

de biorremediación, son los causantes de los procesos de biodeterioro. Así, las bacterias que son capaces de emplear hierro en sus procesos metabólicos ocasionan la corrosión de conducciones de gas y petróleo. Algunas variedades de bacterias sulfatorreductoras producen un biofilm en la zona interna de dichas conducciones, ocasionando tanto su estrechamiento como su corrosión con las consiguientes pérdidas económicas para las industrias petroleras. La formación de biofilms es una respuesta adaptativa a la necesidad de mejorar la eficiencia en la obtención de sulfatos. Cuando un ambiente es pobre en nutrientes y está sometido a un movimiento de flujo, es una buena idea adherirse a una superficie y de esa forma tener acceso a una gran cantidad de agua con sus correspondientes nutrientes. [Wysong, 2004. En: www.accessexcellence.com/WN/SU/bactercorrode.html].

Una vez que se ha llevado a cabo la secuenciación del genoma de *Desulfovibrio vulgaris*, una bacteria

sulfatorreductora, se ha encontrado un grupo específico de proteínas que le permiten usar hierro como donador de electrones para sus procesos metabólicos. Estas proteínas pertenecen a un grupo especial de citocromos c que facilitan la transferencia de electrones desde el metal al sulfato, produciendo la reducción química de los metales. La identificación de estas proteínas es importante desde el punto de vista de sus posibles aplicaciones prácticas, tanto en la búsqueda de formas de evitar el biodeterioro como por su uso para limpiar ambientes contaminados con metales tóxicos mediante técnicas de biorremediación.

Un ecologista considerará que las bacterias que «están devorando» el Titanic constituyen aliados inestimables en el proceso de biorremediación del fondo oceánico. Sin embargo, un apasionado de la leyenda del Titanic las verá como responsables del biodeterioro de sus restos. En cualquier caso, ellas serán las responsables de su completa eliminación.

¿METABOLISMO VÍRICO?

Guillermo Domínguez Huertas

Estudiante de Biología de la Universidad de Málaga

Según el Premio Nobel Peter Medawar, un virus no es más que un pedazo de ácido nucleico rodeado de malas noticias. Los virus no son células, son endoparásitos estrictos y, además, desde el punto de vista genético no tienen metabolismo. Dependen fisiológicamente de la célula viva. Por ello, muchos no los consideran seres vivos. Famosa es la polémica sobre si los virus están vivos, que se ha convertido en el debate sobre el sexo de los ángeles de la biología moderna ¿Y qué importa que los virus estén vivos o no? Lo que está claro es que dependen de la vida y la modifican. Durante una infección, el virus no construye «su propia célula dentro de una célula», sino que funciona como una pieza añadida de material genético que altera toda la maquinaria. El virus no se limita a replicar su genoma y producir viriones. Son necesarias ciertas interacciones virus-célula para que el ciclo de multiplicación vírica y la habilidad para causar la enfermedad tengan éxito. La alteración de las funciones normales de la célula infectada (citopatogenia) en el plano molecular es interesante para comprender, por ejemplo, cómo el huésped induce una respuesta de defensa y cómo el virus despliega la respectiva evasión. En otras palabras, nos interesa diferenciar qué cosa es vírica y qué otra celular. ¿Y por qué? La quimioterapia antivírica se ha quedado muy atrás respecto a la desenfrenada industria de los antibióticos. Los antibacterianos van dirigidos contra enzimas y estructuras exclusivas de los procariotas y esenciales para su viabilidad. Las bacterias sí son células. Incluso las rickettsias y las clamidias, endoparásitos de

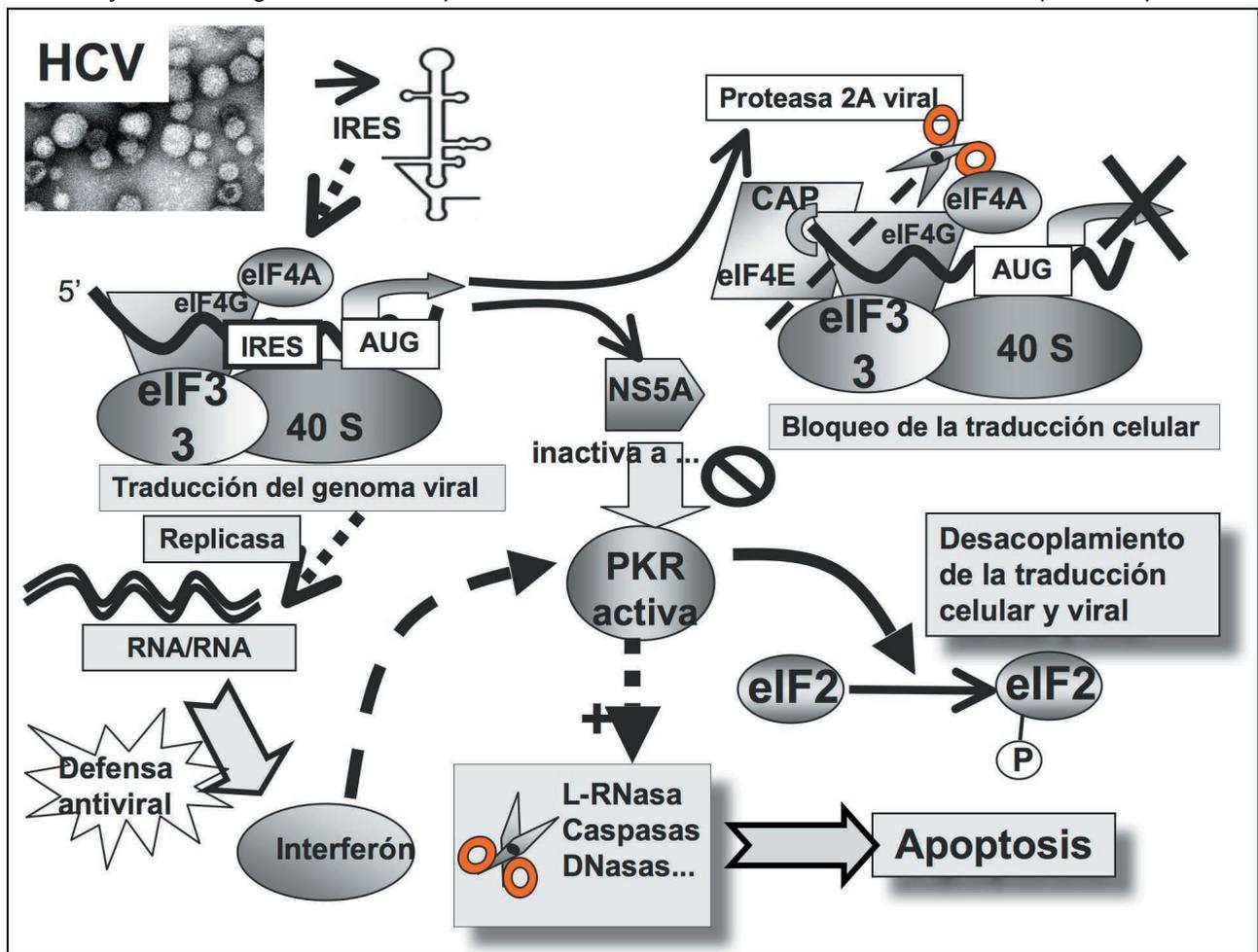
células eucariotas, presentan todas las enzimas para la replicación. Aún cuando catalizan reacciones similares, las enzimas microbianas difieren lo suficiente de sus homólogos eucariotas como para diseñar antibióticos específicos contra ellas. El que los virus dependan de la célula hospedadora en varios aspectos de su ciclo de crecimiento ha complicado tremendamente el desarrollo de los fármacos inhibidores de la multiplicación del virus y no de las células. Pero desde hace veinte años, existen en el mercado varios fármacos antivíricos seguros, y estamos a punto de alcanzar un nivel que equivaldría al comienzo de la era de los antibióticos a mediados del siglo XX. Inicialmente, estos fármacos se descubrían por azar, frecuentemente durante la búsqueda de fármacos antitumorales. Ahora que se han determinado algunas de las vías moleculares que aprovechan los virus, el diseño racional de fármacos permite apuntar contra las proteínas víricas específicas.

La primera prueba de que los virus pueden dirigir alteraciones en ciertas facetas del metabolismo se remonta al descubrimiento de ciertos fagos T pares modificaban de la síntesis de la citosina mediante un cambio de vía que termina en la 5-hidroxi-metil-citosina para sintetizar un DNA discriminado por DNAsas víricas [Wyatt GR et al., *Nature*. 170:1072-3 (1952)]. Los estudios posteriores de los cultivos celulares inoculados se han centrado principalmente en el efecto citopatógeno distintivo: la caída pronunciada de la síntesis de RNA y proteínas celulares [la famosa «desconexión del hospedador» (*host shutoff*)]. La

causa de este fenómeno radica en una amplia inhibición de la expresión génica provocada por el bloqueo de una o varias fases de expresión: transcripción, procesamiento, transporte o traducción. La primera cuestión es si el bloqueo es un efecto directo de los productos de genes del virus o de la defensa antivírica celular. Estos productos del virus cumplen algunas características: interfieren en varias fases, realizan funciones adicionales a la acción inhibitoria y nunca actúan sobre la propia expresión vírica [Lyles D et al., *Microbiol Mol Biol Rev.* 64:709-24 (2000)]. Desde finales de los ochenta, se conoce la existencia de un mecanismo inusual de traducción, independiente de la caperuza, en el que el mRNA vírico presenta una secuencia estructural denominada «sitio interno de entrada al ribosoma» (IRES, por sus siglas en inglés). El virus de la hepatitis C (HCV) presenta una traducción iniciada por el IRES, que escapa a la inhibición: la proteasa 2A vírica escinde el dominio de asociación de eIF4G con eIF4E, que se une a la caperuza del mRNA del hospedador, impidiendo que el ribosoma lo reconozca. Otra proteína vírica, NS5A, inhibe la actividad de PKR, inducida por el interferón e implicada en las señales de la apoptosis y la restricción traduccional generalizada (véase la figura). De ahí viene que muchas hepatitis C desarrollen resistencias al interferón alfa. Debido a que la vasta mayoría de los genes celulares presentan una

traducción dependiente de la caperuza y a la elevada conservación de la secuencia de los IRES, este tipo de traducción se ha convertido en una atractiva diana antivírica [Gale MJ et al., *Microbiol Molecular Biol Rev.* 64: 239-80 (2000)]. El dominio activo de NS5A del HCV también está significativamente conservado y representa otra posible diana cuyo bloqueo ayudaría a disminuir la resistencia al interferón.

El objetivo esencial de la inhibición génica mediada por productos víricos es bloquear la respuesta antivírica. La apoptosis representa una de esas respuestas, ya que elimina las células infectadas, y hay distintas estrategias víricas que la retrasan. Los poxvirus codifican múltiples factores de evasión inmune, incluyendo algunos que regulan la apoptosis. Este año se ha descubierto que el virus de la vacuna (VV), el paradigma de poxvirus, codifica F1L, una proteína que interfiere en la ruta de salida del citocromo c de la mitocondria al citosol. Muchos menos son los virus que codifican inductores de la apoptosis para obtener ciertas ventajas, como favorecer la difusión de los viriones a través de la fagocitosis de cuerpos apoptóticos. La apoptosis no provoca una respuesta inflamatoria local, por lo que el virus puede seguir infectando y evadir el sistema inmune. El sistema de interferencia por RNA (RNAi) ofrece otra defensa antivírica de eucariotas para la que muchos



Bloqueo de la traducción celular

virus codifican supresores específicos. Incluso la ruta ubiquitina-proteosoma (UPP), tradicionalmente asociada a procesos de defensa, se ha implicado recientemente en la maduración de proteínas de las cápsidas de los retrovirus, incluido el HIV.

Los análisis detallados del patrón de expresión de las células infectadas revelan fenómenos de transactivación específica de los genes, aunque el mecanismo molecular subyacente es aún oscuro. Algunas interpretaciones apuntan a estrategias por las cuales los virus alcanzan la infectividad requerida para el desarrollo de la enfermedad: aumento de la capacidad de adsorción a la célula diana, como el caso de un virus neumotrópico que incrementa la cantidad de una proteasa del espacio bronquial, y que se ha descubierto necesaria para la maduración de las glucoproteínas de su envuelta; o de la capacidad de expansión tisular, como consigue el virus de la rabia para propagarse por el tejido nervioso por vía axonal/trans-sináptica [Prosniak M et al., PNAS. 98:2758-63 (2001)].

Los estudios de estos patrones de expresión están particularmente centrados en las virosis persistentes o crónicas. El objetivo es comprender cómo estos virus evaden la defensas y prolongan la infección hasta hacerla crónica. La persistencia vírica supone una estrategia ideal para proporcionar una fuente mayor y más duradera de contagio. Es típica la aparición de una «coevolución» virus-célula en la que el virus no termina de matar a la célula y logra mantener una producción intermitente de viriones.

En junio del 2003, la revista *Journal of Virology* publicó un interesante artículo del CSIC donde se analizaba la expresión génica de células HeLa infectadas con el VV mediante la tecnología de las micromatrices [Guerra S et al., *J Virol.* 77:6493-506 (2003)]. De los 15000 cDNA humanos usados, el 90% se reprimían claramente, pero un 2,8% daba un sólido patrón de inducción: glutamato Descarboxilasa 2, CD-80, pericentrina...; uno de ellos, WASP, se analizó más detalladamente, ya que una familia relacionada, N-WASP, está implicada en la motilidad intracelular del VV. La WASP se iba acumulando incluso hasta formar inclusiones citoplasmáticas en las células

infectadas. Se trata del primer análisis cuantitativo que puso de manifiesto la expresión intensificada de los genes con un papel potencial en la replicación del VV.

El gran potencial de variación de los virus RNA genera mutantes que escapan a la acción del sistema inmune. SIDA, hepatitis C, rotavirus, virus respiratorio sincitial... son algunos ejemplos que se suman a la lista de vacunas pendientes. Algunas se llegan a dar por imposibles. Además, muchas de las enfermedades contra las cuales no se dispone de vacuna, tampoco tienen una quimioterapia antivírica eficaz. La alta frecuencia de mutación del HIV ha llevado desde finales de los noventa al uso de mezclas de tres fármacos (terapia HAART), con la esperanza de hacer más difícil la aparición de resistencias a los tres fármacos a la vez. La HAART consigue bajar la carga vírica hasta unas cantidades indetectables, pero el retrovirus permanece latente en el genoma. Además, produce muchos efectos secundarios que, en ocasiones, provocan la discontinuidad de su seguimiento, lo que favorece la aparición de resistencias. El uso actual del «cóctel» ribavirina-interferón contra la hepatitis C tiene efectos significativos en algunos pacientes.

Otra problemática de la quimioterapia antivírica reside en los efectos secundarios. Una nueva alternativa, derivada de la teoría de las cuasiespecies, consiste en incrementar la tasa de error de replicación por encima de un umbral que, si se sobrepasa, provoca la aparición de genomas víricos funcionalmente inviables (catástrofe de error) que conducen a la extinción a la clase viable. Este fenómeno se está ensayando con hipermutágenos como la ribavirina o el 5-fluorouracilo (un conocido antitumoral), y aún más interesante, actúan con éxito a dosis bajas [Grande-Pérez A et al., PNAS. 102: 4448-52 (2005)].

La generación de resistencias a antivíricas es esperable desde el principio. En el mundo de los antimicrobianos, a veces, hay que hacer esfuerzos sostenidos durante mucho tiempo para que, tras la victoria contra la enfermedad, volvamos al punto inicial. Pero los renovados bríos con el comienzo de la era de los antivíricos han marcado la necesidad de una investigación básica en busca de nuevas dianas de ataque y a la difícil tarea de resolver los límites del «metabolismo vírico».

