

Rosa María del Ángel y Selene Zárate

Ciclo replicativo y evolución de los arbovirus

Los arbovirus son transmitidos por artrópodos que se alimentan de la sangre de un vertebrado. Las enfermedades causadas por arbovirus han cobrado importancia debido al aumento del número de casos reportados y a un incremento en su distribución mundial. Es por ello importante conocer los ciclos de vida de estos virus y entender los mecanismos que operan en su evolución.

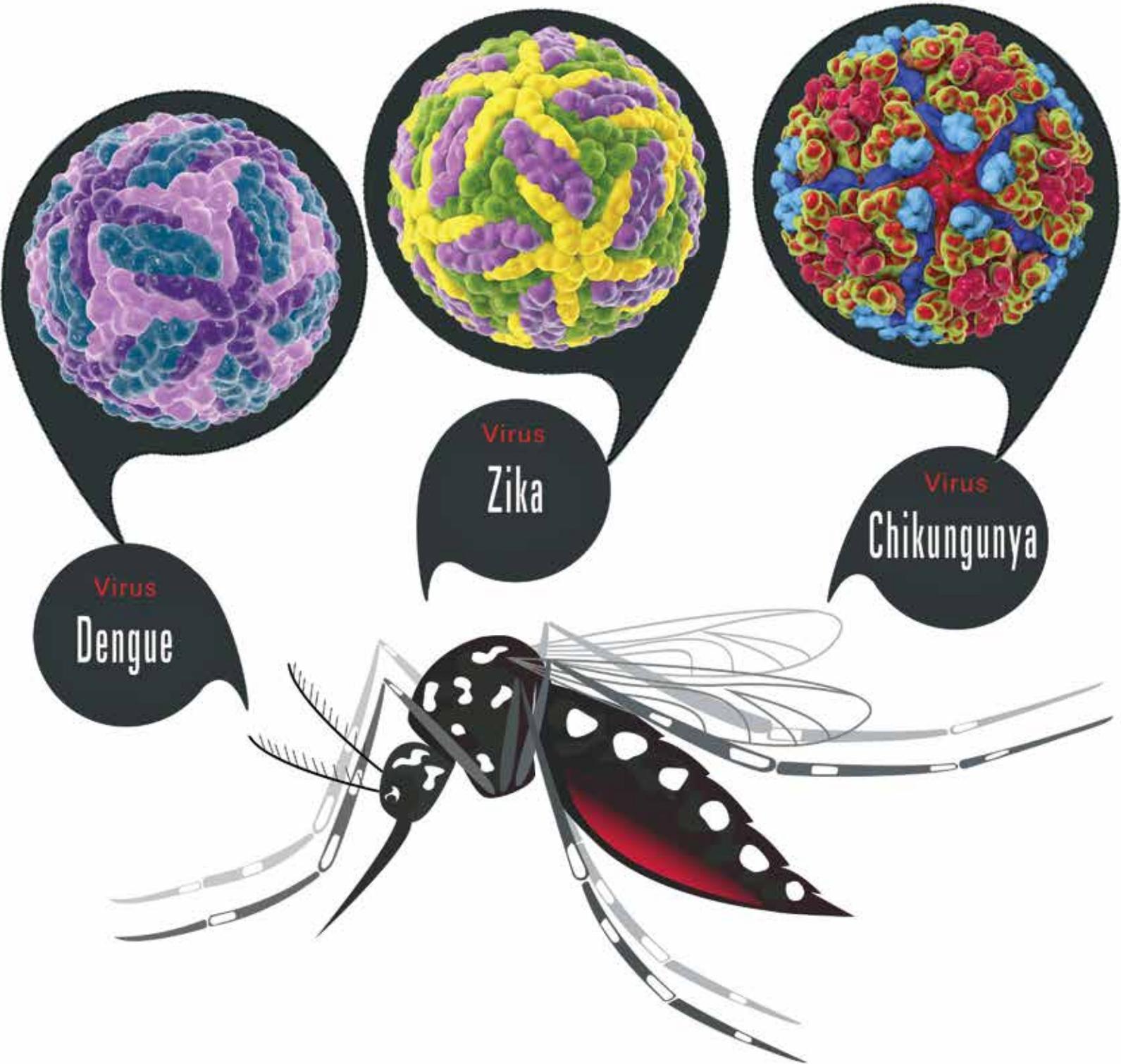
¿Qué son los arbovirus?

Se conoce con el nombre de arbovirus a todos aquellos virus transmitidos al ser humano o a otros vertebrados por artrópodos hematófagos, especialmente insectos como los mosquitos y arácnidos como las garrapatas. Existe una gran diversidad de arbovirus; sin embargo, todos pueden clasificarse en cuatro familias distintas:

1. *Bunyaviridae* (que comprende los bunyavirus, flebovirus, nairovirus y hantavirus).
2. *Flaviviridae* (como el virus Dengue, el virus Zika y el virus de la Fiebre Amarilla).
3. *Reoviridae* (como el virus de la lengua azul y el virus de la fiebre del Colorado).
4. *Togaviridae* (como el virus Chikungunya y el virus Mayaro).

Los arbovirus más importantes para la salud humana en nuestro continente pertenecen a las familias *Flaviviridae* y *Togaviridae* (Ketkar y cols., 2019).

A pesar de que en muchos casos los arbovirus –como aquellos transmitidos por mosquitos– se presentan principalmente en zonas cálidas del planeta, realmente están distribuidos en todo el mundo. En los últimos años, los arbovirus han cobrado gran relevancia porque se ha puesto de manifiesto que cumplen un papel



Aedes aegypti



Zoonosis ▶ Enfermedades transmitidas al humano mediante otros animales.

muy importante en las **zoonosis**. Además de nuestra especie, los reservorios más importantes de los arbovirus son las aves, los roedores y los monos (Huang y cols., 2019).

En la última década se ha presentado un gran número de brotes de enfermedades producidas por arbovirus. Existen distintos elementos causantes de este repunte, entre ellos destaca el arribo de poblaciones humanas a zonas selváticas o de bosques en donde entran en contacto con vectores como mosquitos o garrapatas con nuevos patógenos. Por otro lado, la gran cantidad de basura y la falta de urbanización en diversas partes del mundo genera la proliferación de insectos que pueden transmitir virus a las poblaciones humanas que están en zonas cercanas. Además, la gran movilidad de la población humana y de productos, gracias a los nuevos sistemas de transporte y una amplia red de rutas, ha hecho que un brote de infección con un arbovirus en un lugar determinado del mundo pueda ocasionar miles de casos en todo el planeta (pandemia), como ocurrió recientemente con el virus Zika, el cual fue capaz de moverse a lo largo de todo el continente americano en menos de seis meses.

Un elemento adicional que no debe perderse de vista es que a pesar de que los humanos no sean huéspedes de algunos arbovirus, como es el caso del

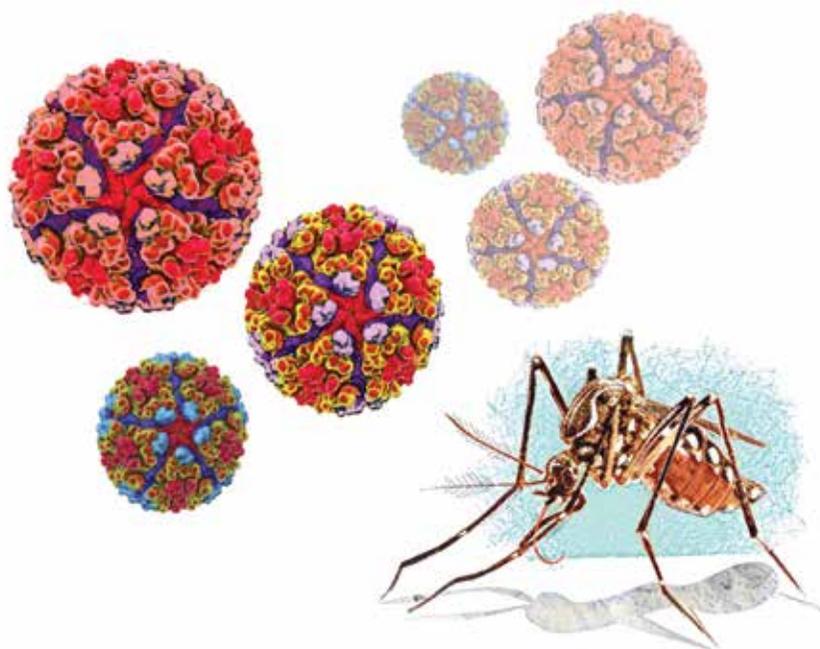
virus del Nilo Occidental –cuyos huéspedes son las aves y los mosquitos–, en ocasiones las personas pueden adquirir el virus por la picadura de un mosquito. En estos casos, aunque la replicación del virus no sea muy alta en los humanos y no permita su transmisión a los mosquitos, el virus sí se multiplica lo suficiente como para producir una enfermedad.

Adicionalmente, existen arbovirus, como el virus Zika, que son capaces de transmitirse de humano a humano vía sexual o trasplacentaria (de madre a hijo durante el embarazo) sin la intervención de un mosquito vector.

¿Cómo se replican los arbovirus?

Uno de los aspectos más importantes es que estos virus tienen la capacidad de replicarse en dos huéspedes distintos, lo cual implica que pueden multiplicarse en células de vertebrados a una temperatura de entre 35 a 37 °C y en células de artrópodos a una temperatura de entre 26 a 28 °C.

Los arbovirus hasta ahora descritos tienen como material genético RNA. Esto implica que se replican en el citoplasma de la célula infectada. El primer paso en el ciclo replicativo de los arbovirus (véase la Figura 1) es la unión a la célula huésped. Este proceso está mediado por una o más moléculas localizadas en la superficie de la célula de vertebrado o de mosquito, la cual interacciona con una molécula de la superficie del virus. La primera interacción entre el virus y la célula dispara una serie de señales que llevan a la internalización de la partícula viral por medio de vesículas llamadas endosomas. La reducción en el pH de los endosomas permite que las partículas virales se desensamblen y el material genético sea liberado al citoplasma. Una vez en el citoplasma, el RNA viral tiene que llevar a cabo dos procesos importantes: el primero es su traducción y el otro es su replicación. La traducción del material genético del virus permite la síntesis de las proteínas virales. Éstas se clasifican en dos tipos: las estructurales, que son las encargadas de formar las nuevas partículas virales, y las no estructurales, las cuales participan en la multiplicación del material genético viral. Una vez que se ha generado suficien-



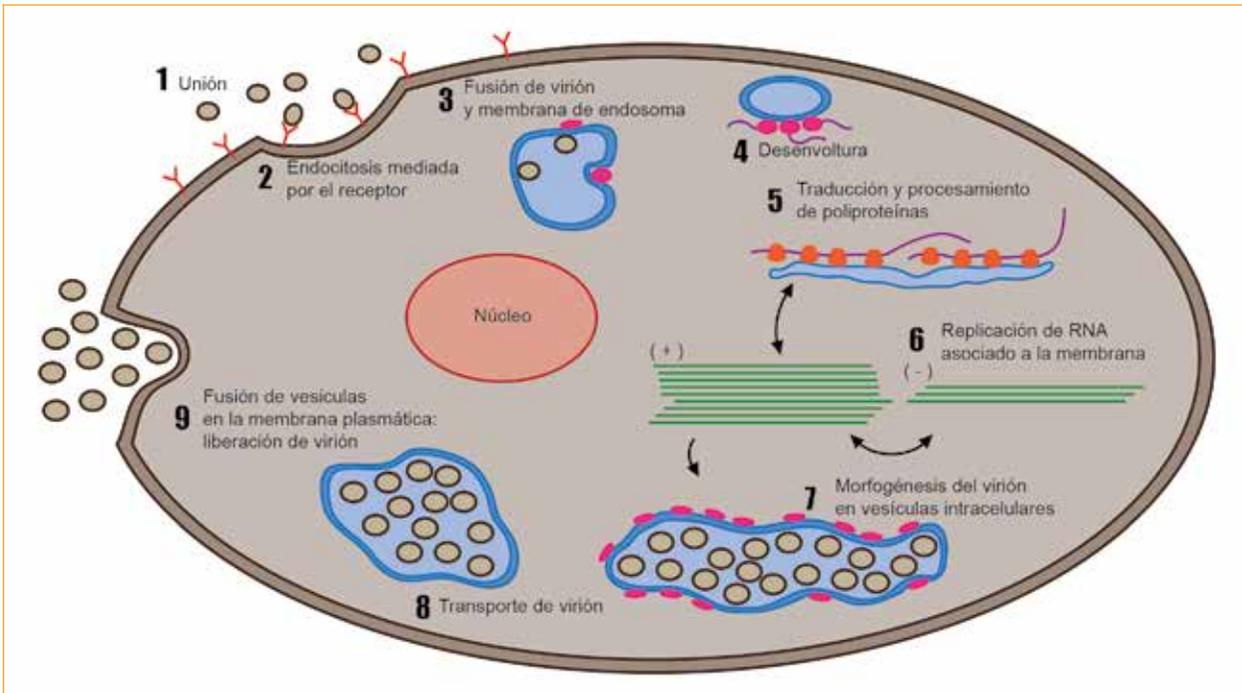


Figura 1. Ciclo replicativo de los arbovirus. Éstos se unen a su receptor en la superficie celular (1) y entran a la célula mediante endocitosis mediada por receptor (2). Posteriormente, se fusiona la membrana endosomal con la membrana viral (3) y se libera el RNA viral al citoplasma (4). Éste se traduce (5) y replica (6) en los complejos de replicación; después se ensambla (7) para viajar mediante vesículas exocíticas (8) al exterior celular e infectar a las células vecinas (9).

te proteína viral, el siguiente paso es la replicación del virus. Este proceso de replicación requiere de hacer muchas copias de RNA a partir del RNA viral que entró a la célula.

Las células de vertebrado y de insecto tienen enzimas llamadas DNA polimerasas que son capaces de sintetizar RNA a partir de una molécula de DNA; sin embargo, no tienen RNA polimerasas, que son aquellas enzimas que pueden sintetizar RNA a partir de RNA. Estas RNA polimerasas las producen los arbovirus y se encuentran entre las proteínas no estructurales. Con la ayuda de la RNA polimerasa, se hacen muchas copias de RNA viral. Tanto las proteínas virales como los nuevos RNA virales se acumulan en sitios específicos en el citoplasma de las células infectadas, los cuales se denominan complejos de replicación y no son otra cosa que fábricas de virus. Cuando hay suficiente RNA y proteínas virales, se inicia el proceso de morfogénesis, en el cual las proteínas estructurales se asocian al RNA viral para formar los nuevos virus, que pueden ser liberados

de la célula mediante dos mecanismos: por un lado, por la destrucción de la células o lisis, o bien por medio de vesículas exocíticas o de salida. La salida por lisis lleva a la muerte de la célula infectada, mientras que durante la salida por vesículas exocíticas la muerte celular no ocurre. Los nuevos virus que salen de la célula pueden ahora infectar a células aledañas.

Un elemento importante a considerar es que por cada virus que infecta a una célula se producen de 100 a 10000 nuevos virus, dependiendo del virus en cuestión, lo que habla de su gran capacidad de multiplicarse. Esta alta tasa de crecimiento es una gran ventaja para su proliferación. Sin embargo, también puede ser un importante riesgo en el control de una infección. Por otro lado, se sabe que las RNA polimerasas virales tienen altas tasas de mutación. Esto se debe a que no cuentan con un sistema de corrección de errores, como ocurre con las DNA polimerasas celulares. La consecuencia de dicho defecto es que una alta proporción de los nuevos virus generados tendrá mutaciones.



Respuesta antiviral

La infección del huésped vertebrado con un arbovirus despierta los dos tipos de respuesta inmune: la respuesta inmune innata y la respuesta inmune adquirida.

La primera normalmente se desencadena por la presencia de RNA viral en las células infectadas y depende de la presencia de la molécula llamada interferón. A pesar de que en su mayoría los virus son sensibles al interferón y su ciclo replicativo se bloquea, también gran parte de éstos tiene mecanismos que bloquean la producción de interferón o el encendido de los genes de respuesta a interferón.

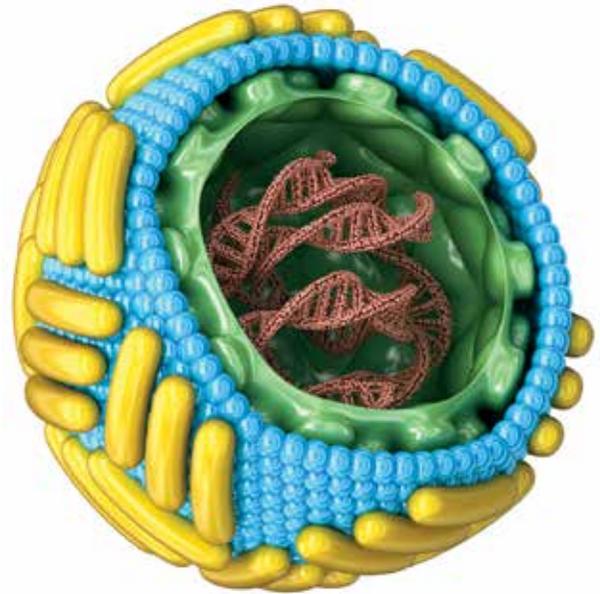
El segundo tipo es la respuesta inmune adquirida, que por lo general involucra la producción de anticuerpos contra el virus y la generación de una respuesta celular. Este tipo de respuesta inmune permite que el huésped vertebrado esté protegido contra reinfecciones con el mismo virus por el resto de su vida.

El éxito de un virus, por lo tanto, depende de su capacidad de replicarse eficientemente y de bloquear la respuesta antiviral producida por el huésped infectado.

Evolución de los arbovirus

Los arbovirus son en su gran mayoría virus de RNA. Se ha establecido que este tipo de virus posee altas tasas de evolución, debido a tres factores principales. Como ya se mencionó, las polimerasas que copian su material genético introducen un mayor número de mutaciones que las polimerasas que usan DNA como molde. En términos generales, las polimerasas dependientes de RNA cometen un error por cada 1000 a 10000 nucleótidos copiados, y dado el pequeño tamaño del genoma de la mayoría de estos virus, esto se traduce en que cada nuevo genoma tendrá entre 1 y 10 mutaciones respecto al que sirvió como molde.

Aunado a esta alta tasa de mutación, los virus suelen tener tiempos cortos de generación; es decir, hay una nueva generación de virus en un lapso que oscila entre horas y días, lo que quiere decir que los procesos de copiado de material genético y la in-



roducción de nuevas mutaciones ocurre prácticamente todo el tiempo. Otro factor que contribuye a la alta tasa de mutación es el gran tamaño de las poblaciones virales; esto es, hay muchos virus produciendo nuevas partículas virales al mismo tiempo, lo cual genera una gran cantidad de virus, cada uno con mutaciones diferentes (Domingo y cols., 2012).

La gran variabilidad de las poblaciones de virus de RNA es responsable de que existan virus mutantes presentes en la población viral que sean capaces de evadir la respuesta inmunológica empleada por sus hospederos para combatirlos, o bien que les confieran resistencia a los fármacos empleados para tratar a las personas infectadas. Tanto la presión inmunológica como el uso de fármacos disminuyen la adecuación de los virus no mutados; esto es, se reduce el número de partículas virales que éstos puedan producir, pero la adecuación de los virus mutantes se mantiene, por lo que la población viral puede continuar con la infección y eventualmente transmitirse a un nuevo hospedero. Esta plasticidad en muchos casos ha complicado el diseño de vacunas y fármacos efectivos para controlar a los virus.

En el caso de los arbovirus se ha determinado que la tasa de mutación de sus polimerasas es muy similar a la de otros virus RNA; sin embargo, se ha observado que las poblaciones naturales de arbovirus se encuentran en lo que se denomina éstasis evoluti-

vo; es decir, se ha observado que los genomas de los arbovirus se pueden mantener invariantes durante muchos años en una determinada región geográfica, aunque puede haber diferencias importantes cuando se comparan secuencias de los genomas de arbovirus obtenidos de dos lugares distintos. Esta aparente paradoja ha sido motivo de muchos estudios que tratan de entender este fenómeno y de evaluar si los arbovirus pueden llegar a ser tan plásticos como otros virus de RNA (Weaver y Barrett, 2004).

Un modelo que trata de explicar la estabilidad genética de las poblaciones de los arbovirus propone que dentro de las poblaciones virales habrá individuos que tendrán una muy alta adecuación en el hospedero vertebrado, pero muy baja en el hospedero invertebrado, en tanto que habrá otros individuos con el fenotipo contrario, es decir, adecuación alta en invertebrados y baja en vertebrados. Estos individuos son especialistas en uno de los hospederos. Un tercer grupo de individuos tendrá una adecuación intermedia en ambos hospederos y, por lo tanto, estos virus serán capaces de reproducirse exitosamente

en ambos ambientes; a estos individuos se les llama generalistas, como se ilustra en la Figura 2.

Se considera que los virus generalistas mantienen el ciclo de transmisión, pero su adecuación intermedia resulta en que la mayoría de la variabilidad que se acumula cuando los virus se replican dentro de los hospederos ocurre en virus especialistas, que son los de mayor adecuación y los que más descendencia dejan. De esta manera, la variabilidad acumulada se pierde cuando la población viral se transmite a otro hospedero, pues los virus transmitidos son los que acumularon menos mutaciones, debido a que sufrieron un menor número de ciclos de replicación (Elena y cols., 2009).

Una de las primeras hipótesis para explicar el éxasis evolutivo de estos virus se refería a las restricciones evolutivas que impondría su ciclo de vida en la adquisición de mutaciones. Es decir, la necesidad de replicarse exitosamente en dos hospederos tan disímiles como los mamíferos y los artrópodos impediría la fijación de mutaciones que, si bien podrían conferir ventajas en la replicación en uno de los hos-

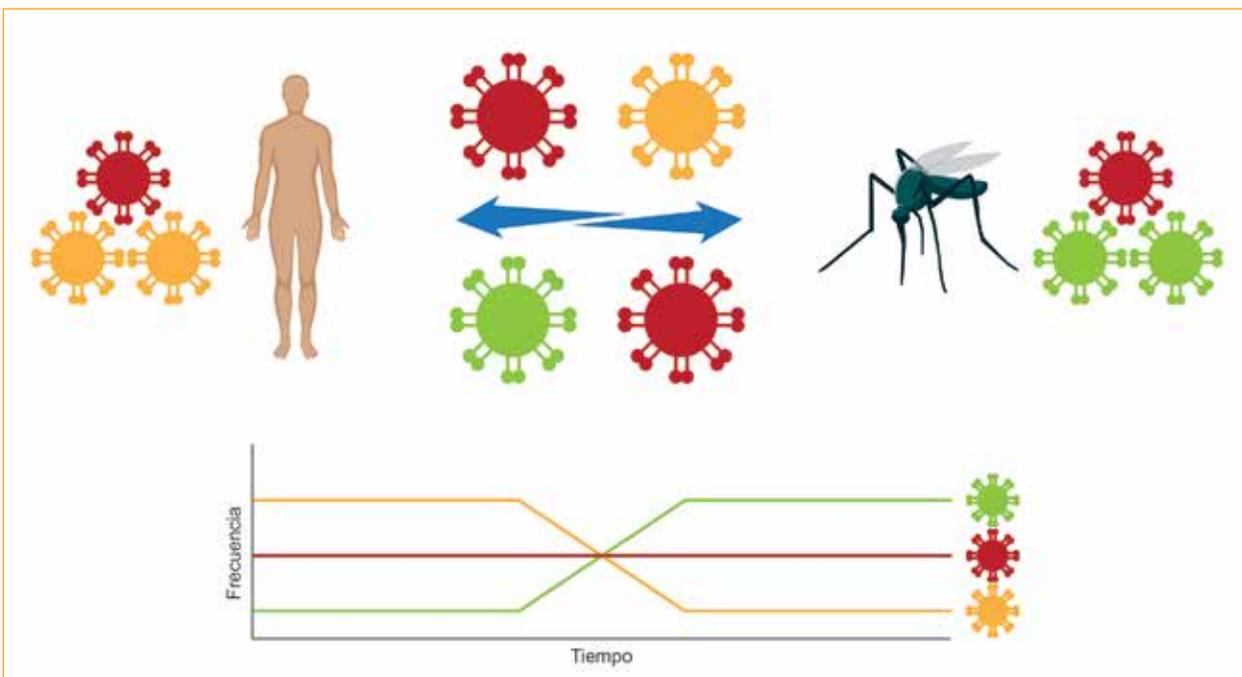
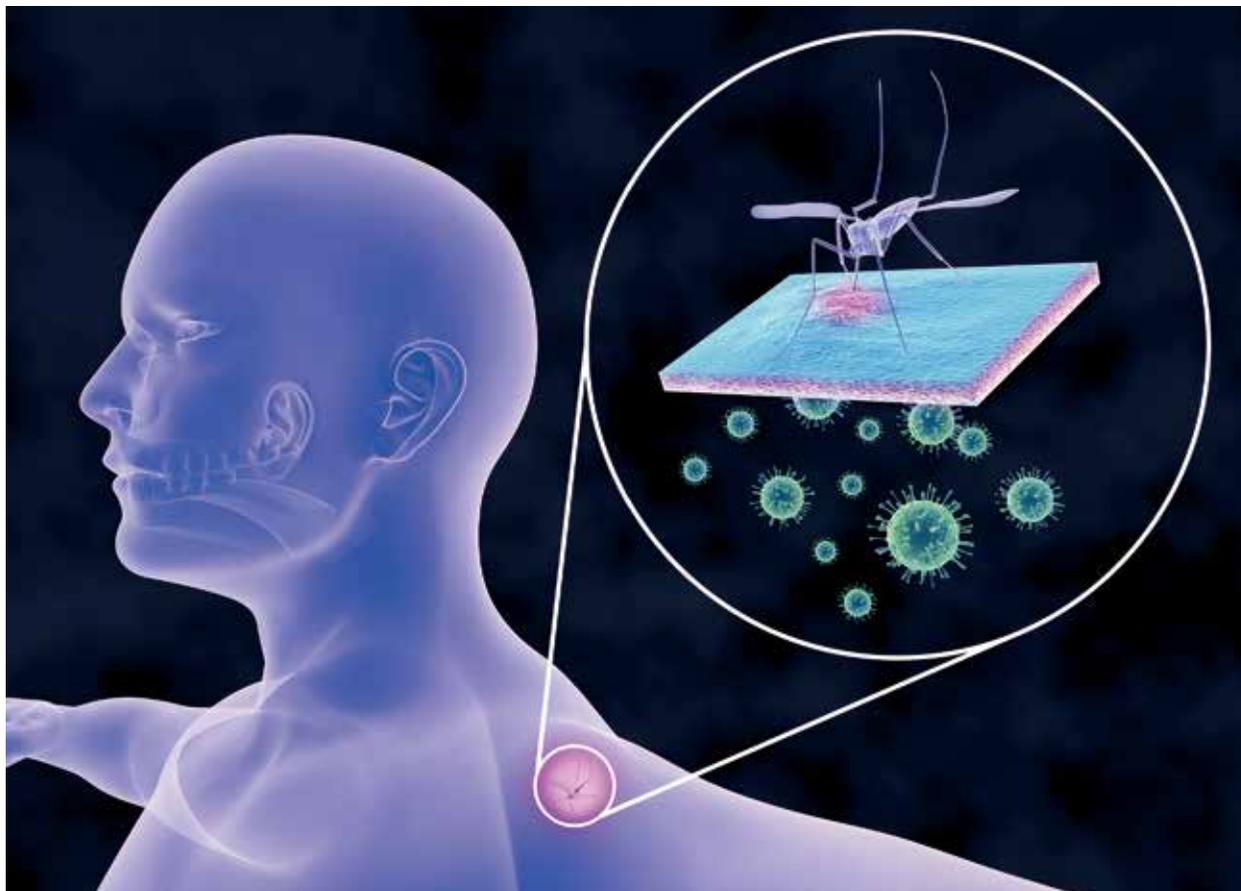


Figura 2. Variabilidad y transmisión de arbovirus entre hospederos vertebrados y vectores. Durante el proceso de transmisión, los virus de mayor adecuación en cada uno de los hospederos presentan baja adecuación en el otro, por lo que los virus generalistas, de adecuación intermedia, mantienen el ciclo de transmisión. Esta dinámica contribuye a la estabilidad genética de las poblaciones naturales de los arbovirus.



pederos, podrían resultar deletéreas en el otro. Esta selección negativa, también llamada purificadora, eliminaría las nuevas variantes de la población viral y mantendría estable la secuencia de su genoma.

Para probar esta hipótesis se han realizado experimentos en el laboratorio, tanto *in vitro* con el uso de líneas celulares de mamífero y de insectos de modo alternado, como mediante la infección artificial de mosquitos. Los resultados de estos experimentos revelaron, por un lado, que la diversidad de los arbovirus está restringida en las poblaciones obtenidas de mosquitos, y esto podría deberse a dos procesos distintos. Por ejemplo, en el virus del dengue se observó un efecto selectivo que restringía la variabilidad al generar regiones en el genoma con menor variabilidad que el promedio. Por otro lado, en el virus del Nilo Occidental se vio que después de que el virus entraba al mosquito debía pasar por diferentes barreras anatómicas para llegar a las glándulas salivales. Cada uno de estos pasos puede

implicar una reducción drástica en el tamaño de la población viral, también llamada cuello de botella, con la consecuente pérdida de variabilidad. Por ello, en algunos binomios virus-vector la deriva genética tendría un efecto más importante que en otros. De manera contrastante, en el caso del dengue se ha observado que la transmisión al humano es seguida por una fuerte reducción en la variabilidad viral, lo que indica que también pueden existir factores en el hospedero vertebrado que restrinjan la variabilidad y evolución de estos virus; sin embargo, es muy probable que esta restricción varíe en intensidad según el virus del que se trate.

Perspectivas

Es un hecho que el cambio climático, la alta movilidad de la población humana y de productos, la falta de urbanización y la pobreza creciente, sumados a la gran capacidad de los mosquitos para adaptarse

a nuevos territorios, la alta variabilidad viral y su eficiencia para replicarse en huéspedes vertebrados e invertebrados hacen que los arbovirus representen una amenaza para la salud mundial. La ausencia de vacunas eficientes contra la mayoría de las arbovirosis y la falta de tratamiento específico constituyen un desafío para los médicos e investigadores. Sólo si conocemos los mecanismos que los virus usan para entrar y replicarse en las células que infectan y las respuestas que despiertan en los diferentes hospederos es que podremos diseñar vacunas, mejores métodos de diagnóstico y antivirales eficientes para combatirlos. Estos esfuerzos no deben mantenerse aislados de las labores comunitarias de descacharrización y cuidado del ambiente, pues sólo así se lo-

grará tener una estrategia global para combatir las infecciones virales transmitidas por artrópodos.

Rosa María del Ángel

Departamento de Infectómica y Patogénesis Molecular, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.
rmangel@cinvestav.mx

Selene Zárate

Posgrado en Ciencias Genómicas, Universidad Autónoma de la Ciudad de México.
selene.zarate@uacm.edu.mx

Referencias específicas

Domingo, E., J. Sheldon y C. Perales (2012), "Viral Quasispecies Evolution", *Microbiol Mol Biol Rev*, 76(2): 159-216.
Elena, S. F., P. Agudelo-Romero y J. Lalic (2009), "The Evolution of Viruses in Multi-Host Fitness Landscapes", *Open Virol J*, 3:1-6.
Huang, Y.-J. S., S. Higgs y D. L. Vanlandingham (2019), "Emergence and re-emergence of mosquito-borne arboviruses", *Curr Opin Virol*, 34:104-109.

Ketkar, H., D. Herman y P. Wang (2019), "Genetic Determinants of the Re-Emergence of Arboviral Diseases", *Viruses*, 11:150.
Weaver, S. C. y A. D. T. Barrett (2004), "Transmission cycles, host range, evolution and emergence of arboviral disease", *Nat Rev Microbiol*, 2:789-801.

