

02 DE JUNIO DE 2005

Un virus utiliza un pequeño ARN para evadir al sistema inmune

Estudiando la versión más reciente del juego de las escondidas entre patógenos y los huéspedes que infectan, unos investigadores han encontrado que un virus parece camuflarse con un dispositivo de silenciamiento genético recientemente descubierto, que utiliza para evitar ser detectado y destruido por las células inmunes. El informe de los investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) publicado en un artículo del número del 2 de junio de 2005, de la revista *Nature*, podría ser el primero en el que se demuestra la forma en la que un virus utiliza la maquinaria del silenciamiento genético para sus propios propósitos infecciosos. En personas, plantas y gusanos, centenares de moléculas minúsculas de ARN pueden silenciar genes específicos interfiriendo con ARN mensajeros más grandes (ARNm). Esa interferencia evita que los ARNm hagan proteínas. Los científicos no saben qué genes son silenciados por los micro ARN en las personas, pero el nuevo estudio refuerza la creciente evidencia de que las pequeñas moléculas pueden desempeñar funciones importantes no sólo en células humanas normales sino también en células infectadas. “Una noción popular es que el sistema completo de generación de ARNs pequeños fue diseñado para que fuera una defensa celular contra los virus. Nuestro estudio muestra que un virus también puede adaptarlo para evadir la inmunorrespuesta”, dijo el investigador del HHMI, Don Ganem, quien se encuentra en la Universidad de California, en San Francisco. Ganem estudia la forma en la que los virus infectan a las personas y causan enfermedades. Cuando los científicos encontraron que la interferencia de ARN parecía ser un mecanismo regulador genético básico y extenso, “se hizo claro que una vía tan fundamental podría, por supuesto, ser utilizada por un virus”, dijo el estudiante postdoctoral Adam Grundhoff, quien comparte la primera autoría del artículo. Thomas Tuschl, quien fue recientemente elegido investigador del HHMI y que se encuentra en la Universidad Rockefeller, ya había publicado la existencia de varios micro ARNs codificados por el virus Epstein-Barr, aunque sus funciones eran desconocidas. Grundhoff y el otro primer coautor Christopher Sullivan, estudiante postdoctoral del laboratorio de Ganem, comenzaron su búsqueda de micro ARNs virales utilizando un virus pequeño conocido como SV40, ya que creían que por su tamaño diminuto sería más fácil comprender las funciones de cualquier micro ARN que encontrarán. El SV40 es un virus de mono relativamente inofensivo que puede causar infecciones de riñón en su huésped simio natural. En roedores, sin embargo, puede causar cáncer. Aunque se ha encontrado el genoma de SV40 en algunos tumores humanos,

se ha debatido su función en el cáncer humano. El virus es más conocido como sistema modelo que ha contribuido mucho a los avances científicos importantes que se han realizado sobre la forma en la que funcionan los genes. Para iniciar su estudio, Grundhoff escribió un programa computacional para realizar una búsqueda en el genoma de SV40 para encontrar posibles precursores de micro ARNs. Los micro ARNs están hechos de moléculas de ARN mensajero que se pliegan formando horquillas características. La estructura de la horquilla se corta formando un segmento de micro ARN que funciona junto a otro complejo para inutilizar otros ARN mensajeros con secuencias complementarias. Entre varias docenas de micro ARNs que fueron predichos, el mejor candidato resultó estar altamente expresado en células humanas infectadas con SV40. Sullivan pronto encontró el blanco de ataque del micro ARN abundante de SV40. Atacaba con eficacia al ARN mensajero para una proteína conocida como antígeno T, lo que llevaba a su clivaje. “El SV40 podría ser el virus más estudiado del mundo”, dijo Sullivan, “y el antígeno T es su parte más estudiada”. Cuando SV40 entra a una célula, produce el antígeno T, cuya función es activar la replicación de ADN viral. Desafortunadamente para el virus, el antígeno T también sirve como blanco de ataque para las células inmunes (T), que pueden destruir células infectadas y evitan que el virus se disemine. Convenientemente, el micro ARN que ataca al antígeno T se atrasa en el ciclo infeccioso, justo en el momento en que el antígeno T ya no es esencial para la replicación del virus. Otros experimentos demostraron que era más probable que las células inmunes citotóxicas mataran a las células infectadas con un virus mutante que no puede hacer el micro ARN que hace el virus normal. Por lo tanto, la reducción inducida por micro ARN de la expresión del antígeno T promueve el escape de las células T antivirales sin afectar el crecimiento viral. “Los virus pueden utilizar la maquinaria de inferencia de ARN del huésped, que a menudo se especula evolucionó como un mecanismo antiviral, para generar ARN pequeños que tienen sus propios propósitos -el capítulo más reciente del largo juego del gato y el ratón conocido entre los virólogos como coevolución huésped-virus-”, concluyeron los investigadores en su artículo de *Nature* .

"Una noción popular es que el sistema completo de generación de ARNs pequeños fue diseñado para que fuera una defensa de las células contra los virus. Nuestro estudio muestra que un virus también puede adaptarlo para evadir la inmunorrespuesta."

— Don Ganem
