

07 DE DICIEMBRE DE 00

Una droga antiviral actúa causando una disolución genética

La droga antiviral ribavirina actúa creando una tasa de mutación tan intensa que hace que los virus experimenten una "disolución genética", según los investigadores. El descubrimiento del mecanismo por el cual la ribavirina inhabilita a los virus les ofrece a los investigadores información que puede ser usada para diseñar drogas antivirales más eficaces.

El mecanismo mutagénico de la ribavirina fue publicado en el número de diciembre de 2000 de la revista *Nature Medicine*, por un equipo de investigación que incluía al autor principal Shane Crotty, que es becario predoctoral del Instituto Médico Howard Hughes en la Universidad de California, en San Francisco (UCSF), Craig Cameron de la Universidad del Estado de Pensilvania y científicos del Instituto de Investigación Schering-Plough.

"La ribavirina es una de las pocas drogas que presenta actividad contra una gran variedad de virus de ARN", dijo Crotty. Estos virus utilizan ARN en lugar de ADN como su material genético. La ribavirina se utiliza para tratar casos severos de virosis respiratorias sincitiales en niños, fiebre de Lassa y hepatitis C, caso en el que se utiliza conjuntamente con interferón alfa.

"Desafortunadamente, sólo cerca de entre el treinta y el cuarenta por ciento de los pacientes con hepatitis C responde al tratamiento", dijo Crotty. "Una vez que las personas presentan una infección crónica, no parece ser posible que se liberen del virus y hay una alta incidencia de falla hepática en estos pacientes. Sin embargo, la ribavirina sumada al interferón alfa constituyen lo más cercano a una curación que hemos conseguido hasta ahora", dijo.

Así que hay un gran interés entre las compañías farmacéuticas para entender el mecanismo de acción de la ribavirina, dijo Crotty. Los investigadores han sugerido varias teorías sobre cómo actúa la ribavirina, como la especulación de que la ribavirina bloquea la síntesis viral de proteínas o detiene la

transcripción del ARN, que es necesaria para la replicación viral.

Para determinar si la ribavirina, en realidad, interfiere con la transcripción del ARN, Cameron y sus colegas utilizaron un sensible ensayo analítico para ver si la ribavirina es incorporada al ARN viral. Estos experimentos revelaron que una forma de la droga llamada ribavirina trifosfato (RTP) es incorporada al ARN viral. La RTP se asemeja a los nucleótidos que son los ladrillos que normalmente construyen el ARN.

"Era razonable esperar este descubrimiento porque otras drogas antivirales que se asemejan a los nucleótidos también se incorporan en el material genético viral, actuando como terminadores de cadena para bloquear la extensión del ARN", dijo Crotty. "Sin embargo, era confuso que los experimentos de Cameron también mostraran que la ribavirina no era un terminador de cadena, porque la traducción del ARN continuaba", dijo.

Para entender cómo afecta la ribavirina a los virus *in vivo*, Crotty, trabajando en el laboratorio de Raul Andino en la UCSF, probó el efecto de la droga sobre virus de la polio vivos, usando un ensayo que él había desarrollado para determinar el nivel de mutación en el virus de la polio o poliovirus. El ensayo de Crotty midió la frecuencia con la que el poliovirus en cultivo muta para desarrollar resistencia a la molécula de guanidina, en ausencia y en presencia de ribavirina. Las mediciones de Crotty revelaron que la ribavirina aumentaba en gran medida la tasa de mutación de los cultivos de poliovirus.

"Normalmente, una alta tasa de mutación es una treta de supervivencia utilizada por virus tales como el HIV, el virus de la gripe y el de la polio para escapar del sistema inmune o para desarrollar resistencia a drogas antivirales", explicó Crotty. "Es interesante notar que datos de otros investigadores que estudian el poliovirus han indicado que el virus muta tanto como puede, y que si mutara más, comenzaría a morir. Su información genética se degradaría tanto que no tendría sentido.

"Mis experimentos me convencieron de que la ribavirina lleva al poliovirus a lo que se llama un 'error catastrófico'-en otras palabras, una disolución genética", dijo Crotty.

Las evidencias de que la ribavirina hace que los virus muten sugieren que la aparente falla de la ribavirina, cuando se utiliza sola, en los ensayos clínicos contra el virus de la hepatitis C puede no haber sido una falla verdadera, dijo Crotty. "Nadie sabe cómo crecer hepatitis C en cultivo, así que no hay ningún

ensayo para determinar cuánto virus viable se queda después del tratamiento con ribavirina", dijo Crotty. "Así que para indicar la eficacia clínica, esos estudios midieron los niveles de ARN viral en sangre. Mis datos sugieren que a pesar de que el ARN viral está presente en la sangre, puede ser que haya mutado hasta inutilizarse".

Este descubrimiento es de un interés general mayor, dijo Crotty, porque abre la posibilidad para que las compañías farmacéuticas puedan desarrollar versiones mejoradas de ribavirina o imitadores de nucleótidos totalmente nuevos, que también puedan ser incorporados al ARN viral para inducir la disolución genética mortal en los virus de ARN.