



CONTRIBUCIONES DE LA VIROLOGÍA A LA CIENCIA BÁSICA Y SUS BENEFICIOS

Posted on 20 septiembre, 2018

Tag: [Volumen 4 - Número 2](#)

El interés por el estudio de la virología se originó probablemente con base en la necesidad de controlar las infecciones virales que han afectado a la agricultura, ganadería y la salud humana desde épocas antiguas. Este continuo intento por parte de los médicos e investigadores de estudiar y entender a los virus para poder controlarlos, ha traído como consecuencia el descubrimiento de un sinnúmero de procesos celulares y moleculares realmente asombrosos, que han contribuido de manera crucial en entender algunos de los principios básicos del proceso de la vida.

Los bacteriófagos y el material genético

El nacimiento de la genética molecular surgió a comienzos de los años 50s, con el estudio de los virus que infectan bacterias o bacteriófagos, que son las entidades más diversas y de mayor distribución en la biosfera. Los bacteriófagos, compuestos por una capa externa de proteína y un núcleo interno de DNA, históricamente han sido "modelos" para demostrar la química básica de la vida, la genética bacteriana, la biología molecular, y particularmente se han utilizado para definir la estructura y regulación génica.

Utilizando bacteriófagos, los investigadores Alfred Hershey y Martha Chase, en 1952, determinaron que el DNA es la molécula que transmite la información genética, lo que junto con los hallazgos en 1953 sobre la estructura del DNA de Watson y Crick, asentaron las bases de la revolución de la biología molecular. A partir de entonces, y utilizando a los bacteriófagos como modelos de estudio, fue posible determinar la naturaleza de los genes, cómo se replican y expresan y cómo ocurren y les afectan las mutaciones.

El estudio de los bacteriófagos y las bacterias permitió una serie de avances importantes en el área de la bioquímica durante los años 50s; el descubrimiento de las enzimas de restricción, encargadas de cortar el DNA en puntos específicos, así como de las ligasas, que catalizan la unión de las cadenas de DNA mediante la formación de enlaces fosfodiéster, permitieron a Berg en los años 70s la creación del primer DNA recombinante, una molécula híbrida de DNA del virus SV40 y del bacteriófago lambda. Aunque el temor de un potencial daño producido por este virus recombinante impidió su propagación en ese tiempo, pocos años

después, Herbert Boyer y Stanley Cohen introdujeron un gen de resistencia a un antibiótico en la bacteria *E. coli* y con ello produjeron el primer organismo en contener un DNA recombinante por ingeniería genética. La tecnología de DNA recombinante no fue solamente un parteaguas en la investigación científica, sino que generó la creación de una industria de ingeniería genética que entre sus primeras aplicaciones produjo insulina humana a partir de bacterias. Las implicaciones de la tecnología de DNA recombinante ha ganado importancia desde entonces, y se espera que su mayor impacto sea durante el siglo XXI, como una de las estrategias más viables para el mejoramiento en la agricultura y de la salud animal y humana. En el campo de la agricultura, se han desarrollado cultivos más resistentes, que requieren menos consumo de agua, y cuyos granos están fortificados con beta carotenos (precursores de la vitamina A), para consumo en áreas donde hay faltante dietario de vitamina A. También se está trabajando en la producción de plantas que producen su propio insecticida, con lo que se reducirá la contaminación y los costos por el uso de insecticidas químicos. En el campo de la salud humana, la tecnología de DNA recombinante ya está impactando en la creación de vacunas recombinantes, producción de fármacos y se espera que pronto incida positivamente en la prevención y cura de enfermedades degenerativas a través de la terapia génica.

El estudio de los bacteriófagos y las bacterias que infectan, ha permitido descifrar los mecanismos básicos de transferencia de la información genética, es decir, el movimiento de material genético entre diferentes especies. Hoy en día se conoce que esta transferencia horizontal de material genético observada también entre arqueas, procariontes y eucariontes, es uno de los factores que junto con las alteraciones en las secuencias genéticas y las duplicaciones, deleciones y translocaciones de segmentos de DNA genómico, contribuyen a la variación genética espontánea y por lo tanto constituyen un factor importante en la evolución.

Los virus tumorales de RNA o retrovirus y el dogma de la biología molecular

Durante las décadas previas a 1970, se establecieron y demostraron experimentalmente los principios de cómo la información genética se transfiere en los sistemas biológicos. Se descubrió el "dogma central de la biología", en el que se describe que en todos los organismos el código genético presente en el DNA, se transcribe a un RNA mensajero cuya información es traducida en proteínas, principales moléculas efectoras de las funciones de la vida. Sin embargo, el descubrimiento y el estudio de los virus tumorales de RNA, también conocidos como retrovirus, que poseen la capacidad de transformar células normales en cancerosas, determinó que su replicación era incompatible con el dogma central. Howard Temin y David Baltimore, probaron que los retrovirus sintetizan DNA viral a partir de su genoma de RNA mediante una reacción catalizada por la enzima viral transcriptasa reversa, una polimerasa de DNA dependiente de RNA (1, 12).

La posibilidad de convertir al RNA mensajero en copias de DNA (cDNA) ha tenido muchas aplicaciones, que han revolucionado el campo de la biología molecular, como la expresión heteróloga de proteínas individuales o la identificación de genes que participan en funciones celulares específicas, ya sea a partir de

bancos de cDNA o de microarreglos de cDNA. Particularmente, estos últimos representan un método poderoso para evaluar los niveles de expresión génica de miles de genes simultáneamente, con aplicaciones muy diversas, en detección de enfermedades, terapias con fármacos y en la identificación de perfiles de genes celulares cuya expresión es modulada en respuesta a una infección producida por patógenos, entre otros ([10](#), [12](#)).

Regulación de la síntesis proteica y estrés celular

El estudio de virus que infectan células eucariontes, también ha contribuido de manera substancial en el entendimiento de muchos procesos celulares. Un ejemplo de ello es el virus de la poliomielitis (PV), que causó epidemias devastadoras en países con altos estándares de higiene durante la primera mitad del siglo XX. El interés mundial de estudiar a este virus para controlar y prevenir la poliomielitis, trajo como resultado el determinar que este virus inhibe la síntesis canónica de proteínas o traducción dependiente de cap de su célula hospedera, mientras que su RNA genómico, que no posee un cap en su extremo 5', se traduce eficientemente a través de la unión del ribosoma en una región interna denominada: sitio de unión interna del ribosoma o IRES (del inglés: internal ribosome entry site). A este mecanismo alternativo de inicio de la traducción se le conoce como: "traducción dependiente de IRES" ([10](#)). En condiciones de estrés celular, en las que la traducción dependiente de cap se inhibe, como durante el choque térmico, algunas proteínas se sobre-expresan para contrarrestar la situación de estrés. Esta condición semejante a la que ocurre durante la infección por PV, permitió determinar que el inicio de la traducción de estos RNAm celulares se regula mediante un mecanismo parecido. Hoy en día se conoce que bajo algunas condiciones fisiológicas, patofisiológicas y de estrés en las que la traducción dependiente de cap es inhibida, como durante la mitosis, hipoxia, diferenciación, crecimiento y proliferación celular, apoptosis y angiogénesis, el inicio de la traducción se lleva a cabo mediante mecanismos de unión interna del ribosoma, para mantener la síntesis de proteínas específicas requeridas durante la respuesta al estrés o para permitir la recuperación de la célula del propio estímulo ([8](#)). Entre el 10 y 15% de todos los RNAm celulares tienen la capacidad de iniciar la traducción de manera dependiente de cap o de IRES y producir proteínas idénticas. El estudio de los mecanismos de traducción de estos virus, permitió romper con el dogma de la traducción canónica y entender los procesos de regulación de la expresión génica en condiciones de estrés.

Regulación de la expresión genética

Procesamiento del RNA o splicing alternativo

A partir del conocimiento obtenido como resultado de los avances en la biología molecular durante los años 70s, se especuló que la cantidad de proteínas que se producían en las células eucariotas, era superior al número de genes que se había calculado que contenían. La búsqueda de una respuesta a este hecho, permitió el descubrimiento del "splicing alternativo", un proceso de regulación génica en el que un solo gene

puede producir diferentes proteínas, llegando en ocasiones a centenares o miles de variantes como resultado de la edición de intrones de los RNAs heterogeneonucleares para producir los RNAm maduros. El splicing alternativo fue por primera vez descrito estudiando la regulación genética de los adenovirus, un virus de DNA, que durante la fase tardía de la infección produce un único transcrito de gran tamaño a partir del cual se generan distintos RNAm que codifican diferentes proteínas virales (2).

Cuando el mecanismo de splicing alternativo está alterado debido a una edición incorrecta de los intrones de los genes que se relacionan con la transformación tumoral y la progresión del cáncer, ocurre la activación de procesos como la apoptosis, angiogénesis, migración celular y metástasis (4), lo cual contribuye con el establecimiento de cáncer o de enfermedades genéticas.

Proteínas reguladoras de la transcripción

El estudio de los virus también contribuyó con el descubrimiento de los factores de transcripción (FT), que son proteínas que reconocen secuencias específicas cercanas al inicio de la transcripción en el DNA, se unen a ellas y actúan como activadoras o represoras de la síntesis del RNA. Estos factores también constituyen elementos clave de regulación de la expresión de la información codificada en los genes. El primer FT eucariótico descubierto fue el antígeno T grande del virus de simio 40 (SV40), que está involucrado en la replicación del genoma viral y en la regulación del ciclo celular. Esta proteína viral actúa como un represor de la transcripción de los genes supresores de tumores de las células hospederas, como p53, lo cual contribuye a una proliferación celular incontrolada e induce transformación maligna. Son numerosos los FT que participan en el desarrollo de enfermedades, y la mayoría de ellos actúan como oncoproteínas, por lo que su estudio está permitiendo entender algunos de los mecanismos implicados en el cáncer y por lo tanto en el desarrollo de herramientas para coadyuvar con su control.

Otros aspectos de la regulación de la expresión génica, que han sido entendidos por el estudio de los virus, son la estructura y organización del cromosoma (6), identificación de señales de la transcripción como las señales de poli A y la poli A polimerasa (5, 7), modificaciones post transcripcionales como la metilación del cap en los RNAm y la edición del RNA m (splicing) (3) entre otros.

Muchos de los fundamentos de los procesos moleculares más importantes en las células han sido esclarecidos estudiando a los virus. Su similitud con los genes celulares y su austeridad genómica, comparada con la de la célula, hace que los virus tengan que utilizar la misma maquinaria molecular para sus propios procesos, por lo que constituyen una herramienta simplificada para entender este sistema complejo. Las últimas cinco décadas han sido muy productivas en la investigación en virus, y los resultados de ello han impactado aspectos diversos de la virología como desarrollo de vacunas y fármacos para el control de las enfermedades virales, generación de conocimiento sobre la patogénesis, la epidemiología y el descubrimiento de nuevos aspectos de la biología molecular.

Referencias

1. Baltimore, D. 1970. Viral RNA-Dependent DNA Polymerase - RNA-Dependent DNA Polymerase in Virions of RNA Tumor Viruses. *Nature* 226:1209-&.
2. Berk, A. J. 2016. Discovery of RNA splicing and genes in pieces. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113:801-805.
3. Chow, L. T., R. E. Gelin, T. R. Broker, and R. J. Roberts. 2000. An amazing sequence arrangement at the 5' ends of adenovirus 2 messenger RNA (Reprinted from *Cell*, vol 12, pg 1-12, 1977). *Rev Med Virol* 10:362-369.
4. David, C. J., and J. L. Manley. 2010. Alternative pre-mRNA splicing regulation in cancer: pathways and programs unhinged. *Genes Dev* 24:2343-2364.
5. Fitzgerald, M., and T. Shenk. 1981. The sequence 5'-AAUAAA-3' forms parts of the recognition site for polyadenylation of late SV40 mRNAs. *Cell* 24:251-260.
6. Germond, J. E., B. Hirt, P. Oudet, M. Gross-Bellard, and P. Chambon. 1975. Folding of the DNA double helix in chromatin-like structures from simian virus 40. *Proc Natl Acad Sci U S A* 72:1843-1847.
7. Gutiérrez-Escolano, A. L. 2006. inicio de la traducción dependiente de IRES, un mecanismo alternativo para la síntesis de proteínas. *REB* 25:12-19.
8. Kates, J., and J. Beeson. 1970. Ribonucleic acid synthesis in vaccinia virus. II. Synthesis of polyriboadenylic acid. *J Mol Biol* 50:19-33.
9. Komar, A. A., and M. Hatzoglou. 2011. Cellular IRES-mediated translation: the war of ITAFs in pathophysiological states. *Cell Cycle* 10:229-240.
10. Liu, H. C., Z. He, and Z. Rosenwaks. 2001. Application of complementary DNA microarray (DNA chip) technology in the study of gene expression profiles during folliculogenesis. *Fertil Steril* 75:947-955.
11. Pelletier, J., and N. Sonenberg. 1988. Internal initiation of translation of eukaryotic mRNA directed by a sequence derived from poliovirus RNA. *Nature* 334:320-325.
12. Speed, T. P. 2003. *Statistical analysis of gene expression microarray data*. Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, FL.
13. Temin, H. M., and S. Mizutani. 1970. Viral RNA-Dependent DNA Polymerase - RNA-Dependent DNA Polymerase in Virions of Rous Sarcoma Virus. *Nature* 226:1211-&.

Ana Lorena Gutiérrez Escolano