

València, 17 de juliol de 2024

Investigadors del CSIC determinen els factors que permeten mutar a un virus humà d'ARN i faciliten el seu contagi

- **L'Institut de Biologia Integrativa de Sistemes (CSIC-UV) realitza la primera anàlisi de totes les mutacions del conjunt de proteïnes del 'coxsackievirus B3', que provoca inflamació greu de cor**
- **Els resultats, publicats en 'Plos Biology', ajudaran a identificar regions del genoma del virus amb baixa tolerància a les mutacions, facilitant el desenvolupament de fàrmacs dirigits a aquestes dianes**



Es tracta de la primera anàlisi sobre com les mutacions afecten un proteoma complet d'un virus humà d'ARN.
Crèdits: iStock.

Els virus d'ARN, que tenen l'àcid ribonucleic o ARN com a material genètic en lloc d'ADN o àcid desoxiribonucleic, tenen unes de les taxes de mutació més altes de la naturalesa. Això els permet burlar al sistema immunitari per a continuar contagiant, i fa més difícil crear fàrmacs per a evitar-ho... Ara, un equip de l'Institut de Biologia Integrativa de Sistemes (I2SysBio), centre mixt del Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC) i la Universitat de València (UV), ha realitzat la primera anàlisi sobre com les mutacions afecten el proteoma complet d'un virus d'ARN, trobant una variabilitat significativa en la tolerància a les mutacions entre les diferents proteïnes virals. Això facilitarà el

desenvolupament de fàrmacs que reduïsquen la probabilitat que el virus desenvolupe resistència.

L'alta taxa de mutació dels virus d'ARN es deu al fet que la seua replicació la controla una proteïna, anomenada ARN polimerasa, amb tendència a cometre errors en generar noves còpies del genoma del virus. Aquestes mutacions presenten una distribució heterogènia, suggerint que les diferents proteïnes virals difereixen en la seua manera de tolerar mutacions.

Per a entendre aquest fenomen, els autors d'aquest estudi van realitzar una anàlisi exhaustiva sobre com les mutacions en les diferents proteïnes codificades pel genoma viral afecten la viabilitat d'un virus humà d'ARN, el *coxsaekievirus B3*, que provoca una inflamació greu del cor en humans.

Utilitzant una tècnica denominada 'escaneig mutacional profund', amb la qual produeixen poblacions de virus que codifiquen quasi totes les mutacions possibles i detecten la freqüència d'aquests canvis utilitzant les últimes tècniques de seqüenciació genètica, els autors han pogut determinar l'efecte de més de 40.000 mutacions i 1.300 delecions (pèrdua de material genètic) en la viabilitat del virus. "És necessari generar poblacions virals que alberguen una gran quantitat de diversitat i ser capaç de seqüenciar-les amb alta fidelitat. Pocs laboratoris poden fer això", afirma **Ron Geller**, investigador del CSIC a l'I2SysBio que lidera l'estudi.

Butxaques per a allotjar fàrmacs antivirals

Els autors van trobar una variabilitat significativa en la tolerància a les mutacions entre les diferents proteïnes virals. Aquesta variabilitat està relacionada amb característiques estructurals i funcionals específiques de cada proteïna. Ademés, van observar que aquests efectes es mantenen en diferents tipus de cèl·lules, amb excepció d'alguns residus involucrats en l'entrada del virus en la cèl·lula. Això remarca la importància dels factors d'entrada en el procés d'expansió viral, sostenen els investigadors.

"Analitzem les anomenades 'butxaques' [*pockets*, en anglés], uns buits en les proteïnes virals amb propietats favorables per a ser atacades per molècules xicotetes de fàrmacs. Trobem dotze *pockets* d'aquest tipus repartits en diferents proteïnes virals", revela Geller. "A continuació, descobrim que alguns d'aquests *pockets* són molt intolerants a les mutacions, per la qual cosa és probable que qualsevol mutació que conduïska a la resistència als fàrmacs també siga letal per al virus, la qual cosa evitaria la propagació d'aquests mutants. Uns altres van mostrar una tolerància molt alta a les mutacions, per la qual cosa pot ser que no siguin bones dianes farmacològiques", argumenta l'investigador del CSIC.

Desenvolupament de fàrmacs

Aquest és la primera anàlisi de com les mutacions afecten un proteoma complet d'un virus humà d'ARN fet fins a la data, la qual cosa permet fer una comparació directa entre les diferents classes de proteïnes de la seua tolerància a mutacions, destaquen els

investigadors. Els resultats, que publica la revista *Plos Biology*, proporcionen un conjunt de dades que ajuda a entendre millor la biologia i l'evolució d'aquesta mena de virus, que pertany a una família de virus amb una rellevància mèdica per a humans (*poliovirus*, *rinovirus*, *enterovirus A71*...).

“Un dels principals desafiaments en el desenvolupament de molècules antivirals és l'aparició de mutacions que permeten al virus escapar d'aquests fàrmacs”, explica Geller. “Les dades proporcionades en aquest estudi sobre la tolerància de les proteïnes virals a les mutacions podrien utilitzar-se per a identificar regions amb baixa tolerància a les mutacions, facilitant el desenvolupament de fàrmacs que reduïsquen la probabilitat que el virus desenvolupe resistència”, finalitza.

Referència:

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)