

16 DE SEPTIEMBRE DE 2005

Aprendiendo cómo el SRAS agujonea a su presa

Unos investigadores han tomado las primeras imágenes moleculares detalladas de una parte de la proteína con forma de espina que el virus SRAS utiliza para unirse a las células huéspedes e iniciar las primeras etapas de la infección. La estructura, que muestra la forma en la que la proteína espina se une a su receptor, podría ayudar a los científicos a aprender nuevos detalles sobre la forma en la que el virus infecta las células. La información también podría ser útil para la identificación de posibles puntos débiles que se pueden explotar mediante drogas antivirales o vacunas nuevas.

El coronavirus SRAS (síndrome respiratorio agudo severo) fue responsable de un brote mundial en 2002-2003 que afectó a más de 8.000 personas y mató a 774 antes de que se lo pudiera controlar. A los expertos de salud pública les preocupa que haya otro brote del virus, que se origina en animales tales como gatos civeta.

"Una de las cuestiones críticas en una epidemia de SRAS sería predecir si una variante dada del virus saltará especies o se moverá lateralmente de un ser humano a otro."

— **Stephen C. Harrison**

El equipo de investigación, conducido por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Stephen C. Harrison, del Hospital de Niños y de la Facultad de Medicina de Harvard, y su colega Michael Farzan, también de la Facultad de Medicina de Harvard, publicaron sus resultados en el número del 16 de septiembre de 2005, de la revista *Science*. El autor principal Fang Li del laboratorio de Harrison y Wenhui Li, del laboratorio de Farzan, también colaboraron en la realización del estudio.

Según Harrison, antes de estos estudios, los investigadores sabían que uno de los pasos claves en la infección de SRAS tiene lugar cuando la proteína espina del virus se une a un receptor de la superficie de las células dianas. La unión de la proteína espina permite que el virus se fusione con una célula huésped e inyecte su ARN para infectar la célula.

Una comprensión detallada de la forma en la que las proteínas espina forman complejos con su receptor, ACE2 (por sus siglas en inglés que significan enzima de conversión de angiotensina 2), podría tener implicaciones clínicas importantes. “El interés en comprender este complejo tiene que ver con el hecho de que este virus salta de animales a seres humanos, lateralmente entre seres humanos y en algunos casos de animales a seres humanos pero sin que haya transmisión de humano a humano subsiguiente”, dijo Harrison. “Y sabemos que esos modos de transmisión dependen de mutaciones específicas en la proteína espina que afectan la interacción con el receptor.

“Una de las cuestiones críticas en una epidemia de SRAS sería predecir si una variante dada del virus saltará especies o se moverá lateralmente de un ser humano a otro. La comprensión de la estructura de este complejo nos ayudará a comprender lo que estas mutaciones en la proteína espina significan en términos de infectividad”, dijo Harrison.

Según Harrison, Farzan y sus colegas realizaron la base científica para determinar la estructura del complejo espina-ACE2. En 2003, el equipo de Farzan descubrió que la proteína ACE2 es el receptor para el virus SRAS. También identificaron un fragmento específico de la proteína espina que está involucrado en la unión del virus.

Como resultado de esos estudios, los investigadores en los laboratorios de Harrison y de Farzan pudieron concentrar sus estudios en la creación de cristales de los fragmentos relevantes de la proteína espina cuando forma un complejo con el receptor ACE2. Después de que el complejo proteico fue cristalizado, los cristales fueron sometidos a análisis estructural utilizando cristalografía de rayos X. En esta técnica extensamente utilizada, se dirigen los rayos X a través de los cristales de una proteína. Se analiza el patrón de difracción resultante para deducir la estructura atómica de la proteína o del complejo proteico que se está estudiando.

La estructura de rayos X reveló que el fragmento de la proteína espina mostró una superficie levemente cóncava que se corresponde con una superficie complementaria del receptor, dijo Harrison. No hubo nada sorprendente sobre la interacción misma, observó. Sin embargo, los estudios revelaron nueva información importante sobre dos aminoácidos específicos en la proteína espina. Éstos eran los aminoácidos que Farzan y sus colegas habían determinado previamente que eran los más críticos para determinar la forma en la que el virus SRAS se adaptó para pasar de infectar a sólo civetas a infectar a seres humanos.

“Estos dos aminoácidos críticos resultaron encontrarse justo en el centro de la interfaz entre la proteína espina y el receptor”, dijo Harrison. Por lo tanto, la estructura revela detalles sobre la forma en la que incluso mutaciones pequeñas en el gen de la proteína espina que alteren la identidad de los aminoácidos de esos sitios pueden afectar la capacidad del virus de infectar a seres humanos. Tales mutaciones permiten la transmisión viral al alterar la forma de la proteína espina, lo que afecta qué tan bien se une al receptor ACE2, explicó Harrison. Dijo que en particular la nueva estructura muestra la

forma en la que la mutación en uno de los dos sitios puede permitirle al virus SRAS de animales infectar a seres humanos, pero por sí misma esta mutación no parece permitir la transmisión de humano a humano subsiguiente.

“La observación es que una diferencia epidemiológica dramática puede resultar de lo que parece ser una mutación casi trivial”, dijo Harrison. “Estos resultados nos dan la información inicial necesaria -si se aislara un virus nuevo- para hacer predicciones sobre la infectividad, que podríamos utilizar para advertir por adelantado de forma más eficaz”.

También hizo notar que los estudios de laboratorio indican que el fragmento de la proteína espina que utilizaron podría proporcionar la base de una vacuna contra el SRAS, dado que parece ser reconocido por el sistema inmune del huésped.

En estudios futuros, Harrison y sus colegas planean explorar los pasos que ocurren después de que la proteína espina se une al receptor. Los investigadores saben que la proteína espina experimenta un cambio conformacional que le permite al virus fusionarse con la célula huésped.

“Cuando existe un cambio conformacional, se tiene la oportunidad de explorar la posibilidad de terapéuticas antivirales”, dijo Harrison. “Cuando se tiene dos estructuras conformacionales, se puede pensar sobre cómo prevenir la infección al inhibir la transición de un estado a otro”.