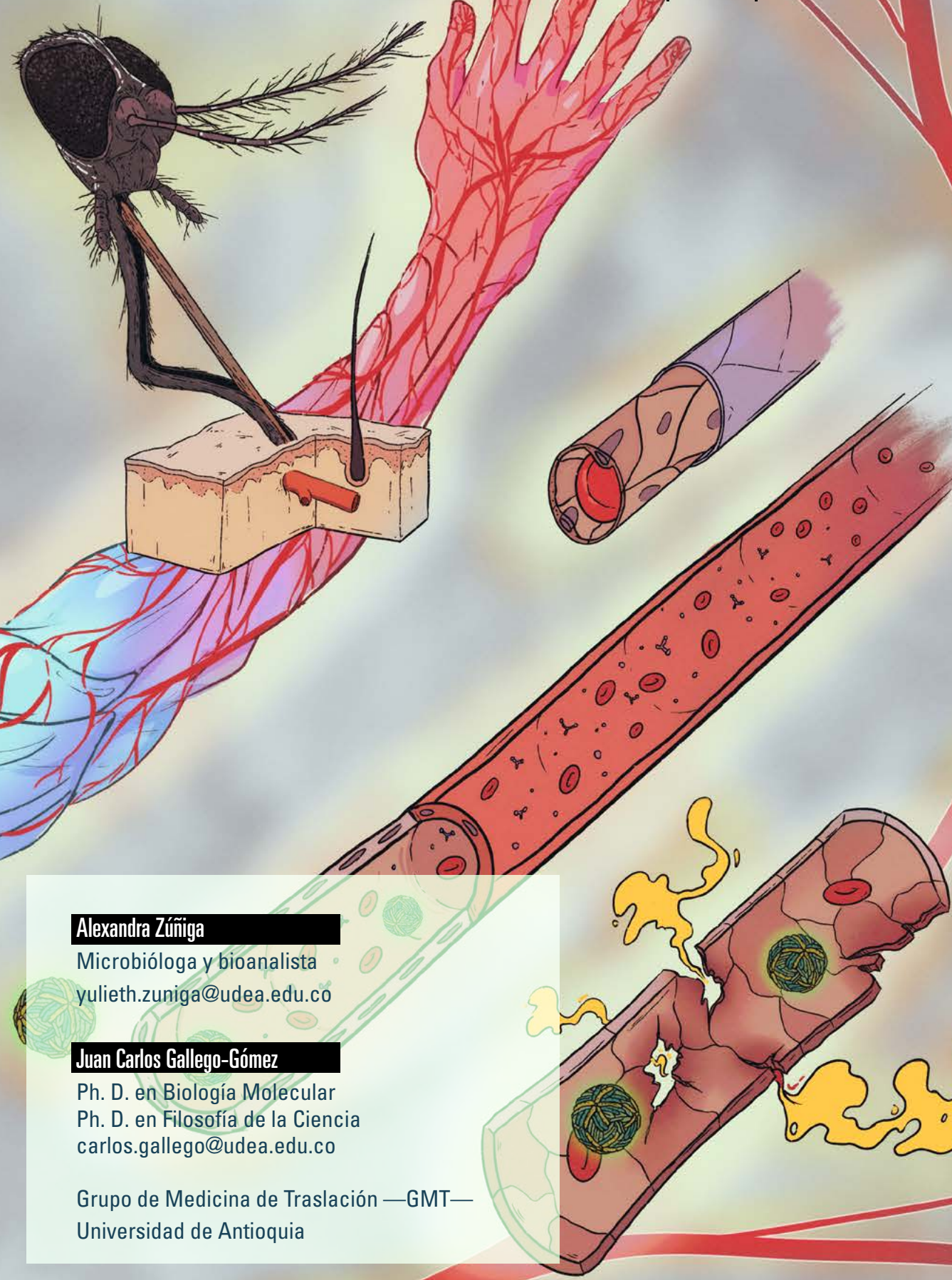


Autopista roja: disfunción endotelial por dengue

En la diminuta y extensa red de nuestro sistema circulatorio se tejen historias de supervivencia y enfermedad. Sobre esta intrincada trama, estudiamos el mecanismo del famoso virus del dengue, que de manera sigilosa, pero implacable, debilita las uniones celulares de la capa que protege nuestros capilares.



Alexandra Zúñiga
Microbióloga y bioanalista
yulieth.zuniga@udea.edu.co

Juan Carlos Gallego-Gómez
Ph. D. en Biología Molecular
Ph. D. en Filosofía de la Ciencia
carlos.gallego@udea.edu.co

Grupo de Medicina de Traslación —GMT—
Universidad de Antioquia

Tu cuerpo alberga un sofisticado sistema de carreteras, unas más angostas que otras, conocidas como microvasculatura o, simplemente, capilares, que forman una red sorprendentemente extensa. Si pudieras estirar todos esos capilares y unirlos, medirían unos noventa y seis mil kilómetros de longitud. ¡Eso es más largo que dos vueltas y media alrededor de la Tierra!

En el sistema vascular tenemos venas y arterias, y de ellas se desprenden unos conductos más pequeños, conocidos como microvasculatura, que comprenden arteriolas, capilares y vénulas. Cada uno posee una capa especial de células llamada endotelio, que recubre la pared interna del vaso como si fuera un manto protector entre la sangre y los tejidos vecinos.

Sin embargo, cuando esta barrera se daña, ocurre lo que conocemos como disfunción endotelial, que abre la puerta a enfermedades potencialmente mortales. Según la Organización Mundial de la Salud —OMS—, cada año se presentan en el mundo aproximadamente treinta millones de casos de sepsis (una respuesta inmune exagerada ante una infección), y seis millones de personas mueren a causa de ella. En estos casos nuestra red de autopistas microscópicas se llena de huecos, fugas y grietas, permitiendo que los líquidos y las proteínas escapen de manera incontrolable, como en una carretera llena de baches y obstáculos que dificultan el paso de la sangre y finalmente desencadenan ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares. Las enfermedades cardiovasculares, que ocasionan alrededor de 17,9 millones de muertes al año, son la principal causa de mortalidad en el mundo.

Por su parte, el virus dengue —DENV—, aunque no ataca directamente los capilares de la microvasculatura (como lo hacen los virus ébola y hantavirus), sí produce una alteración funcional del endotelio tras la liberación de unas sustancias que favorecen un aumento en la permeabilidad vascular como consecuencia de que los vasos se llenan de huecos.

Los anteriores ejemplos de cómo el daño en la microvasculatura afecta tejidos u órganos específicos remarcan su papel crucial en la circulación sanguínea, y permiten comprender por qué resulta fundamental abordar estas alteraciones en aras de ofrecer alternativas terapéuticas para las enfermedades o los padecimientos que se derivan del daño de los capilares.

Dengue, fiebre y disfunción endotelial

Con síntomas como la fiebre, los dolores musculares y el malestar general, el dengue puede convertirse en una experiencia difícil de olvidar. Los casos graves de dengue suelen atribuirse a una intensa respuesta inmune, en la que interactúan moléculas del virus y moléculas del paciente, generando mediadores inflamatorios

que incluyen las células de defensa del organismo y desencadenan una respuesta inflamatoria que afecta las células endoteliales. Sin embargo, a pesar de los intentos con inmunoterapias (medicamentos para el sistema inmune) para controlar el dengue grave, los resultados no han sido satisfactorios, lo que sugiere que la inflamación no es el principal determinante, o al menos no es el único.

Hallazgos que amplían nuestra comprensión de la enfermedad

El DENV tiene dos tipos de proteínas: estructurales, que le dan forma, y no estructurales —NS—, que realizan otras tareas, como la multiplicación del material genético (pero que no son componentes físicos del virus). Una de las proteínas no estructurales, la proteína NS1, ha sido descubierta degradando una capa protectora de la superficie de las células endoteliales: el glicocáliz. Este daño hace que aumente la permeabilidad del endotelio y provoca la fuga de líquido desde el vaso. Se ha descubierto que la proteína NS1 provoca este efecto sin activar la respuesta inflamatoria en el organismo, razón por la que tal vez la inmunoterapia que mencionamos antes no ha sido útil en la terapia contra la infección por dengue grave.

Hasta ahora nos hemos enfocado en la capacidad de la NS1 para alterar la permeabilidad de los vasos, pero ese no es el único mecanismo que podría explicar por qué el dengue provoca la fuga de plasma. El endotelio también se conserva gracias a que existe una especie de puentes que conectan las células, y como todos los puentes, tienen tablas (uniones intercelulares) y cables (citoesqueleto). Por eso es fundamental investigar sobre otros mecanismos más complejos que podrían estar involucrados en la disfunción endotelial inducida por el DENV, especialmente aquellos que afectan las uniones celulares.

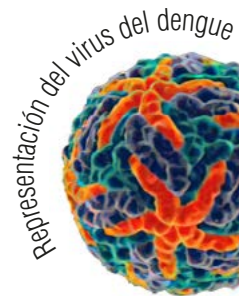
Moléculas inflamatorias y el sacudón al endotelio

El virus puede activar las células endoteliales para que entren en acción, defiendan su territorio y comiencen a exhibir un par de proteínas: la VCAM y la ICAM, que se desprenden de la superficie celular como si fueran señales para que las células endoteliales se separen, lo que genera la salida de líquido. Los hallazgos de Vervaeke *et al.* (2015), al analizar en detalle la disfunción endotelial por dengue, permiten comprender de una manera más profunda los mecanismos involucrados en la respuesta del endotelio vascular durante la infección, y en los experimentos realizados durante la etapa de recuperación de la fiebre se detectaron estas proteínas navegando en la sangre.

Los estudios llevados a cabo en nuestro laboratorio mostraron cambios morfológicos en células endoteliales que se expusieron a sobrenadantes de medios de cultivo de células previamente infectadas, pues estos líquidos, al contener las moléculas liberadas por las células endoteliales, tras el ataque del virus, propician un ambiente desfavorable que termina alterando tanto las uniones entre las células como el citoesqueleto.

CÓMO ACTÚA EL VIRUS DENGUE EN EL SISTEMA CIRCULATORIO

El Virus del Dengue (DENV) infecta las células endoteliales, guardianas de los vasos sanguíneos. Esta infección desencadena cambios que comprometen la función protectora del endotelio y aumentan la permeabilidad vascular, haciendo que líquidos y proteínas escapen a los tejidos circundantes.



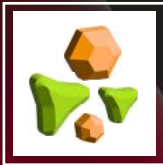
Debilita uniones entre células y ocasiona fugas

El virus del dengue (DENV) no infecta directamente las células endoteliales, pero inicia un proceso patogénico que afecta significativamente el endotelio vascular.

Esto ocurre en 4 fases

- 1 Inducción de factores solubles.
- 2 Activación de proteína c-ABL.
- 3 Debilitamiento de uniones celulares.
- 4 Disrupción del glicocáliz.

1



Inducción de factores solubles

Tras la infección por DENV las células liberan factores solubles como citocinas (moléculas inflamatorias) que actúan como señales que transmiten instrucciones a las células cercanas, incluso las no infectadas.

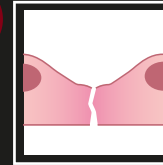
2



Activación de la proteína c-ABL

Los factores solubles inducen la activación de la quinasa c-ABL en las células endoteliales expuestas.

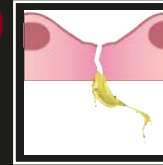
3



Debilitamiento de uniones celulares

La activación de la c-ABL provoca el debilitamiento de las uniones celulares entre las células endoteliales. Este debilitamiento compromete la integridad estructural del endotelio.

4



Disrupción del glicocáliz

La infección por DENV también conlleva la degradación del glicocáliz. La pérdida de esta estructura contribuye a la fuga vascular y la permeabilidad aumentada.

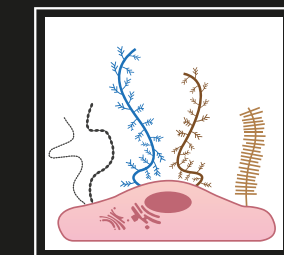
Endotelio

Es el tejido que reviste el interior de los vasos sanguíneos. Se compone de las células endoteliales y las uniones intercelulares.

Células endoteliales

Unión untracelular rota

Estas uniones, que se debilitan durante la infección, son cruciales para la integridad de la barrera endotelial y su desestabilización contribuye a la fuga vascular, característica del dengue grave.



El glicocáliz endotelial

Es una capa protectora compuesta por azúcares y proteínas en la superficie de las células endoteliales. Esta estructura tipo gel es esencial para mantener una función de barrera adecuada. Su degradación contribuye a la fuga vascular.



MOLÉCULA NS1

La NS1 es una proteína viral que degrada el glicocáliz, capa clave para mantener la función de barrera. Curiosamente, la NS1 logra este efecto sin activar una respuesta inmune, lo que complica las opciones terapéuticas.

Propuesta Terapéutica Innovadora: Apuntando a la c-ABL



Descubrimos que la quinasa c-ABL es una pieza clave en el rompecabezas del dengue.



Al inhibirla con medicamentos como Imatinib, y mediante silenciamiento génico, podemos contrarrestar los efectos negativos de los factores solubles liberados durante la infección.

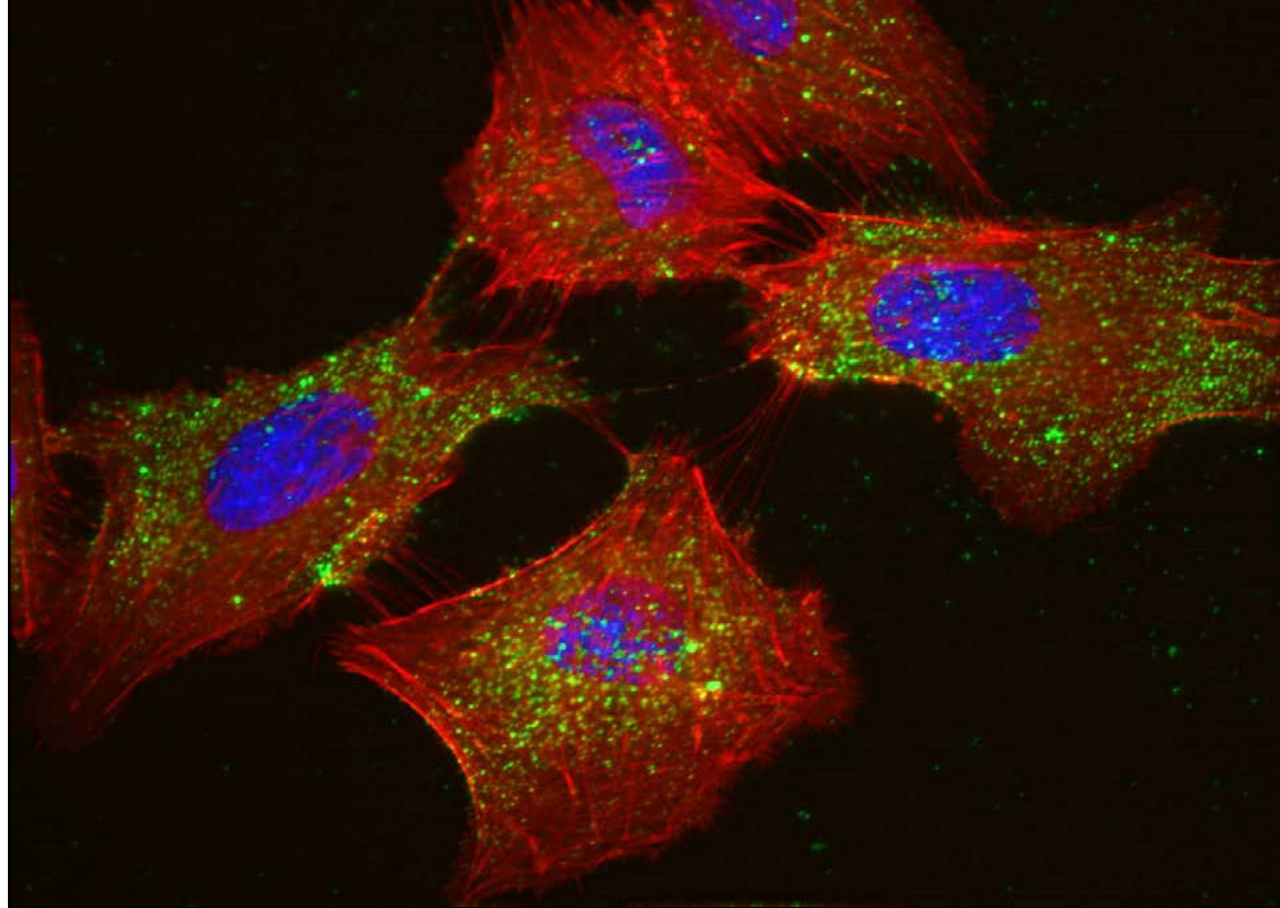


Esto no solo protege las uniones celulares y evita la fuga vascular, sino que también apunta directamente a la disfunción endotelial.



Una novedosa e interesante estrategia para combatir el dengue.

Fuga de líquido



Células infectadas con virus dengue —DENV— en las que se observan los virus marcados en color verde, los microfilamentos de actina en rojo y los núcleos celulares en azul. Fotografía: cortesía del grupo de investigación.

El intento de asignar un interruptor (c-ABL) molecular para disfunción endotelial

Las células endoteliales se mantienen unidas gracias a diversas proteínas, como la cadherina vascular endotelial —VE-cadherina—, pero también existen otros elementos que pueden debilitar las uniones celulares, como el factor de crecimiento vascular endotelial —VEGF—, pues este retira la VE-cadherina de la superficie celular, como si algunos ladrillos fueran extraídos del muro (endotelio). El VEGF también puede activar otras proteínas, como la

c-ABL, que causa la contracción celular y la apertura de las uniones interendoteliales; por lo tanto, debilita aún más la estructura y permite que se formen brechas más grandes.

Por suerte, contamos con fármacos como el Imatinib, que pueden bloquear o reducir la actividad de la c-ABL y, con ello, evitar la afectación del endotelio; sin embargo, el Imatinib también apunta hacia otras proteínas comprometidas en diversas enfermedades, de modo que resulta conveniente entender el papel específico de la c-ABL en un proceso tan complejo y multifactorial como la disfunción endotelial.

El Grupo de Medicina de Traslación —GMT—, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, en sus experimentos de laboratorio, incubó las células endoteliales no infectadas con las moléculas liberadas durante la infección por el virus, y encontró que la proteína c-ABL se activaba más, lo que estaría afectando las conexiones entre las células.

Aunque el DENV no ataca directamente al endotelio, se simuló condiciones usando medios de cultivo obtenidos de otras

células previamente infectadas. Sorprendentemente, en las células endoteliales no infectadas, pero expuestas a esos medios, la proteína c-ABL se activó mucho más y las proteínas intercelulares disminuyeron, dejando brechas entre las células, desatando un daño en el endotelio y, por consiguiente, aumentando la permeabilidad vascular.

En otro episodio de nuestros estudios, estas moléculas incrementaron la actividad de la N-cadherina y la vimentina, proteínas que además de mantener las conexiones celulares, son típicas de células mesenquimales, un tipo de células versátiles y andariegas. Esto sugiere que las células endoteliales estarían sufriendo una transformación llamada transición endotelio-mesénquima¹, en la que dejan de ser las células protectoras y estáticas de la microvasculatura, para lanzarse a explorar otros territorios en el cuerpo. Pero esta aventura sale muy costosa, pues se afectan las uniones intercelulares y, por consiguien-

te, siguen abriendo la llave y se sigue perdiendo líquido o plasma. ¿Parece una historia sin fin, cierto? Pero así es la ciencia, aparecen nuevas puestas en escena y actores que pueden interpretar una obra de muchas maneras; por eso los científicos tratan de recrear cada episodio posible que les permita ir hilando la historia que esconde cada enfermedad. Así que es interesante y cobra bastante sentido la manera en que los procesos relacionados con la microvasculatura determinan la fisiopatología de diversas e importantes enfermedades. X

1. Ver: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/actabiol/issue/view/5461>.

Glosario

c-ABL: Proteína que participa en la regulación del citoesqueleto y las uniones intercelulares. En el caso del dengue, su activación se asocia con la alteración de las uniones entre células y la disfunción endotelial.

Citoesqueleto: Estructura interna de las células que actúa como

«andamio» y les da forma permitiéndoles moverse y transportar componentes dentro de ellas.

ICAM: Molécula de adhesión intercelular que participa en las interacciones adhesivas célula con célula.

Sobrenadante: Parte líquida del cultivo que queda después de que

las células se han separado mediante la centrifugación u otro método de separación.

VCAM: Molécula de adhesión vascular. Permite que las células endoteliales se adhieran entre sí.

Este texto se deriva de los proyectos de investigación Minciencias 111584466951, CODI 2020-34137 y Dedicación Exclusiva 15337.