

Dengue: Un viejo y nuevo desafío para la quimioterapia antiviral

Elsa B. Damonte

Laboratorio de Virología. Departamento de Química Biológica. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales.
Universidad de Buenos Aires. Ciudad Universitaria. Pabellón

2. Piso

4. C1428EGA.Capital Federal. Argentina.

Recibido:

Recibido en: 21/07/2006

| Aceptado:

Aceptado en: 07/08/2006

Contacto: Elsa B. Damonte - edamonte@qb.fcen.uba.ar

Resumen

El virus dengue (DENV) es un flavivirus presente en la naturaleza en forma de cuatro serotipos. Se transmite al hombre por mosquitos del género *Aedes*, ocasionando un síndrome febril conocido desde hace varias centurias y llamado fiebre de dengue. En las últimas décadas, la expansión epidemiológica de la fiebre de dengue en todo el mundo y la emergencia de formas más severas de la enfermedad, como la fiebre hemorrágica de dengue, a causa de infecciones secuenciales en una misma comunidad con distintos serotipos virales, han convertido a esta virosis en un serio problema para la salud pública internacional. A pesar de que se estima que en la actualidad se producen entre 50 y 100 millones de casos de fiebre de dengue en todo el mundo, no hay ninguna vacuna ni quimioterapia específica para su prevención o tratamiento.

En los últimos años, el conocimiento parcial del ciclo de multiplicación del virus en la célula huésped y de las características estructurales y funcionales de las proteínas virales ha impulsado el estudio de diversos blancos potenciales para la acción antiviral, ya sea a través del diseño racional de inhibidores o mediante el ensayo empírico de compuestos de síntesis y productos naturales. Así se están evaluando inhibidores que afectan la entrada del virus a la célula, la replicación del RNA viral, la proteasa viral responsable del clivaje de la poliproteína

precursora, la maduración de las glicoproteínas virales, y la expresión del genoma viral. Se alcanzaron resultados promisorios, en algunos casos extendidos a ensayos en modelos experimentales in vivo, lo que alienta las perspectivas de lograr una quimioterapia efectiva para combatir el dengue.

Palabras clave: dengue, fiebre hemorrágica, agentes antivirales

Abstract

Dengue virus (DENV) is a flavivirus transmitted to humans by mosquitoes of the genus *Aedes*, causing a febrile illness known several centuries ago and called dengue fever. In the last decades, the global epidemiology of dengue fever has expanded and a more severe form of the disease, dengue hemorrhagic fever, has emerged as consequence of sequential infections in a community with different viral serotypes. Dengue virus is now a major global public health problem. It is estimated that up to 100 million cases of dengue fever occur annually on a worldwide basis. So far, there is no vaccine licensed for prevention in humans and no therapeutic agents are available for treatment of patients.

The knowledge of the virus multiplication cycle as well as the structural and functional characteristics of the virion components is essential to elucidate potential targets of antiviral therapy. For DENV, the partial information available has allowed the in vitro screening of diverse classes of compounds and their identification as effective inhibitors of the viral entry, the viral RNA replication, the protease responsible of the viral polyprotein cleavage, the glycoprotein maturation and the viral genome expression. In addition, the evaluation of some agents was extended to in vivo experimental animal models, increasing the future perspectives to obtain an effective chemotherapy for treatment of human DENV infections.

Key words: dengue, hemorrhagic fever, antiviral agents

Luego de un prolongado período en el que la incidencia del dengue en la población se había reducido ostensiblemente, en los últimos años la preocupación por esta enfermedad resurgió como un problema grave para la salud pública internacional.

El virus del dengue (DENV) fue aislado por primera vez a partir de sangre de pacientes en 1907 (1). Este virus es un miembro del género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*, transmitido al hombre por mosquitos de las especies *Aedes aegypti* (principal vector) y *A. albopictus*. La partícula viral tiene un genoma de RNA simple cadena de polaridad positiva, dentro de una cápside con simetría icosaédrica, y rodeado por una envoltura externa. Hay cuatro serotipos virales (DENV-1, -2, -3 y -4) que están distribuidos en las áreas tropicales y subtropicales en

todo el mundo, junto con el mosquito vector. La infección con un serotipo otorga protección de por vida al individuo frente a la reinfección homóloga, pero no protege contra la infección con otro serotipo de DENV.

Reemergencia global del dengue

Los primeros reportes de brotes epidémicos de una enfermedad con características clínicas compatibles con la fiebre del dengue (DF, del inglés “dengue fever”) datan de los años 1779-1780 en diferentes países de Asia, Africa y América del Norte (2). Desde entonces y hasta alrededor de 1940, las manifestaciones de la enfermedad eran esporádicas, en forma de grandes epidemias intermitentes con intervalos de décadas entre cada una de ellas, debido principalmente a que tanto mosquitos como virus eran transportados de un punto geográfico a otro a través de los barcos. Sin embargo, la presencia endémica del virus quedaba evidenciada por el desarrollo de DF durante los períodos interepidémicos en visitantes que nunca habían estado en contacto con el DENV y llegaban a distintos centros urbanos tropicales. La presentación clínica de la DF se caracteriza por un síndrome febril suave durante 2-7 días, dolor intenso en las articulaciones y los músculos, cefalea, náuseas, inflamación de los ganglios linfáticos y erupciones en piel.

La epidemiología y dinámica de transmisión de DENV cambió drásticamente a consecuencia de la llamada segunda guerra mundial, luego de 1940, en el sudeste asiático. La irrupción y movimientos de las tropas expandieron la distribución geográfica de todos los serotipos virales así como la presencia y densidad del *A. aegypti*. La diseminación de virus y vectores se incrementó luego de la guerra por el rápido crecimiento de la población, la urbanización desmedida, las condiciones sanitarias deficientes y el grado de polución en las ciudades (3). Asimismo, la aceleración en las comunicaciones a través de los viajes aéreos favoreció el movimiento de individuos virémicos dentro y fuera de la región. Este conjunto de factores condujo al establecimiento de un estado hiperendémico de infección por dengue en la región, con epidemias anuales causadas por la cocirculación en una misma comunidad de los cuatro serotipos y, consecuentemente, una mayor frecuencia de infecciones secuenciales en niños (4). Así fue que en 1954 emergió en Filipinas una nueva forma de enfermedad conocida como fiebre hemorrágica de dengue (DHF, del inglés “dengue hemorrhagic fever”), seguida luego por epidemias en Tailandia, Malasia, Singapur, Vietnam, India, Pakistán, China e islas del Pacífico (1). La DHF comienza con los mismos signos que la DF, pero luego se produce un rápido deterioro del paciente, con dificultades en la respiración, anormalidades en la hemostasia, permeabilidad vascular incrementada, deshidratación y múltiples manifestaciones hemorrágicas. En su forma más severa, conocida como síndrome de shock de dengue (DSS, del inglés “dengue shock syndrome”), los pacientes experimentan hipovolemia y falla

circulatoria. La mortalidad por DHF/DSS puede alcanzar al 20 %, siendo una causa principal de hospitalización y muerte en niños en la región.

Los cambios epidemiológicos en las Américas han sido aún más dramáticos que en Asia. Entre 1940 y 1970, las epidemias de dengue eran muy raras ya que el vector *A. aegypti* había sido erradicado de la región. El programa de erradicación se discontinuó en la década del 70, el mosquito reinfestó el continente y, simultáneamente, reapareció el dengue epidémico. La introducción de nuevos serotipos y cepas provenientes de Asia condujo a la producción de brotes epidémicos severos anuales en países que habían estado libres de la enfermedad por 30-130 años (1). La DHF emergió por primera vez en el continente en 1981, en Cuba (5), y posteriormente en muchos otros países americanos.

En la actualidad, el mosquito y el virus continúan su expansión global, y la Organización Mundial de la Salud estima que entre 50 y 100 millones de casos de DF y 250.000-500.000 casos de las formas más severas DHF/DSS ocurren cada año, con un fuerte impacto sanitario, social y económico en más de 100 países de todo el orbe (6).

Situación actual en el tratamiento y prevención de la enfermedad

A pesar de la vieja historia del dengue en el mundo y la grave situación descrita, no se dispone en la actualidad de vacunas preventivas ni drogas antivirales específicas para el tratamiento del dengue, que sólo consiste en terapia de apoyo para reducir las consecuencias de la fiebre, deshidratación, hipotensión y hemorragias en el paciente. Esta falencia probablemente se debe a que el dengue no era percibido como un problema sanitario de importancia, sumado al hecho de que la mayoría de los individuos que sufren de estas dolencias asociadas a DENV se encuentran en los países del Tercer Mundo. El resurgimiento y expansión epidemiológica del virus y la emergencia de DHF/DSS en las últimas décadas ha cambiado esta situación, resultando en un mayor apoyo e impulso para los estudios tendientes al desarrollo tanto de una vacuna como de la quimioterapia anti-dengue.

Las dificultades en desarrollar una vacuna efectiva se centran en el requisito indispensable de una vacuna tetravalente protectora contra los cuatro serotipos. Es conocido que los anticuerpos heterotípicos preexistentes en un individuo que ha sufrido DF representan un factor de riesgo para DHF, por el efecto aumentador de la infección que ejercen al facilitar la entrada a la célula del serotipo re infectante (7). Por lo tanto, una inmunización parcial con una vacuna monovalente implicaría un riesgo aumentado en el individuo vacunado de sufrir una forma más severa de enfermedad ante una infección con alguno de los otros tres serotipos. En estos momentos, hay diversos proyectos en desarrollo que intentan construir vacunas recombinantes que expresen las proteínas externas de todos los serotipos (8, 9), pero aún hay un largo camino

a recorrer hasta la obtención de un inmunógeno efectivo y seguro.

Ciclo de multiplicación del virus: Blancos potenciales para el desarrollo de antivirales

El desarrollo de antivirales requiere del conocimiento del ciclo de multiplicación del virus en la célula huésped así como las características estructurales y funcionales de las proteínas virales, a fin de hallar los blancos más adecuados para bloquear la infección.

En la Fig. 1 se muestra un esquema probable del ciclo de vida del DENV ya que aún se carece de información sobre el mecanismo de varias etapas del proceso. La adsorción del virus a la célula comienza con la unión de la glicoproteína E de la envoltura viral con un receptor de la membrana plasmática celular, seguida de la entrada de la partícula viral que conduce al desnudamiento y liberación del genoma viral en el citoplasma. Tanto la naturaleza del receptor (residuos de heparan sulfato o proteínas) como el mecanismo de entrada (endocitosis o fusión en membrana) están aún en discusión. El genoma viral es una molécula de RNA de polaridad positiva, que posee en su extremo 5' una guanina metilada o "cap" y una secuencia que lo une al ribosoma (IRES, del inglés "internal ribosome entry site"). Allí, el genoma es inmediatamente traducido a una única poliproteína, que es procesada por proteasas virales y celulares para producir simultáneamente todas las proteínas virales: las tres proteínas estructurales (C, prM y E) y siete proteínas no estructurales (NS), que cumplen diversas funciones en el ciclo (Fig. 2). La RNA polimerasa RNA dependiente viral (NS5), asociada a otras proteínas NS, replica el RNA genómico produciendo una molécula complementaria de RNA de polaridad negativa, la que a su vez actúa como templado para la síntesis de nuevas cadenas de RNA de polaridad positiva. Las réplicas de genoma viral son encapsidadas por la proteína C y luego, las nucleocápsides adquieren su envoltura por brotación a partir de la membrana del retículo endoplásmico hacia el espacio luminal. A partir de allí, las partículas virales son transportadas por el sistema exocítico secretorio hacia la superficie en tanto que las glicoproteínas virales adquieren su forma madura por procesamiento de los residuos hidrocarbonados en el sistema de Golgi y, finalmente, los viriones son liberadas al medio extracelular por fusión de la vesícula de transporte con la membrana plasmática.

A lo largo del ciclo de vida descrito, hay varios puntos que están siendo objeto de estudio como potenciales blancos antivirales (10, 11), que se reseñarán a continuación.

Química Viva

ISSN 1666-7948

www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

Revista Química Viva

Volumen 5, Número 2, Agosto de 2006

ID artículo: F0035

DOI: no disponible

[Versión online](#)