

València, 17 de julio de 2024

Investigadores del CSIC determinan los factores que permiten mutar a un virus humano de ARN y facilitan su contagio

- **El Instituto de Biología Integrativa de Sistemas (CSIC-UV) realiza el primer análisis de todas las mutaciones del conjunto de proteínas del ‘coxsackievirus B3’, que provoca inflamación grave de corazón**
- **Los resultados, publicados en ‘Plos Biology’, ayudarán a identificar regiones del genoma del virus con baja tolerancia a las mutaciones, facilitando el desarrollo de fármacos dirigidos a estas dianas**



Se trata del primer análisis sobre cómo las mutaciones afectan un proteoma completo de un virus humano de ARN.
Créditos: iStock.

Los virus de ARN, que tienen el ácido ribonucleico o ARN como material genético en lugar de ADN o ácido desoxirribonucleico, tienen unas de las tasas de mutación más altas de la naturaleza. Esto les permite burlar al sistema inmune para seguir contagiando, y hace más difícil crear fármacos para evitarlo... Ahora, un equipo del Instituto de Biología Integrativa de Sistemas (I2SysBio), centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Universitat de València (UV), ha realizado el primer análisis sobre cómo las mutaciones afectan al proteoma completo de un virus de ARN, encontrando una variabilidad significativa en la tolerancia a las mutaciones entre las diferentes proteínas virales. Esto facilitará el desarrollo de fármacos que reduzcan la probabilidad de que el virus desarrolle resistencia.

La alta tasa de mutación de los virus de ARN se debe a que su replicación la controla una proteína, llamada ARN polimerasa, con tendencia a cometer errores al generar nuevas copias del genoma del virus. Estas mutaciones presentan una distribución heterogénea, sugiriendo que las distintas proteínas virales difieren en su forma de tolerar mutaciones. Para entender este fenómeno, los autores de este estudio realizaron un análisis exhaustivo sobre cómo las mutaciones en las distintas proteínas codificadas por el genoma viral afectan a la viabilidad de un virus humano de ARN, el *coxsackievirus B3*, que provoca una inflamación grave del corazón en humanos.

Utilizando una técnica denominada ‘escaneo mutacional profundo’, con la que producen poblaciones de virus que codifican casi todas las mutaciones posibles y detectan la frecuencia de estos cambios utilizando las últimas técnicas de secuenciación genética, los autores han podido determinar el efecto de más de 40.000 mutaciones y 1.300 deleciones (pérdida de material genético) en la viabilidad del virus. “Es necesario generar poblaciones virales que alberguen una gran cantidad de diversidad y ser capaz de secuenciarlas con alta fidelidad. Pocos laboratorios pueden hacer esto”, afirma **Ron Geller**, investigador del CSIC en el I2SysBio que lidera el estudio.

Bolsillos para alojar fármacos antivirales

Los autores encontraron una variabilidad significativa en la tolerancia a las mutaciones entre las diferentes proteínas virales. Esta variabilidad está relacionada con características estructurales y funcionales específicas de cada proteína. Además, observaron que estos efectos se mantienen en diferentes tipos de células, con excepción de algunos residuos involucrados en la entrada del virus en la célula. Esto remarca la importancia de los factores de entrada en el proceso de expansión viral, sostienen los investigadores.

“Analizamos los llamados ‘bolsillos’ [*pockets*, en inglés], unos huecos en las proteínas virales con propiedades favorables para ser atacadas por moléculas pequeñas de fármacos. Encontramos doce *pockets* de este tipo repartidos en diferentes proteínas virales”, revela Geller. “A continuación, descubrimos que algunos de estos *pockets* son muy intolerantes a las mutaciones, por lo que es probable que cualquier mutación que conduzca a la resistencia a los fármacos también sea letal para el virus, lo que evitaría la propagación de dichos mutantes. Otros mostraron una tolerancia muy alta a las mutaciones, por lo que puede que no sean buenas dianas farmacológicas”, argumenta el investigador del CSIC.

Desarrollo de fármacos

Este es el primer análisis de cómo las mutaciones afectan un proteoma completo de un virus humano de ARN hecho hasta la fecha, lo que permite hacer una comparación directa entre las distintas clases de proteínas de su tolerancia a mutaciones, destacan los investigadores. Los resultados, que publica la revista *Plos Biology*, proporcionan un conjunto de datos que ayuda a entender mejor la biología y la evolución de este tipo de

virus, que pertenece a una familia de virus con una relevancia médica para humanos (*poliovirus*, *rinovirus*, *enterovirus A71*...).

“Uno de los principales desafíos en el desarrollo de moléculas antivirales es la aparición de mutaciones que permiten al virus escapar de estos fármacos”, explica Geller. “Los datos proporcionados en este estudio sobre la tolerancia de las proteínas virales a las mutaciones podrían utilizarse para identificar regiones con baja tolerancia a las mutaciones, facilitando el desarrollo de fármacos que reduzcan la probabilidad de que el virus desarrolle resistencia”, finaliza.

Referencia:

Beatriz Álvarez-Rodríguez, Sebastian Velandia-Álvarez, Christina Toft, Ron Geller, ***Mapping mutational fitness effects across the coxsackievirus B3 proteome reveals distinct profiles of mutation tolerability***. *Plos Biology*. DOI: [10.1371/journal.pbio.3002709](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3002709)