

Aspectos genéticos del virus del dengue

Genetic aspects of dengue virus

Mike Contreras^{1*} María Angélica Rincón²

Andrea Vásquez Guillén³ Ruth Moreira⁴

Diana Callejas⁵

Resumen

El dengue es un virus endémico en regiones tropicales, que está asociado a las precipitaciones, temperatura, urbanización y distribución de su principal vector, Aedes aegypti. La carga mundial de esta enfermedad no es bien conocida, pero sus patrones epidemiológicos son alarmantes tanto para los seres humanos, la salud y economía global. El dengue se ha identificado como una enfermedad del futuro debido a las tendencias hacia el aumento de la urbanización, la escasez de agua y, posiblemente, el cambio ambiental. La transmisión de este virus se reporta principalmente en las regiones del Mediterráneo Oriental, América, Asia Sudoriental, Pacífico Occidental y África. A partir del conocimiento del genoma del dengue se puede conocer más a detalles el posible comportamiento de esta enfermedad incidente. La creación de moléculas terapéuticas y la toma de decisiones en la clínica se basan en el conocimiento acerca de los aspectos genéticos del virus, pues a este nivel se puede medir la virulencia y patogenicidad del mismo. En este sentido, el objetivo de este trabajo fue describir los elementos más importantes del virus, su distribución génica, los elementos de resistencia conferido por su estructura a nivel intracelular y el ciclo replicativo respectivo de esta familia viral.

Palabras clave: Virus, dengue, regiones no codificantes, virus ARN, genes virales.

Abstract

Dengue is an endemic virus in tropical regions, which is associated with rainfall, temperature, urbanization, and distribution of its main vector, Aedes aegypti. The global burden of this disease is not well known, but its epidemiological patterns are alarming for both human beings, the health and the global economy. Dengue has been identified as a disease of the future due to trends towards increasing urbanization, water scarcity, and possibly environmental change. Transmission of this virus is reported mainly in the Eastern Mediterranean, America, Southeast Asia, Western Pacific and Africa regions. From the knowledge of the dengue genome, it is possible to know more in detail the possible behavior of this disease incident. The creation of therapeutic molecules and decision-making in the clinic are based on knowledge about the genetic aspects of the virus, since at this level its virulence and pathogenicity can be measured. In this sense, the objective of this work was to describe the most important elements of the virus, its gene distribution, the resistance elements conferred by its structure at the intracellular level, and the respective replicative cycle of this viral family.

Keywords: Viruses, dengue, non-coding regions, RNA viruses, viral genes.

*Dirección para correspondencia: mkntrrs@gmail.com

Artículo recibido el 21-10-2020 Artículo aceptado el 18-02-2021 Artículo publicado el 15-05-2021

Fundada 2016 Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica de Manabí, Ecuador.

Introducción

El virus del dengue (DENV) es un flavivirus envuelto que pertenece a la familia Flaviviridae. Desde el punto de vista epidemiológico y clínico, el DENV se puede clasificar por el complejo antigénico de reconocimiento en cuatro serotipos: DENV1, 2, 3 y 4 respectivamente; compartiendo una similitud entre un 65 a 70 % en la secuencia aminoacídica dentro de cada grupo.

¹ Departamento de Microbiología y Parasitología Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Mérida, Venezuela.

² Departamento de Microbiología y Parasitología Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Mérida, Venezuela.

³ Departamento de Microbiología y Parasitología Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Mérida, Venezuela.

⁴ Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí, Facultad de Ciencias Médicas, carrera de Medicina, Manabí, Ecuador.

⁵ Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Manabí, Manabí, Ecuador.

Asimismo, dentro de cada serotipo se pueden distinguir 5 genotipos clasificados mediante una divergencia no mayor al 6 % dentro de una región dada del genoma para cada genotipo^{1,2}. Los cuatro serotipos circulan periódicamente en áreas endémicas e hiperendémicas y, sin distinción alguna, todos causan la enfermedad conocida como dengue³.

Recientemente, algunos investigadores han propuesto la aparición de un quinto serotipo de DENV (DENV5), basándose en un virus atípico que fue detectado durante el cribado de muestras virales tomadas en un paciente en Asia en el 2007, y el cual fue anunciado oficialmente en octubre de 2013⁴.

Este último, a pesar de ubicarse filogenéticamente diferente y presentar un comportamiento antigénico distinto a los cuatro serotipos antes reportados, se cree que anda circulando entre los primates no humanos, debido a que se ha demostrado que su transmisión se da por el ciclo selvático, pero no por el ciclo humano; no obstante, no hay fundamento que sostenga si puede haber transmisión cruzada^{5,6}.

En este sentido, el objetivo de este trabajo fue describir los elementos más importantes del virus, su distribución génica, los elementos de resistencia conferido por su estructura a nivel intracelular y el ciclo replicativo respectivo de esta familia viral.

Epidemiología del DENV

Cada serotipo se mantiene mediante dos ciclos ecológicos y evolutivos distintos; estos son el ciclo selvático o también llamado enzoonótico y el ciclo humano o urbano endémico/epidémico. El ciclo selvático se caracteriza por involucrar primates no humanos. La persistencia del DENV se puede dar mediante transmisión transovárica en algunas poblaciones de mosquitos en *Aedes arbóreos*; tales como *Aedes luteocephalus*, *Aedes furcifer* y *Aedes niveus* spp.

Por su parte, en el ciclo humano estos son los únicos reservorios y huéspedes de propagación, siendo este un patrón característico de las enfermedades producidas por arbovirus. Por otra parte, los dos vectores responsables de la transmisión del DENV son el mosquito doméstico o vector primario *Aedes aegypti* subsp. *aegypti* y el mosquito peridoméstico o vector secundario *Aedes albopictus*⁷.

El *Aedes aegypti* se ha adaptado al entorno urbano y se caracteriza por reproducirse en climas tropicales o semitropicales en receptáculos de agua estancada o en plantas cercanas a los hábitats humanos. Además, también es considerado el principal vector en el hemisferio occidental; mientras que el *Aedes albopictus* se puede encontrar en una gama de ambientes tropicales. Aunado a ello, este último, en contraste con *A. aegypti*, que no puede hibernar en los estados del norte; puede emigrar más hacia el norte durante el invierno, lo que aumenta el riesgo del dengue epidémico en Estados Unidos. Este también sirve como vector primario del dengue en países en donde *A. aegypti* está ausente⁸⁻¹⁰.

La amplia distribución del vector, la cocirculación de varios serotipos del DENV, el tamaño de la población en riesgo y el rápido crecimiento demográfico y urbano en zonas con malas condiciones sanitarias¹¹, han propiciado un alto índice de enfermos. De acuerdo a la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en América Latina para el cierre del año 2019 se notificaron un total de 3 139 335 casos de dengue (incidencia de 321,58 casos por 100 000 habitantes) y 1 538 defunciones, con una tasa de letalidad del 0,049 %. En ese mismo año, países como Ecuador presentaron una baja incidencia del mismo, con un total de 4 799 casos y 2 fallecidos. Mientras que, en el presente año, se han confirmado 560 086 casos de dengue y 118 defunciones.

Por otro lado, países como Belice, Colombia, Costa Rica, Ecuador, Dominica, Honduras, México, Panamá, Perú y la República Dominicana reportan entre 2 a 3 veces más casos que en el año previo^{12,13}. Otras características como el deterioro de los sistemas de salud, los programas de control de vectores mal ejecutados, la globalización de la economía, los viajes internacionales, la deforestación de los bosques y los cambios climáticos han llevado a aumento exponencial en la incidencia del dengue en las Américas, donde actualmente es un problema de salud pública.

A su vez, los costos directos e indirectos del dengue son muy elevados, cerca de 39 mil millones de dólares estadounidenses por año se utilizan en atención al paciente y controlando el vector¹¹. Es por ello que, en los últimos 70 años, el número de personas infectadas ha aumentado constantemente. Según aproximaciones cartográficas, el DENV es la enfermedad viral transmitida por artrópodos más prevalente en el mundo, causando actualmente 390 millones de infecciones totales, 96 millones de casos clínicamente aparentes y 500 000 mil presentaciones de dengue grave al año en todo el mundo; además, al menos 2 500 millones de personas en riesgo de contagiarse¹⁴⁻¹⁶.

Aspectos clínicos de la enfermedad

Cada uno de los cuatro serotipos del DENV puede causar un espectro de enfermedad que puede ir desde una forma clínica inaparente hasta una enfermedad potencialmente mortal. Es por ello, que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido criterios y desde el punto de vista clínico en la actualidad se reconocen dos espectros de esta enfermedad: Dengue y Dengue grave.

Dentro del primero se encuentra el grupo A (dengue sin signos de alarma), representado por individuos que viven o viajan a zonas endémicas donde la enfermedad está presente. Estas personas muestran fiebre y dos o más de las siguientes manifestaciones: náuseas, vómito, exantema, cefalea y dolor retro-ocular, mialgias y artralgias, erupción leve maculopapular, petequias (en algunos casos puede evolucionar a hemorragia digestiva y hemotipsis), o prueba de torniquete positiva y leucopenia.

Se incluye de igual forma el grupo B (dengue con signos de alarma), en este nivel los pacientes se caracterizan por presentar, además de los anteriores, dolor abdominal intenso y continuo, vómitos persistentes, acúmulo de líquidos (en peritoneo, pleura y pericardio), sangrado de mucosas, letargia, irritabilidad, depresión, hepatomegalia y aumento del hematocrito asociado a rápida disminución del recuento de plaquetas^{8,17,18}. También se han descrito casos de hemorragia esplénica subcapsular y rotura del bazo, hemorragia uterina causante de aborto espontáneo y hemorragia grave posparto.

En relación con el dengue grave (grupo C), se presentan tres características fundamentales que demarcan esta fase de la enfermedad: la extravasación de plasma sobre todo en la pleural y cavidad abdominal, hemorragia grave y compromiso grave de órganos como el hígado. Aunado a ello, la persona evidencia un estado de shock hipovolémico, con insuficiencia respiratoria, sangrado intenso y un compromiso orgánico importante, afectación del sistema nervioso central con alteraciones de la conciencia, afectación del miocardio y otros órganos. También, se ha determinado que este se debe aparentemente a una respuesta inmunopatológica a la infección y por lo general en el contexto de la inmunidad heteróloga debida a una infección previa por un tipo de VDENV diferente o por otro flavivirus. Otros factores que contribuyen a la aparición de esta forma de la enfermedad incluyen la cepa y el serotipo del virus infectante, al igual que la edad, el estado inmunitario y la predisposición genética del paciente^{8,17,18}.

Diversos estudios han señalado que, de todos los serotipos antes mencionados, los serotipos 2 y 3 son los más asociados a la presentación de dengue grave, puesto que estos tienen más virulencia que los antes mencionados. No obstante, las epidemias con alta incidencia de dengue hemorrágico se han relacionado con una infección primaria con DENV-1 seguida de infección por DENV-2 o DENV-3^{2,19}.

Organización estructural y funcional del genoma viral

El genoma del DENV consiste en una sola cadena de ARN (ARN monocatenario (ARNm) o ARN simple banda (ARNsb) en sentido positivo (+) de aproximadamente 10,7 – 11 kb, que codifica para solo un marco abierto de lectura compuesto por aproximadamente 3400 codones. No obstante, es importante destacar que, de todos los serotipos de dicho virus, el serotipo 2 es el más estudiado, por lo que cuya secuencia genómica se encuentra disponible por completo en el GenBank, NC_001471.2²⁰⁻²².

Por otra parte, si se considera el tipo proteínas que están codificadas en el marco abierto de lectura, el genoma se puede dividir en dos regiones; el que codifica las proteínas estructurales: cápside (C), proteína de membrana (prM) y envoltura (E); y el que codifica para las proteínas no estructurales o mejor conocidas como NS (non structural por su traducción al inglés). De manera tal, que los genes del DENV se encuentran organizados del siguiente modo: 5' – C – prM – E – NS1 – NS2A – NS2B – NS3 – NS4A/2K – NS4B – NS5 y 3'²³.

El producto del marco abierto de lectura del DENV es una poliproteína que luego es escindida por proteasas virales y del huésped. La proteína cápside (C) es un homodímero que pesa 11 kDa cuya presencia es esencial para la encapsidación del genoma viral. La proteína de membrana (prM) es una proteína N - glucosilada de 31 kDa que es escindida en la vía trans - Golgi por una furina proteasa en las últimas etapas del ensamblaje viral, dando como resultado el péptido Pr y la proteína M.

La proteína envoltura (E) es una proteína de fusión de membrana dimérica N-glucosilada de clase II que pesa 53 kDa; cuya función es mediar la fusión del virus a la membrana de la célula huésped. Cada subunidad monomérica está compuesta por tres dominios: el dominio I es una estructura de β barril orientada de manera paralela a la membrana viral, el dominio II es una estructura similar a un dedo compuesta por un par de bucles de forma discontinua y el dominio III está localizado en la superficie lateral externo del dímero.

Este último específicamente, es el que interactúa con los receptores de la célula para inducir su ingreso; además, posee los epítomos que se unen a los anticuerpos neutralizantes. Por otra parte, se ha sugerido que este dominio posee los residuos aminoácidos que son los responsables en la determinación del rango de hospederos, tropismo y virulencia entre los flavivirus. Mutaciones dentro de este dominio, como el caso de la mutación N390D que se da en el motivo de unión a los glicosaminoglucanos (386L - 411M) se ha relacionado como potencial determinante de virulencia en genotipos DENV infectando ratones^{3,24}.

Dentro de las proteínas no estructurales se encuentra la NS1, una proteína dimérica N - glucosilada de 46 kDa que está anclada al glicofosfatidilinositol bajo forma intracelular como extracelular. NS2A-2K es una proteína de 22 kDa cuya función es coordinar la replicación, el cambio del empaquetamiento del ARN y el antagonismo de la actividad mediada por interferón. Se ha informado que el gen NS2A-2K se encuentra bajo presión de selección débil en el proceso de evolución viral^{17,24}.

NS2B es una proteína asociada a membrana de 14 kDa que se asocia a NS3 para formar el complejo de proteasa viral y funciona como cofactor de la actividad estructural de la serina proteasa NS3 del DENV. NS3 es una proteína multifuncional con actividad serina proteasa tipo tripsina, helicasa y ARN trifosfatasa; su función es el procesamiento del producto del marco abierto de lectura y la replicación del ARN^{17,24}.

NS4A y NS4B son dos pequeñas proteínas hidrofóbicas de 16 y 27 kDa respectivamente; además, NS4B funciona como inhibidor de la vía de señalización del interferón. Finalmente, se encuentra NS5, que es una proteína conservada multifuncional que está encargada del procesamiento de la caperuza en el ARN viral, también tiene actividad ARN polimerasa dependiente de ARN y de localización nuclear e inducción de interleucina 8 (IL-8)^{17,24}.

Una característica relevante del genoma del DENV es que se encuentra flanqueado por dos regiones no codificantes (RNC). La región en sentido 5' (RNC 5') o también referida como corta, consta de 96 nucleótidos y a su vez se encuentra conservada en los cuatro serotipos, y la región en sentido 3' (RNC 3') o denominada larga, consta de 450 nucleótidos. A diferencia de la RNC 5' que es altamente conservada, la RNC 3' comprende tres dominios, el dominio I se secciona en un segmento hipervariable y un segmento semivariable^{25,26}.

A pesar de la composición de la estructura primaria que pueda haber en las RNC del DENV; el análisis estructural y funcional de estas secuencias ha demostrado la presencia de estructuras secundarias, que le confieren estabilidad al ARN durante el ciclo replicativo y la traducción del virus^{25,26}.

Hacia el extremo del RNC 5' se hayan tres estructuras secundarias. En los primeros 100 nucleótidos del segmento propiamente del RNC se ubican dos bucles de horquilla (BH) A y B. El BHA está compuesto por 70 nucleótidos y el BHB por 30 nucleótidos, ambos separados por una secuencia de poli uracilo (poli – U). Ambas estructuras se requieren por separado para la síntesis del ARN viral y la circularización del genoma; es decir, el BHA funciona como promotor activando a la polimerasa NS5 e iniciar la síntesis del ARN, y el BHB contiene la secuencia región corriente arriba de AUG (RCA) que es complementaria a la que se encuentra en el RNC 3'. Luego, corriente abajo se encuentra un bucle de horquilla conservado que está en la región del gen cápside, por esta razón se llama horquilla de la cápside (Hc)²⁵⁻²⁸.

Por otro parte, hacia el extremo del RNC 3' se hayan otras seis estructuras secundarias distribuidas entre los tres dominios. En el dominio I, reconocido como región variable, se hayan dos estructuras de bucle de horquilla (BH) que recientemente se identificaron como región de ARN resistente a la exoribunucleasa XRN1 (ARNrex), ambas estructuras están reforzadas por dos pseudonudos (PN) denominados PN1 y PN2. La región de ARNrex es fundamental para evitar la degradación del ARN por la exoribunucleasa XRN1 y el PN estabiliza la disposición helicoidal que evita aún más el desenrollamiento del ARN²⁵⁻²⁸.

En el dominio II están incorporadas dos estructuras en forma de mancuernas (MC) 1 y 2. Al igual que los BH que están en el dominio I, las MC1 y MC2 están reforzadas con dos pseudonudos denominados PN3 y PN4. Y, en el dominio III se encuentra una horquilla pequeña (HP) y un bucle de horquilla terminal 3' (BHT3') entre los 400 – 488 nucleótidos. Por otro lado, a diferencia de las secuencias que a continuación, se van a describir en el siguiente título, que permiten la ciclación del ARN viral, en las estructuras secundarias que están en la RNC 3' se hayan dos tipos de secuencia; la primera es la secuencia de pentanucleótido 5' – CACAG- 3' ubicada en el asa superior del bucle BHT3', y las secuencias conservadas repetidas (SCR) 1 y 2 que están en los MC1 y MC2 respectivamente. La ausencia de cualquiera de estas estructuras in vitro ha demostrado que inhibe la replicación viral²⁵⁻²⁸.

Además, este genoma viral cuenta con la caperuza o cap en sentido 5' (m7GpppAmN), que le atribuye la función de estabilizar el ARN viral, dar inicio a la traducción, alterar las vías de activación en defensa antiviral de la inmunidad innata y conferir protección contra las exonucleasas celulares. Pero su extremo 3' termina con un OH, es decir, no tiene una cola de poli adenina (poli – A)^{27,29}. La Figura 1 muestra el genoma del DENV.

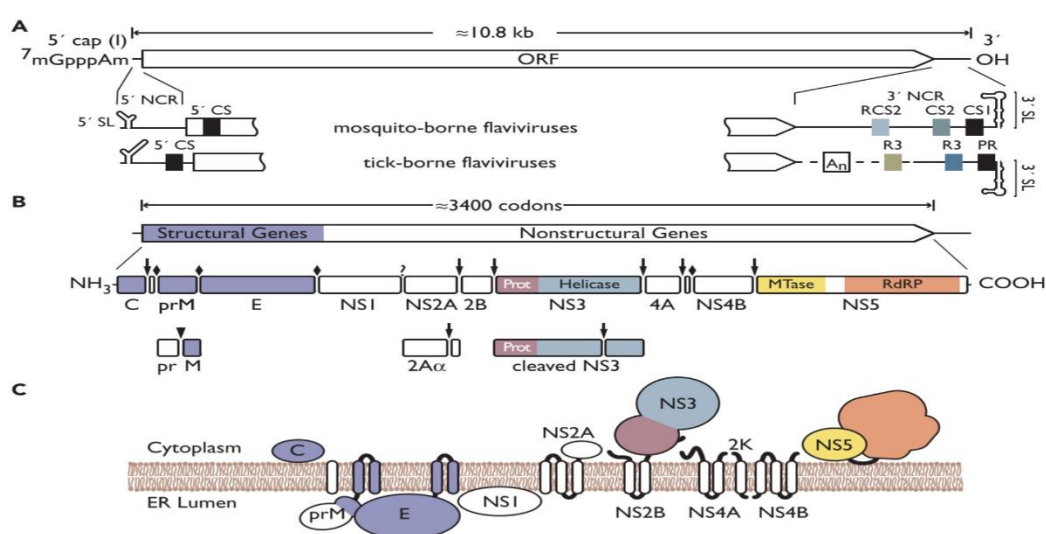


Figura 1. Estructura del genoma de flavivirus y expresión de proteínas.

Estructura del genoma y elementos de ARN. El genoma viral se representa con el marco de lectura abierto (ORF), el límite 5' y las regiones no codificantes (NCR) 5' y 3' indicadas. Se indican las estructuras de ARN funcionalmente significativas dentro del genoma viral. B: Productos de

procesamiento y escisión de poliproteínas. Los recuadros debajo del genoma indican los precursores y las proteínas maduras generadas por la cascada de procesamiento proteolítico. Las proteínas estructurales son de color púrpura, mientras que las proteínas no estructurales (NS) son blancas o están sombreadas según sus subunidades enzimáticas, como se indica. Se muestran los sitios de escisión para la signalasa del huésped, la serina proteasa viral (flecha hacia abajo), la furina o proteasa relacionada (triángulo) o proteasas desconocidas. C: topología de membranas de poliproteínas. Se muestra la orientación de membrana propuesta de las proteínas de flavivirus. Las proteínas están aproximadamente a escala (las áreas son proporcionales al número de aminoácidos) y están ordenadas (de izquierda a derecha) de su aparición en la poliproteína³⁰.

Secuencias reguladoras en las regiones no codificantes (RNC)

Dentro de las RNC del ARN viral se encuentran varios tipos de secuencias complementarias o de ciclación. Las primeras en reconocerse fueron las secuencias conservadas (SC), que poseen 11 nucleótidos; la SC de la RNC 5' se encuentra dentro del núcleo del gen cápside, y la SC de la RNC 3' se encuentra entre el pseudonudo 1 y el bucle en horquilla. Las segundas fueron identificadas como secuencias de la región corriente arriba de AUG (RCA1) que poseen 16 nucleótidos; La RCA1 en la RNC 5' está ubicada en la estructura de bucle en horquilla B antes del codón de inicio AUG del gen cápside, y la RCA1 de la RNC 3' está ubicada en la estructura bucle de horquilla^{29,31}.

En el caso del DENV solo existe una repetición por cada RNC de estas secuencias, a diferencia de otros flavivirus que tienen dos y hasta tres repeticiones en sus RNC. La principal función de estas secuencias es que se hibridan, al ser invertidas en los extremos del ARN pueden complementarse y logran mediar una interacción ARN – ARN de largo alcance, permitiendo que el ARN se circularice o cicle. También son necesarias para el reclutamiento y el posicionamiento correcto de la ARN polimerasa NS5 para el inicio de la síntesis de ARN de cadena negativa. Aunque se ha demostrado que induciendo mutaciones puntuales en SC 5', SC 3', RCA 5' y RCA 3' no causa una disminución de la traducción, pero si hay compromiso en la síntesis del ARN viral, ya que de manera general las SC y las RCA contribuyen a la síntesis del ARN del virus^{29,31}.

Por otro lado, se ha identificado una secuencia denominada región corriente abajo del AUG (RCA2) que se encuentra en ambas RNC y que cumple con las mismas funciones que las SC y las RCAA1³².

Replicación del DENV

Luego de ingresar el DENV a la célula huésped ocurre una rápida amplificación del genoma en miles de copias virales a partir de una sola copia de ARN. Cuando el virus está en el citoplasma, por ser de naturaleza ARN (+) se dirige rápidamente a los ribosomas para ser traducido en proteínas virales. Una vez que se expresa la ARN polimerasa dependiente de ARN viral, se genera una copia de ARN en sentido 3' → 5', el producto es una plantilla ARN sentido negativo (ARN (-)), y a su vez esta plantilla contribuye a la generación de nuevas moléculas de ARN (+) viral. Sin embargo, la producción de la plantilla de ARN (-) está regulada, y el número de réplicas de esta comparadas con el número de réplicas de ARN (+), es hasta en un número de 100 veces menor³³.

La adecuada ciclación del genoma del DENV va a permitir: a) amplificar plantillas de longitud completa, b) coordinar la traducción y síntesis del ARN mediante la superposición de los segmentos RNC 5' y 3' a través de secuencias complementarias, c) aumentar la estabilidad del ARN viral, d) favorecer el sitio de exposición para que la polimerasa viral y las proteínas accesorias del complejo de replicación puedan tener su actividad de replicación, y e) controlar los niveles de las cadenas de ARN (-)²⁵.

Como se mencionó anteriormente, en las regiones RNC se encuentran secuencias que permiten la regulación de la expresión viral. Además, de las SC y de las RCA, allí convergen promotores que se

encuentran específicamente en la RNC 3', y por otro lado se han encontrado elementos *cis* que están únicamente en la RNC 5'³⁴.

Traducción del DENV

El proceso de traducción comienza cuando el ARN viral es reconocido por el factor de iniciación de la traducción en eucariotas 4E (eIF4E), que recluta otras proteínas con función de andamiaje (eIF4G) y helicasa (eIF4A). Posteriormente, luego de la formación del complejo ARN viral – factores celulares, este complejo se asocia con el factor de iniciación de eucariotas 3 (eIF3) para lograr la unión con la subunidad ribosomal 43S y ensamblar el complejo de preiniciación, que al explorar el codón de inicio se asocia con la subunidad 60S para ensamblar el complejo ribosómico 80S y así dar lugar a la elongación. Sin embargo, a pesar de que este ARN viral no posee la cola de poli – A en su extremo 3', las secuencias que se describieron previamente son las que contribuyen a la circularización del ARN.

Para que se lleve a cabo la traducción viral es necesario que se dé la interacción entre los elementos *cis* que están localizados en su gran mayoría en la RNC 3' del ARN y los factores celulares o elementos *trans*. Estos elementos son el factor de iniciación de la traducción en eucariotas 1 (eIF1A), la proteína de unión al tracto de poli-pirimidina (PTB), la proteína de unión a Y-box 1 (YB-1) y las ribonucleoproteínas nucleares de expresión heterogénea (hnRNP A1, hnRNP A2/B1 y hnRNP Q). También se ha demostrado que una proteína de unión a la cola de poli – A (PABP) se une al bucle de horquilla 3' del RNC3', explicando la doble función de esta región. Las diversas interacciones que se dan a nivel de la traducción pueden arrojar una visión del tropismo viral³³.

Por otro lado, en muchas infecciones virales es notable la marcada disminución de la traducción de los ARNm celulares producto de la competencia entre los elementos virales y de la misma célula huésped. Para el caso del DENV no aplica esta competencia pues puede tomar una vía no canónica no dependiente de la caperuza³³.

Relaciones evolutivas

Cuando un virus logra infectar una célula, este se va a someter en cualquier momento a una presión selectiva natural debido a las diversas interacciones que ocurren durante la historia natural de la enfermedad, bien sea la acción de elisión del sistema inmune o el efecto farmacológico sobre el genoma del mismo virus cuando se encuentre replicando. Considerando que los arbovirus tienen un rango de hospederos restringidos, estos virus pueden utilizar a un invertebrado como vector y un vertebrado como huésped. Sin embargo, parecen haber logrado resistir a las presiones selectivas que las condiciones celulares de cada huésped le ofrecen, tal como la maquinaria de ARN interferente del vector. En este sentido, luego de la segunda guerra mundial se notó el aumento de la circulación de los cuatro serotipos virales; aunado a esto, se dio lugar a variaciones genéticas en los distintos genomas, apareciendo cepas con elevada capacidad de patogenicidad y virulencia⁵.

Partiendo del hecho que la replicación del genoma se basa en una ARN polimerasa viral propensa a errores (NS5), que genera una población de virus genéticamente variables durante la infección³⁵; el DENV al igual que otros virus de ARN, tiene una ARN polimerasa dependiente de ARN (codificada por NS5) que tiene una tasa de error intrínsecamente alta ($\sim 1 \times 10^{-4}$, que corresponde aproximadamente a una mutación por genoma). Cuando el virus se encuentra dentro de un hospedero humano, las réplicas genómicas se generan bajo un comportamiento de ráfaga (10^3 - 10^4 genomas por célula), la tasa de error de la polimerasa da como resultado una población de genomas virales relacionados, pero genéticamente distintos; organizados mediante una secuencia consenso, dentro de cada huésped humano o mosquito. Es así como a los nuevos genomas virales replicados con variaciones se les puede llamar cuasiespecies. Se cree que estas variantes interactúan de forma cooperativa a nivel funcional y contribuyen colectivamente a la aptitud general de la población viral,

permitiendo adaptarse a entornos cambiantes. Incluso, se han encontrado linajes distintos de un mismo genotipo para DENV1 en pacientes, sugiriendo que este fenómeno puede conferir diversidad en el DENV¹.

Por el contrario, en el mosquito el comportamiento puede ser diferente. Cuando un mosquito se alimenta del humano, solo toma 2µL de sangre. En la cantidad tomada hay una pequeña carga viral; dependiente del estadio de la enfermedad, y solo una pequeña parte de la carga viral adquirida por el mosquito se logra establecer en el intestino del mosquito. En un estudio con secuenciación, se siguieron los cambios genéticos del DENV2 durante la infección en el humano y la transmisión del humano infectado al mosquito. Los resultados mostraron un 90 % de variaciones en las poblaciones de DENV en el humano, en el intestino vector y en las glándulas salivales del mismo. También se observó una presión selectiva sobre los genes proteína de membrana, envoltura y NS1 en los genes virales obtenidos de los humanos, asociándolos, ya que los productos de estos genes son dianas de los anticuerpos. A diferencia, en el vector la variación permanecía neutra y sin cambios. Una de las bondades de la secuenciación es que ha permitido identificar una región en el gen NS3 del DENV1 que podría funcionar como diana terapéutica¹.

A pesar de no ser un evento molecular implicado en la historia natural de la enfermedad por DENV, la recombinación parece ser una alternativa dentro de la evolución de este virus. Aunque, se ha descrito raramente en virus de la familia Flaviviridae. Para el caso del DENV puede ocurrir este fenómeno entre genotipos de un mismo serotipo, pero no entre serotipos. Esto fue demostrado *in silico*, sin embargo, se debe ser precavido a la hora de emitir una conclusión como esta. La posibilidad de recombinación del DENV puede tener implicaciones epidemiológicas y clínicas significativas en regiones endémicas si la licencia de las vacunas atenuadas multivalentes candidatas da como resultado un uso humano generalizado⁵.

Conclusiones

En el mundo, aproximadamente 3,6 billones de personas están en riesgo de infectarse con el virus del dengue y cerca de 400 millones de personas anualmente padecen esta enfermedad. Así, la enfermedad por DENV se reconoce como una amenaza a la salud pública mundial y como una enfermedad re-emergente. Por esta y otras razones de interés epidemiológico se necesita aumentar el conocimiento sobre el DENV. El hecho que no exista una terapia antiviral o una vacuna efectiva contra el DENV, ha motivado a muchos países a hacer estudios moleculares sobre la base genética para comprender la compleja relación fisiopatológica por este patógeno. El análisis de la organización genética, la expresión de proteínas en la célula huésped con sus distintas interacciones moleculares y la tasa de mutaciones en distintas regiones del genoma viral, ha permitido el diseño de estrategias profilácticas, la búsqueda de sitios dianas en el genoma y la interrupción de eventos en el ciclo replicativo.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

1. Sim S, Hibberd ML. Genomic approaches for understanding dengue: insights from the virus, vector, and host. *Genome Biol* [Internet]. 2016;17:38. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13059-016-0907-2>
2. Martina BEE, Koraka P, Osterhaus ADME. Dengue Virus Pathogenesis: an Integrated View. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2009;22(4):564-581. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00035-09>

3. Velandia ML, Castellanos JE. Virus del dengue: estructura y ciclo viral. Infectio [Internet]. 2011;15(1):33-43. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v15n1/v15n1a06.pdf>
4. Mustafa MS, Rasotgi V, Jain S, Gupta V. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. Med J Armed Forces India [Internet]. 2015;71(1):67-70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mjafi.2014.09.011>
5. Vasilakis N, Weaver SC. The history and evolution of human dengue emergence. Adv Viruses Res [Internet]. 2008;72:1-76. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0065-3527\(08\)00401-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0065-3527(08)00401-6)
6. da Silva JM. [A possible fifth dengue virus serotype]. Ned Tijdschr Geneesk [Internet]. 2014;158:A7946. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25227888/>
7. Vasilakis N, Cardoso J, Hanley KA, Holmes EC, Weaver SC. Fever from the forest: prospects for the continued emergence of sylvatic dengue virus and its impact on public health. Nat Rev Microbiol [Internet]. 2011;9(7):532-41 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro2595>
8. Bennet J, Dolin R, Blaser MJ. Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th. ed. Barcelona: Elsevier; 2016. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/mandell-douglas-and-bennetts-principles-and-practice-of-infectious-diseases/bennett/978-1-4557-4801-3>
9. Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA. Microbiología Médica. 25th. Ed. Eds. Jawetz, Melnick y Adelberg. China: McGraw-Gill interamericana; 2013. Diponible en: <http://emintermedica.edu.mx/?libro=microbiologia-medica-25a-edicion>
10. Laredo-Tiscareño SV, Guo X, Bocanegra-García V. Virus del dengue: estructura de serotipos y epidemiología molecular. CienciaUAT [Internet]. 2012;6(3):27-33. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/4419/441942927002.pdf>
11. Ramos-Castañeda J, Barreto F, Martínez-Vega R, Galvão JM, Joint G, Sarti E. Dengue in Latin America: Systematic Review of Molecular Epidemiological Trends. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2017;11(1):e0005224. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0005224>
12. OPS (Organización Panamericana de la Salud), OMS (Organización Mundial de la Salud). Actualización Epidemiológica del Dengue. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=dengue-2158&alias=51692-7-de-febrero-de-2020-dengue-actualizacion-epidemiologica-1&Itemid=270&lang=es [consultada 2020.05.07].
13. PLISA (Plataforma de Información en Salud para las Américas). Ecuador-Casos de Dengue. Disponible en: <https://www.paho.org/data/index.php/es/temas/indicadores-dengue/dengue-subnacional/538-ecu-dengue-casos-es.html>; 2019 [consultada 2020.10.20].
14. Pierson TC, Diamond MS. The continued threat of emerging flaviviruses. Nat Microbiol [Internet]. 2020;5(6):796–812. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41564-020-0714-0>
15. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, Drake JM, Brownstein JS, Hoen AG, Sankoh O, Myers MF, George DB, Jaenisch T, Wint GR, Simmons CP, Scott TW, Farrar JJ, Hay SI. The global distribution and burden of dengue. Nature [Internet]. 2013;496(7446):504-507. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nature12060>
16. Solomon T, Mallewa M. Dengue and Other Emerging Flaviviruses. J Infect [Internet]. 2001;42(2):104–115. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/jinf.2001.0802>
17. OPS (Organización Panamericana de la Salud) y OMS (Organización Mundial de la Salud). Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. La Paz, Bolivia. OPS/OMS, 2010 [Internet]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/978995479213_spa.pdf [Consultado 2020.07.20].
18. Carballal G, Oubiña JR. Virología Médica. 4th. ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Corpus Libros Médicos y Científicos, 2014. Disponible en: <https://catedrabiologiamolecularusal.files.wordpress.com/2017/08/virologia-medica-4a-edicion-carballal-booksmedicos-org.pdf>
19. Suárez-Ognio L, Arrasco J, Casapía M, Sihuíncha M, Avila J, Soto G, Alvarez C, Rodríguez H. Factores asociados a dengue grave durante la epidemia de dengue en la ciudad de Iquitos, 2010 – 2011.

- Rev Peru Epidemiol [Internet]. 2011;15(1). Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-619959?lang=es>
20. Lindenbach BD, Thiel H.-J, Rice C.M. Flaviviridae: The viruses and their replication. In Fields Virology; Knipe DM, Howley PM, Eds. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia, PA, USA; pp. 1101–1152. Disponible en: <https://www.viala.org/img/Lindenbach2007.pdf>
 21. National Center for Biotechnology Information. Dengue virus, complete genome. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NC_001474.2 [consultada 2020.10.14].
 22. Kuhn RJ, Zhang W, Rossmann MG, Pletnev SV, Corver J, Lenches E, Jones CT, Mukhopadhyay S, Chipman PR, Strauss EG, Baker TS, Strauss JH. Structure of Dengue Virus: Implications for Flavivirus Organization, Maturation, and Fusion. Cell [Internet]. 2002;108(5):717–725. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0092-8674\(02\)00660-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0092-8674(02)00660-8)
 23. Blitvich BJ, Firth AE. A Review of Flaviviruses that Have No Known Arthropod Vector. Viruses [Internet]. 2017; 9(6):154. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/v9060154>
 24. Weaver SC, Vasilakis N. Molecular evolution of dengue viruses: contributions of phylogenetics to understanding the history and epidemiology of the preeminent arboviral disease. Infect Genet Evol [Internet]. 2009;9(4):523–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2009.02.003>
 25. Filomatori CV, Lodeiro MF, Alvarez DE, Samsa MM, Pietrasanta L, Gamarnik AV. A 5' RNA element promotes dengue virus RNA synthesis on a circular genome. Genes Dev [Internet]. 2006;20(16):2238–2249. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1101/gad.1444206>
 26. Brinton MA, Basu M. Functions of the 3' and 5' genome RNA regions of members of the genus Flavivirus. Virus Res [Internet]. 2015;206:108–119. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2015.02.006>
 27. Ng WC, Soto-Acosta R, Bradrick SS, Garcia-Blanco MA, Ooi EE. The 5' and 3' Untranslated Regions of the Flaviviral Genome. Viruses [Internet]. 2017;9(6):137. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/v9060137>
 28. Friebe P, Harris E. Interplay of RNA elements in the dengue virus 5' and 3' ends required for viral RNA replication. J Virol [Internet]. 2010;84(12):6103–18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.02042-09>
 29. Alvarez DE, Lodeiro MF, Filomatori CV, Fucito S, Mondotte JA, Gamarnik AV. Structural and functional analysis of dengue virus RNA. Novartis Found Symp [Internet]. 2006;277:120–32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17319158/>
 30. Knipe D.M, Howley P.M. Fields Virology. 6th ed. Philadelphia: Eds. Knipe DM, Howley PM. Philadelphia, PA, USA. Lippincott Williams & Wilkins, 2456 pp, 2013. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciu346>
 31. Iglesias NG, Gamarnik AV. Dynamic RNA structures in the dengue virus genome. RNA Biol [Internet]. 2011;8(2):249–57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4161/rna.8.2.14992>
 32. Álvarez D, Filomatori C, Gamarnik A. Functional analysis of dengue virus cyclization sequences located at the 5' and 3'UTRs. Virology [Internet]. 2008;375(1):223–35. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2008.01.014>
 33. Rothman AL. Dengue Virus. New York: Springer; 2010. Disponible en: <https://www.springer.com/gp/book/9783642022142>
 34. Alvarez DE, Lodeiro MF, Ludueña SJ, Pietrasanta LI, Gamarnik AV. Long-range RNA-RNA interactions circularize the dengue virus genome. J Virol [Internet]. 2005;79(11):6631–6643. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.79.11.6631-6643.2005>
 35. Wash R, Soria CD. True Blood: dengue virus evolution. Nat Rev Microbiol [Internet]. 2015;13(11):662. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro3570>