de factores de transcripción de gran importancia en la inflamación y la inmunidad [6, 14,15] y regulan la expresión de cientos de genes que están implicados en el crecimiento, la diferenciación, el desarrollo y la apoptosis celular y en muchas condiciones patológicas. Se han descrito dos vías de señalización principales que conducen a la activación de NF-κB, denominadas vías canónicas o clásicas y no canónicas o alternativas [6, 13-15]. La vía canónica se activa por la estimulación de receptores proinflamatorios como la superfamilia de receptores del Factor de necrosis tumoral (TNF), la familia de receptores Toll-Like (TLR) y por receptores de citocinas para las interleucinas o por agentes genotóxicos. Luego, los dímeros de NF-κB, se mueven entre el citosol y el núcleo donde inducen la expresión génica. El EO induce la liberación del citocromo c de las mitocondrias y la activación de caspasas y quinasas, incluidas la quinasa 1, reguladora de la señal de apoptosis (ASK1), la c-Jun quinasa N-terminal (JunN) y la proteína quinasa activada por mitógeno p38 [4, 15]. La tiorredoxina (Trx) inhibe la señalización de la apoptosis no solo al eliminar las ERO, en cooperación con el sistema GSH, sino también al inhibir la actividad de ASK1 y p38.

Un alto grado de complejidad caracteriza las interacciones de ERO con las vías de NF-κB debido a la capacidad de las mismas para actuar de diversas maneras y en diferentes lugares simultáneamente. Por otra parte, muchos efectos e interacciones de ERO parecen ser específicos del tipo celular. Una dificultad para definir las contribuciones de ERO a la señalización es que a menudo pueden funcionar en múltiples lugares (es decir, aguas arriba o aguas abajo) dentro de una ruta determinada y, a veces, de manera opuesta (es decir, inhibidora o estimuladora). La notable capacidad de NF- κB para alterar la biología de una célula resulta de cientos de genes diana que activa o reprime. Además, cada componente se necesita en una concentración y tiempo característico después del desafío inflamatorio.

Otras fuentes celulares de ERO son los procesos biológicos que generan dichas especies como subproducto de los mecanismos de defensa celular. Las ERO modulan la respuesta de NF-κB y los genes diana de NF-κB atenúan a las ERO para promover la supervivencia. Una de las principales vías de señalización que se cruzan con NF-κB con respecto a las ERO y la muerte celular es la diafonía [6]. Este proceso ocurre cuando parte de las señales presentes en una célula que perturba, aparecen en otra que se considerará perturbada. Se sabe que la diafonía de NF-κB a JNK previene la activación sostenida de JNK y, por lo tanto, previene la muerte celular. La actividad de NF-κB influye en los niveles de ERO a través de una mayor expresión de proteínas antioxidantes. La SOD2 es una enzima mitocondrial que protege a las células del EO al convertir O_2– en H_2O_2. La enzima Cu/Zn-SOD o SOD1 ha demostrado ser un blanco de NF-κB, al igual que la cadena pesada de ferritina (FHC), la cual protege a la célula del daño oxidativo al prevenir la generación del radical .OH (uno de los más potentes oxidantes), que se produciría como producto de la reacción del Fe^{++} con H_2O_2 (reacción de Fenton), en ausencia de ferritina. Se ha informado que las tiorredoxina 1 y 2 (Trx1 y Trx2), están reguladas por NF-κB [6]. Estas enzimas protegen del EO por medio de cisteínas que reaccionan con las ERO y tienen capacidad de reducir proteínas oxidadas. También sirven como donantes de H^+ para reductasas dependientes de Trx. La Trx1 se expresa en el citoplasma y en el núcleo y la Trx2 en las mitocondrias y es indispensable para la supervivencia celular.

Otros blancos de las ERO son: 1) la glutatión S-transferasa (GST), regulada por EO a través de NF-κB, es una enzima de fase II de detoxificación, que cataliza la reacción del GSH con compuestos electrofílicos tóxicos, lo que los hace hidrofílicos y son excretados; 2) las metalotioneínas, proteínas de bajo peso molecular ricas en cisteína, que se unen a diferentes metales, por ejemplo la metalotioneína-3 en queratinocitos y fibroblastos; sus residuos cisteína también pueden eliminar los radicales .O_2–. y .OH; 3) La enzima NADH deshidrogenasa es un blanco de NF-κB que se activa en respuesta al agente de

entrecruzamiento del ADN mitomicina C; esta proteína de unión a FAD es una reductasa de 2 e- citoplásmica que reduce las quinonas a hidroquinonas impidiendo la reducción de 1 e- de las quinonas que producen especies radicalarias; 4) La enzima HO-1 es una hemooxigenasa que está regulada por NF-κB y otros factores de transcripción en respuesta al EO y la hipoxia; cataliza la degradación del hemo dando CO y biliverdina, que posteriormente se reduce a bilirrubina por la biliverdina reductasa; dado que la bilirrubina es un potente antioxidante, se considera que HO-1 protege contra el EO. 5) La glutatión peroxidasa-1 (Gpx1) es una enzima citosólica que cataliza la conversión de H_2O_2 a H_2O, utilizando GSH como sustrato; también reduce peróxidos lipídicos y al peroxinitrito; en las células de los músculos esqueléticos; la actividad Gpx aumenta por NF-κB en respuesta al EO; 6) La xantina oxidasa/ deshidrogenasa (XOR o xantina oxidorreductasa) es una enzima que existe en dos formas interconvertibles, que catalizan reacciones de reducción u oxidación y está regulada por NF-κB; cataliza la conversión de xantina a urato, con NAD+ y agua como cofactores. 7) Tanto la sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS o NOS2) como la neuronal (nNOS o NOS1) están reguladas por NF-κB; el NO puede oxidarse a peroxinitrito, agente oxidante y nitrante que reacciona con el CO_2 para formar nitrosoperoxicarbonato ($ONOOCO_2$-), el cual forma luego radicales de carbonato (CO_2.-) y dióxido de nitrógeno (NO_2). En niveles bajos el CO_2 puede participar en las vías de transducción de señales, nitrando tirosinas; razón por la cual la expresión de NOS puede potenciar el daño de ERO y la señalización. 8) La ciclooxigenasa-2 (COX-2 o prostaglandina G/H sintasa 2) es un blanco de NF-κB involucrado en la inflamación; convierte al ácido araquidónico en prostaglandina H2 (PGH2), por un mecanismo de radicales libres que implica un radical tirosilo proteico y genera O_2-.. 9) Las enzimas citocromo p450, son enzimas de fase I en la desintoxicación de xenobióticos y producen ERO cuando están desacopladas; algunas tienen elementos promotores de NF-κB; tanto Cyp2E1 como Cyp2C11 están regulados negativamente por citocinas proinflamatorias, lo que sugiere una regulación negativa por parte de NF-κB, mientras que Cyp7b está regulado positivamente.

Las ERO a menudo estimulan la vía de NF-κB en el citoplasma, pero inhiben su actividad en el núcleo. Si bien la sobre expresión de la proteína antioxidante Trx1 disminuye la activación de NF-κB al inhibir la degradación de IκB, también se ha demostrado que la translocación de Trx1 al núcleo durante la estimulación con TNF sirve para mejorar la unión al ADN de NF-κB. Las ERO afectan la señalización especialmente al reaccionar con cisteína en los sitios catalíticos de una enzima, donde la cisteína tiene un pKa bajo y existe en forma de tiolato; por eso las tirosín fosfatasas se inactivan por las ERO que oxidan la cisteína catalítica. El producto de dicha oxidación es el ácido sulfénico, que pasa luego a sulfínico; ambos pasos son reversibles, no así la posterior oxidación a ácido sulfónico. El ácido sulfénico suele ser inestable y puede reaccionar con el GSH celular para formar un enlace disulfuro dando una proteína S-glutationilada; luego la glutarredoxina en el citoplasma la puede reducir a su estado normal. Si otra cisteína, en lugar de GSH, está muy cerca de una cisteína recientemente oxidada en forma de ácido sulfénico, se puede formar un enlace disulfuro intramolecular, provocando un cambio en la conformación de la proteína y previniendo o activando sus efectos. La oxidación directa de NF-κB por ERO inhibe su capacidad de unión al ADN, pero también puede ser S-nitrosilada por NO en la misma cisteína que la activó, actuando así como un circuito de retroalimentación negativa. El H_2O_2 regula la activación de NF-κB, y lo hace en parte a través de la fosforilación alternativa de IκBα. Si bien el IκBα generalmente se fosforila en las serinas 32 y 36, lo que conduce a su ubiquitinación y degradación, el H_2O_2 afecta la fosforilación de IκBα en residuos de tirosina y el IκBα puede degradarse o no como parte del proceso.

El H_2O_2, puede activar las IKK en algunos tipos celulares y se ha encontrado que potencia la dimerización de IKKγ/ NEMO, por formación de enlaces disulfuro entre cisteínas, implicando así a NEMO (modulador esencial de NF-κB también llamado IKKγ/Fip-3/IKKAP) en la regulación positiva de las ERO, aunque otras subunidades IKK estén inhibidas [10]. NEMO es una subunidad no catalítica que une a IKKα e IKKβ en un holocomplejo regulador y es necesaria para las reacciones de ubiquitinación que generan la oligomerización y señalización de proteínas. Akt tiene un dominio de quinasa que está

sujeto a eventos de oxidación, que inactivan la actividad de la quinasa al formar un enlace disulfuro entre cisteínas, así las ERO podrían prevenir la activación de IKK inhibiendo Akt. Pero Akt también está regulada por PTEN (inhibidor de la activación de Akt), que tiene una cisteína catalítica oxidable por ERO, inactivando así su actividad de fosfatasa, o sea que Akt puede ser regulada tanto positiva como negativamente por ERO. En resumen, las ERO interactúan con las vías de señalización de NF-κB de muchas maneras y la transcripción de genes dependientes de NF-κB influye en los niveles de ERO en la célula. A su vez la activación de NF-κB está regulada por ERO, que puede activarla o inhibirla.

Zhang y col [15], publicaron el trabajo "*30 years of NF-kB: a blossoming of relevance to human pathobiology*" donde cuentan que 35 años antes ya habían descubierto NF-κB. Lo caracterizaron como un factor de transcripción rápidamente inducible, que a su vez induce genes en diversas respuestas celulares, particularmente en el sistema inmune. Describen las rutas regulatorias que involucran NF-κB y su relación con enfermedades genéticas humanas. Integrantes del grupo identificaron una proteína que se unía a una secuencia de ADN conservada específica, en núcleos de linfocitos B activados y, según las células usadas y el gen afectado lo llamaron "Unión del factor nuclear cerca del gen de la cadena ligera κ en las células B" (NF-κB). NF-κB se indujo durante la maduración, activación y desarrollo de las células B. Comprobaron que cuando un insulto inflamatorio incide sobre una célula, activa una vía de respuestas ordenadas y, una vez que se logra la resolución del estímulo, la vía se restablece a la latencia. Las células del sistema inmunitario innato se activan a través de NF-κB y una mayor inflamación activará las células B y T del sistema inmunitario. Estos complejos proteicos, que funcionan como heterodímeros y homodímeros, pueden producir hasta 15 elementos que resultan en la activación o represión de cientos de genes diana. Cada componente se necesita en una concentración y tiempo característicos después del desafío inflamatorio.

Las proteín-quinasas activadas por mitógenos (MAPK) trasmiten señales extracelulares al interior celular, donde se activan distintos procesos [16]. Regulan así la proliferación, diferenciación, motilidad y supervivencia celular. Entre las llamadas MAPK convencionales, están las quinasas 1 y 2 reguladas por señales extracelulares (ERK1/2), la quinasa amino-terminal c-Jun (JNK) y p38. Hay MAPK atípicas adicionales que incluyen: ERK3/4, ERK7/8 y la quinasa similar a Nemo (NLK). Las MAPK también regulan a los miembros de la familia Ser/Thr quinasas denominadas proteínas quinasas activadas por MAPK (MAPKAPK), que responden a la estimulación extracelular por fosforilación de un bucle de activación dependiente de MAPK. Hay cinco subfamilias MAPKAPK: la quinasa ribosomal S6 p90 (RSK), la quinasa activada por estrés y mitógeno (MSK), la quinasa que interactúa con MAPK (MNK), la proteína quinasa activada por MAPK 2/3 (MK2/3) y MK5 (también conocida como proteína quinasa activada/regulada por p38 [PRAK]), las cuales regulan al nucleosoma y a la expresión génica, la estabilidad y traducción del ARNm y la proliferación y supervivencia celular.

El pasaje al núcleo es el principal punto de control para que los complejos de transcripción NF-κB preformados se pongan rápidamente en acción, actuando como un interruptor molecular para respuestas a patógenos o estímulos inflamatorios. La holoenzima IKK citosólica clásica, contiene la subunidad reguladora NEMO y dos subunidades de quinasa, IKKα e IKKβ. El receptor de TNF induce a IKK que se incorpora y se produce la ubiquitinación de NEMO y la fosforilación de IKK que inducen su actividad quinasa [5] y determinan si TNFR provoca la inducción y supervivencia de NF-κB o un destino alternativo en el que el reclutamiento de RIP quinasas 1 y 3 (N-glicosidasas interruptoras de la síntesis proteica) provocan la muerte celular.

Echeverri [8], en el 2008, describió en detalle los pasos que llevan a la fosforilación de los inhibidores IKK, liberación del signalosoma citoplásmico y translocacion al núcleo. Una vez allí, el NF-κB aumenta la transcripción de las enzimas antioxidantes como SOD y catalasa, así como el antioxidante no enzimático GSH, realizándose así el control de los niveles intracelulares de ERO. Dado que la sobreactivacion de NF-κB se relaciona con los procesos inflamatorios y el cáncer, la búsqueda de fármacos que actúen sobre las moléculas del signalosoma es clave para el tratamiento de tumores resistentes a radio y quimioterapia. Lingappan [9] publicó una actualización sobre la participación de NF-κB durante procesos

de EO en varias enfermedades humanas. Los procesos de patogénesis dependerían del tipo de célula implicada. La anulación de Nrf2 aumenta la actividad de NF-κB, lo que conduce a una mayor producción de citocinas, mientras que NF-κB modula la transcripción y la actividad de Nrf2. Las células knocked out de Nrf2 muestran una actividad de NF-κB más pronunciada y una función de IKK-β mejorada.

Kumar y col. [4] editaron una revisión sobre el rol de MAPK/MNK1 (protein-kinasa activada por mitógenos/quinasa 1 que interactúa con MAPK). Después de la infección viral, las células inician diversas vías de señalización celular con el fin de establecer un estado antiviral, aunque se ha demostrado que los virus aprovechan las vías de señalización celular para su propia replicación. Algunos de los factores de la célula hospedera pueden ser prescindibles y críticos para la replicación del virus, por esto pueden servir como dianas para el desarrollo de tratamientos antivirales. Se ha demostrado que MNK1 regula la traducción de ARNm dependiente de cap mediada por sitios de entrada ribosómicos internos. Así, las glicoproteínas o receptores de glicolípidos en la membrana plasmática responden a los cambios en el entorno inmediato e inician el evento de transducción. La información en la vía MAPK se transmite al fosforilar residuos de serina y treonina proteicos y las señales extracelulares se convierten en una multitud de respuestas celulares. El módulo MAPK tiene tres proteínas de acción secuencial conservadas evolutivamente: MAPK quinasa quinasa (MAPKKK), MAPK quinasa (MAPKK) y MAPK. Sus blancos aguas abajo incluyen la proteína de andamiaje MAPK y la proteína blanco MAPK (proteína efectora). ERK1 y ERK2 son transductores de señales de proliferación clave y pueden activarse por mitógenos. Las JNK y p38 responden mal a los mitógenos, pero se activan fuertemente bajo estrés celular [17]. Después de la activación, estas proteínas citosólicas permanecen en el citoplasma o pueden trasladarse al núcleo para activar numerosas proteínas y/o factores de transcripción. Estas moléculas reguladoras no solo transmiten información a los efectores blanco, sino que también interactúan con otras vías de señalización paralelas, lo cual lleva a la amplificación de las señales y a la activación de diversas vías. Para manipular las funciones celulares a su favor, los virus interactúan con los miembros de la familia MAPK, tales como ERK, p38 y JNK [19]. Dependiendo de la naturaleza del virus, la señalización de MAPK puede regular positiva o negativamente la replicación viral. Tanto los virus vivos como los inactivados actúan en dicha señalización a un nivel similar. Algunas proteínas secretoras virales también pueden conducir a una activación sostenida de MAPK; así el factor de crecimiento del virus vaccinia (VGF) [polipéptido secretor del virus vaccinia], puede estimular eficazmente ERK1/2.

Karpenko y col. [17] recientemente informaron que, si bien se ha demostrado que diferentes virus causantes de diversas enfermedades inducen EO en las células infectadas y desregulan su capacidad antioxidante, poco se ha estudiado sobre las peroxirredoxinas (Prdx), eficaces secuestradores de peróxidos. Por una parte estudiaron la fosforilación de proteínas en células epiteliales humanas infectadas con JUNV y encontraron que la misma ocurría en aquellas proteínas relacionadas a la entrada y a eventos tempranos de la replicación viral, entre ellas p38, HSP37 y NF-kB. También discuten la participación de las Prdx en diversas infecciones virales a través de la transferencia de señales de ERO sobre proteínas específicas, al promover la oxidación de cisteínas blanco. Las Prdx, que eliminan H_2O_2 y peróxidos orgánicos en varios compartimentos celulares, pueden regularse a través de varios de los factores de transcripción activados. Dada la relación entre EO e infecciones virales, podrían desarrollarse tratamientos para enfermedades virales, teniendo en cuenta el estado redox asociado a las mismas [12, 18].

El inflamasoma es una vía inmunitaria innata que regula dos respuestas protectoras del huésped contra las infecciones: la secreción de las citocinas proinflamatorias IL-1β e IL-18 y la inducción de piroptosis (forma inflamatoria de muerte celular lítica programada) [19]. Los inflamasomas son complejos multiproteicos que contienen receptores de reconocimiento y la proteasa caspasa-1. Se están estudiando los aspectos moleculares involucrados en la activación de diferentes inflamasomas por patógenos y se ha demostrado que la producción de IL-1β e IL-18 y la inducción de piroptosis de la célula infectada protegen contra muchos agentes infecciosos de origen bacteriano. El desafío ahora es determinar qué papel juega cada mecanismo efector del inflamasoma (el EO entre otros) en la patogenia

de enfermedades infecciosas y/o inflamatorias, para avanzar en la búsqueda del bloqueo de las respuestas deletéreas y la potenciación de las protectoras [2]

Algunas de las vías celulares mencionadas, que pueden ser modificadas o reprogramadas después de una infección viral, son un blanco interesante para el desarrollo de medicamentos antivirales de amplio espectro. Según Fitzgerald C [2] podrían usarse moléculas inhibidoras de p38 MAPK o HSP 27, en infecciones con el arenavirus JUNV, que causa la Fiebre Hemorrágica Argentina, una enfermedad aún no erradicada y que ha tenido una mortalidad del 14 % de los infectados en 2022 [20]. En este mismo sentido, las ERO, que actúan en la modulación de NF-kB, son clave para el tratamiento de aquellas enfermedades donde se ha demostrado su contribución a la patogénesis. Así, la replicación viral y la inflamación producida por el virus de la Influenza, son reducidas por un compuesto redox derivado de GSH o de polifenoles. También varios agentes antioxidantes se han usado en infecciones por SARS-CoV-2, dado que la modulación de los pasos sensibles a ERO también regulan la respuesta inmune. [21] En conclusión, estas estrategias basadas en la inhibición de una vía celular pueden resolver el problema de la resistencia antiviral que surge por el uso de drogas cuyos blancos son el genoma o las proteínas virales. Es promisorio que la reducción de ERO, con efectos significativos en varios estadios de la replicación, sea un nuevo recurso en el control y tratamiento de una infección viral.

Referencias:

1. **Riva DA, Ríos de Molina MC, Rocchetta I, Gerhardt E, Coulombié FC, Mersich SE** (2006) Oxidative stress in Vero cells infected with vesicular stomatitis virus. *Intervirology* 49: 294-298.

2. **Fitzpatrick CJ, Mudhasani RR, Altamura LA, Campbell CE, Tran JP, Beitzel BF, Narayanan A, de la Fuente CL, Kehn-Hall K, Smith JM, Schmaljohn CS, Garrison AR**. (2022) Junin virus activates p38 MAPK and HSP27 upon entry. *Front Cell Infect Microbiol*. 12: 798978.

3. **Hickerson, BT, Sefing EJ, Bailey KW, Van Wettere AJ, Penichet ML, Gowen BB**. (2020) Type I interferon underlies severe disease associated with Junín virus infection in mice. *eLife* 9:e55352

4. **Kumar R, Khandelwal N, Thachamvally R, Tripathi BN, Barua S, Kashyap SK, Maherchandani S, Kumar N**. (2018) Review Role of MAPK/MNK1 signaling in virus replication. *Virus Res*. 253:48-61

5. **Canty TG Jr, Boyle EM Jr, Farr A, Morgan EN, Verrier ED, Pohlman TH**.(1999) Oxidative stress induces NF-κB nuclear translocation without degradation of IκBα. *Circulation*. 100 (II):361-364.

6. **Morgan MJ, Liu Z**. (2011) Crosstalk of reactive oxygen species and NF-κB signaling. Cell Research.. 21:103-115.
7. Ríos de Molina MC. (2003) El estrés oxidativo y el destino celular. *Quimica Viva*. 2(1), Revista electrónica. (www.qb.fcen.uba.ar). ISSN 1666-7948.

8. **Echeverri-Ruíz NP, Mockus-Sivickas I**. (2010) Mecanismos celulares en respuesta al estrés: sirtuinas. *Rev.Fac.Med*.; 58: 221-232.

9. **Lingappan K**. (2018) NF-kB in oxidative stress. *Current Opinion in Toxicol*. 7: 81-86.

10. **Halliwell B**. (2006) Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiology* 141: 312–322

11. **Calderón JC, Fernández AZ, de Jesús AIM**. (2008) Ateroesclerosis, estrés oxidativo, y actividad física. *Revisión. Invest Clin*. 49(3): 397-410.

12. **Fennewald SM, Aronson JF, Zhang L, Herzog NK**. (2002) Alterations in NF-kappaB and RBP-Jkappa by arenavirus infection of macrophages in vitro and in vivo. *J Virol*. 76 (3); 1154-1162.

13. **Suhail S, Zajac J, Fossum C, Lowater H, McCracken C, Severson N, Laatsch, Narkiewicz-Jodko A, Johnson B, Liebau J, Bhattacharyya S, Hati S**. (2020) Role of oxidative stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID 19) infection: a review. *Protein J* 39: 644-656.

14. **Hayden MS, Ghosh S**. (2008) Shared principles in NF-kB signaling. *Cell*. 132 (3): 344-362.

15. **Zhang Q, Lenardo LJ, Baltimore D**. (2017) 30 years of NF-kB: a blossoming of relevance to human pathobiology. *Cell*. 12: 168 (1-2): 37-57.

16. **Cargnello M, Roux PP**. (2011) Activation and function of the MAPKs and their substrates, the MAPK-activated protein kinases *Microbiol Mol Biol Rev*. 75(1): 50–83.

17. **Karpenko IL, Valuev-Elliston VT, Ivanova ON, Smirnova OA, Ivanov AV.** (2021) Peroxiredoxins—The underrated actors during virus-induced oxidative stress. *Antioxidants* (Basel).10(6): 977.

18. **Checconi P, De Angelis M, Marcocci ME, Fraternale A,Magnani M, PalamaraAT, Nencioni L.** (2020) Redox modulating agents in the treatment of viral infections. *Int.J.Mol.Sci.* 21:4084-4105.

19. **Sahoo M**. (2011) Frontiers in Cellular and Infection Microbiology I, del Barrio L, Frontiers in Cellular and Infection Microbiology F. Role of the Inflammasome, IL-1β, and IL-18 in bacterial infections. Scientific World Journal. 11: 2037– 2050.

20. Boletín epidemiológico nacional N 612 SE 30 | 2022. Accesado 17/08/23. https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-epidemiologico-nacional-n-612-se-30-2022.

21. **Ebrahimi M, Norouzi P, Aazami H, Moosavi-Movahedi AA.** (2021) Review on oxidative stress relation on COVID-19: Biomolecular an Bionalitical approach. *Int. J Bio. Macromol*. 189: 812-818.

ISSN 1666-7948
www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

Revista ***QuímicaViva***
Número 2, año 22, Agosto 2023
quimicaviva@qb.fcen.uba.ar