

29 DE JULIO DE 05

Expresión génica aleatoria podría hacer que el VIH se esconda

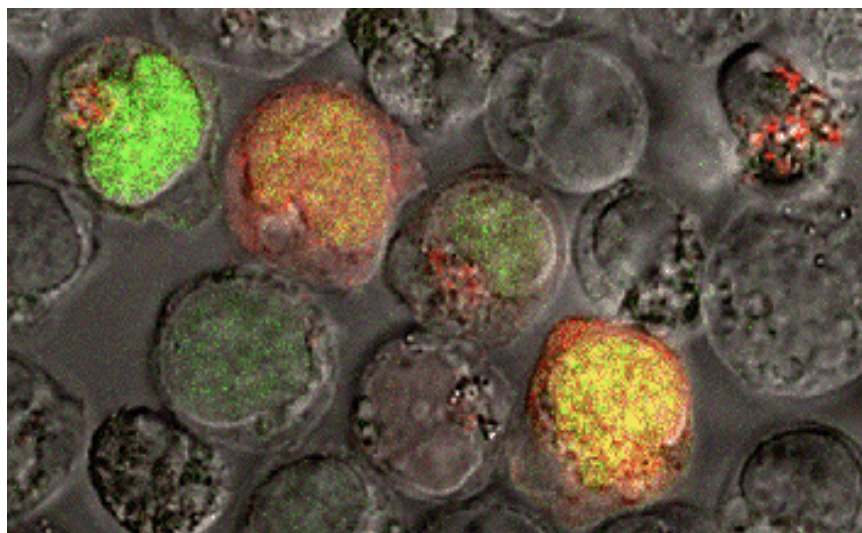


Image Title: Una sola célula fue infectada con un virus modelo Tat VIH (que contiene una proteína fluorescente verde) y se la creció para formar una población de clones. El virus está integrado en una posición única e idéntica del genoma de todas las células, pero las células presentan una expresión de GFP altamente variable que se debe a fluctuaciones aleatorias en Tat VIH-1. - Leor Weinberger

Fluctuaciones aleatorias en la expresión génica pueden influir en el destino de las células infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) mucho más de lo que se pensaba anteriormente, según indica una nueva investigación realizada por investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) en la Universidad de California, en Berkeley. Al combinar estudios experimentales y computacionales del ciclo de replicación del VIH, los investigadores encontraron evidencia de que el virus podría volverse latente en algunas células utilizando el comportamiento molecular aleatorio de las mismas.

El VIH se puede ocultar en las células por años antes de reaparecer para hacer nuevos virus. La latencia se considera una de las razones más importantes por las que las drogas no pueden erradicar el VIH de los

pacientes. Los nuevos resultados, que serán publicados en número del 29 de julio de 2005, de la revista *Cell*, podrían ayudar a que los científicos diseñen tratamientos nuevos y más eficaces para retrasar o detener la progresión de la infección del VIH.

Normalmente, el VIH se replica rápidamente en los glóbulos blancos sanguíneos del cuerpo, pero, en algunas células, el virus deja de replicarse y entra en latencia. Por mucho tiempo los investigadores han tratado de explicar la forma en la que el VIH toma la “decisión” de entrar en latencia o de continuar replicándose en una célula determinada.

"Cualquier célula que se infecta puede tomar uno de dos caminos."

- **Leor Weinberger**

“La mayoría de los otros grupos que estudian los mecanismos moleculares del estado de latencia del VIH lo hacía desde un punto de vista determinista que se basaba en la creencia de que el sistema sólo puede actuar de una manera predeterminada”, dijo el autor principal, Leor Weinberger, quien condujo la investigación cuando era estudiante de doctorado del HHMI en el laboratorio del investigador del HHMI Adam Arkin, en estrecha colaboración con David Schaffer, de la Universidad de California en el Departamento de Ingeniería Química de Berkeley. Pero los nuevos resultados muestran que “cualquier célula que se infecta puede tomar uno de dos caminos”, dijo Weinberger.

Weinberger ahora es estudiante postdoctoral en la Universidad de Princeton.

Inspirado por el trabajo que Arkin había hecho en los años 90, al mostrar que las fluctuaciones aleatorias de la expresión génica viral pueden influir en la latencia de un virus bacteriano, Weinberger intentó ver si el mismo proceso podría ocurrir en el VIH. Nadie había demostrado antes que este tipo de “ruido” en la expresión génica podría afectar el fenotipo en células mamíferas infectadas, dijo Weinberger.

“Pensaba que era una idea fantástica”, agregó, pero “en ese momento, no había muchos datos para apoyarla. Era bastante poco probable”.

Weinberger, Arkin y sus colegas crearon un vector modelo VIH-1 -virus que puede entrar a células humanas, llevando consigo un componente clave de la maquinaria de replicación del VIH: un gen llamado Tat-. Tat facilita la transcripción del genoma completo del VIH, incluso la de sí mismo, lo que crea un ciclo de retroalimentación positivo: si una pequeña parte de Tat está cerca, entonces el genoma del VIH se transcribe eficientemente, lo que hace más Tat y así sucesivamente. Si una célula no tiene ningún Tat, entonces el

genoma del VIH puede permanecer sin transcribirse y, al ser incapaz de replicarse, el virus se vuelve latente.

Cuando los científicos infectaron cultivos de células humanas con su vector viral, encontraron que las células que expresaban inicialmente un bajo nivel de virus eran muy inestables: después de unos días, todas las células expresaron un nivel alto de virus o ninguno en absoluto.

Cuando Weinberger tomó una célula humana infectada con niveles bajos de virus y le permitió proliferar para formar copias idénticas genéticamente a sí misma, encontró que no toda esta progenie mostraba el mismo comportamiento: algunas aumentaron su expresión viral y otras la desactivaron.

Esta dicotomía en el destino de células idénticas genéticamente es consistente con la idea de que fluctuaciones aleatorias en la expresión génica controlan lo que les sucede a las células, dijeron los investigadores. Para ver si ésta era realmente la mejor explicación, condujeron una gran variedad de controles experimentales para descartar otras hipótesis y después crearon programas computacionales para modelar lo que le sucedería al virus bajo condiciones celulares diferentes.

De los 16 modelos que probaron, sólo uno produjo resultados que igualaron a los observados experimentalmente en las células infectadas. En este modelo, después de que el ARN del VIH entra en una célula huésped, se copia a ADN y luego se hace un poco de Tat antes de que el virus se integre al genoma huésped.

En este punto, Tat se debe modificar químicamente antes de que pueda fomentar la transcripción de más VIH y las fluctuaciones térmicas aleatorias en la célula pueden determinar si estas modificaciones químicas ocurren y cuándo lo hacen.

Debido al ciclo de retroalimentación positivo de Tat, “estas fluctuaciones se pueden amplificar y pueden llevar a comportamientos cualitativos muy diferentes”, dijo Arkin.

Si se dan las modificaciones apropiadas, entonces se transcribe el genoma del VIH y el ciclo de retroalimentación positivo tiene lugar. Si no suceden estas modificaciones en Tat, entonces el VIH deja de expresarse en la célula y posiblemente puede entonces entrar en un estado latente.

La importancia de las fluctuaciones en la expresión depende de que el VIH se exprese en un nivel bajo en la célula inicialmente, dijo Arkin. Comúnmente, sólo cuando unas pocas moléculas interactúan entre sí es que las fluctuaciones aleatorias pueden tener un efecto tan grande en un resultado eventual, explicó.

Los investigadores esperan que la comprensión de la base molecular de la latencia del VIH lleve a nuevos tratamientos para retrasar o detener la progresión al SIDA. Por ejemplo, sugirió Arkin, el análisis sugiere que podría ser eficiente el atacar las modificaciones químicas que debe sufrir Tat antes de que permita que se haga más VIH. “Cuando se cuantifican cosas y se las analiza a este nivel, se obtienen distintas formas de explorar dónde podrían estar los lugares más vulnerables”.

Al comentar sobre el trabajo en un artículo de la sección *Previews* publicado en el mismo número de *Cell*, William J. Blake y James J. Collins del Centro de Biodinámica de la Universidad de Boston, escribieron: “El trabajo de Weinberger *et. al.* representa un adelanto importante para ir de estudios que elucidan los orígenes de la aleatoriedad en la expresión génica hacia estudios que investigan las consecuencias de tal ruido molecular en la función celular. Los autores [presentan] un escenario en el cual el VIH-1 puede asegurar sus apuestas gracias a que tiene una habilidad inherente de proceder ya sea al estado de latencia o a la producción viral. Esta intrigante idea todavía necesita ser probada experimentalmente, y de forma más amplia, todavía hay que realizar mucho trabajo para comprender el papel funcional que posiblemente tiene ese ruido de expresión génica en la progresión de la enfermedad”.