

Eventos fisiológicos y moleculares modulados por el virus del dengue

Molecular and physiological events moduled by Dengue

Lic. Lourdes Serrano García¹ *

Dra. Lidia Serrano García²

¹Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Cuba.

²Policlínica Pedro del Toro. Holguín. Cuba.

En nuestros días, el estudio de los mecanismos de los componentes celulares de la Respuesta Inmunológica Natural y las funciones de las células dendríticas (CDs), durante el progreso de la infección viral por dengue, se incrementa a gran escala. Se considera que la participación de las CDs en la patogénesis del dengue, influye de manera directa en la morbilidad y mortalidad humanas.⁽¹⁾

Hasta hace muy poco los fagocitos mononucleares, monocitos y macrófagos se consideraban la célula blanco primaria de la infección por el virus dengue (VD). Sin embargo, mientras el mosquito se alimenta, inocula el virus dentro de la piel humana; lo que genera una nueva hipótesis que las CDs dermales/intersticiales (las células de *Langerhans*), localizadas en el epitelio, permiten la replicación inicial del virus.

En los humanos se conocen dos poblaciones de CDs ⁽²⁾: las CDs mieloides o convencionales (sigla en inglés mDC), en las que se incluyen las subpoblaciones: CDs derivadas de monocitos (sigla en inglés MDDC), CDs intersticiales (sigla en inglés IDC), las células de *Langerhans* (sigla en inglés LC), las CDs plasmacitoides (sigla en inglés pDC), y las principales productoras de interferón alfa (IFN- α). En condiciones basales y ausencia de estímulo, las mDC exhiben un fenotipo inmaduro y se conocen como CDs inmaduras (sigla en inglés imDC).

Se caracterizan por presentar capacidad fagocítica eficiente, pero una limitada función como células presentadoras de antígeno (sigla en inglés APC). De este modo, son esenciales durante la infección por VD.

Luego de su estimulación, entran en un proceso de maduración (sigla en inglés matDC), determinado por un aumento en su habilidad migratoria hacia los órganos linfoides secundarios y en su habilidad como APC.

Se ha reportado que las MDDC son susceptibles a la infección por VD, y de hecho son hasta 10 veces más permisivas que los monocitos o macrófagos *in vitro*. El conjunto de investigaciones actuales convergen en que, las subpoblaciones de mDC y pDC son cruciales para la replicación del VD; protagonistas de las diferentes etapas del proceso infeccioso y en la patogénesis de la enfermedad del dengue² y de particular interés, respecto a CDs, VD y los eventos fisiológicos y moleculares que produce el virus, para llevar a cabo la infección.

Las mDC son altamente permisivas a la infección por VD, como consecuencia de un aumento significativo en la expresión de DC-SIGN. Este es un receptor, también conocido como CD209 (del inglés, *DC-specific ICAM-3 grabbing nonintegrin*); una proteína tetramérica transmembrana tipo II y media, en el establecimiento del contacto inicial entre la CD y el VD, derivado de las células del mosquito. Las infecciones iniciadas mediante DC-SIGN son casi absolutamente productivas. De hecho, se ha demostrado que el bloqueo de CD209 conduce a una dramática inhibición del VD en las CDs.⁽¹⁾

Las CDs infectadas pueden contribuir también al desarrollo de pérdidas vasculares, a través de la secreción de metaloproteinasas solubles (MMP-9 y MMP-2), que causan la redistribución de las fibras de F-actina y afectan la morfología de las células endoteliales y las uniones célula-célula; además de potenciar la permeabilidad endotelial, dada también por reducción de la expresión de la molécula 1 de adhesión endotelial (PECAM-1) y las cadherinas de adhesión.⁽²⁾

La apoptosis de las CDs es un fenómeno que influye en la gravedad del Dengue, pues los miembros de la familia *Flaviviridae* son excelentes inductores de apoptosis.

En el caso del VD, se encuentran involucradas en estos eventos las proteínas NS3, NS4, NS5 y E. La apoptosis potencia la viremia y la producción de citoquinas favorecen la evolución hacia las formas severas, el escape viral y el decremento de la respuesta del hospedero.⁽²⁾

El VD es reconocido también por las mDC vía Receptores Tipo Toll (TLR7 y TLR3). Se ha demostrado que este puede alterar la expresión diferencial de los TLRs, luego de la infección de las mDC, que influyen directamente en el desbalance en la secreción de citoquinas y por ende en la pérdida de la homeostasis, lo cual tiene implicaciones desfavorables en la evolución clínica de la enfermedad.

De esta manera se asocia el aumento del número de TLR3 y TLR9 en la superficie de las mDC con el padecimiento de FD; mientras que la sobreexpresión de TLR2 se observa en pDC en mayor medida, y en mDC en los casos de FHD.⁽³⁾

Se describen dos mecanismos por medio de los cuales el VD evita la maduración de las CD8 infectadas: primero, la infección por el virus induce la producción de IFN- α/β , que contribuye a la inhibición de la señal de la transducción de IFN tipo I. El VD usa a DC-SIGN para entrar a las CD8. Esta molécula las mantiene en un estado refractario a la maduración. Esto se verifica en los niveles muy bajos de este receptor en las membranas de las CD8 maduras. Por supuesto, el fallo en la maduración implica el incremento en la ineffectividad de las respuestas T, frente a la infección por VD.⁽⁴⁾

Las CD8 infectadas por VD poseen un incremento de la secreción de citoquinas, como IL-6, IL-8 y la IL-12p70. La producción de quimocinas incluye a RANTES, CXCL-9, CXCL-10 y MCP-1; las que en su conjunto pueden contribuir al escape de plasma y a la inflamación local que debilitan los mecanismos de defensa antivirales.

Se refiere que CXCL-9, CXCL-10 y CXCL-11 funcionan como quimioatrayentes de células T (mediantes el receptor CXCR3 presente en los linfocitos T); por eso se asocian a la severidad en la dolencia del Dengue. Debido a esto, los casos de fiebre hemorrágica del dengue (FHD) manifiestan inmunopatologías lideradas por células T.

Se presume que estas últimas migran al sitio de infección por el VD y salen de la circulación general, con lo que se produce la linfopenia frecuentemente observada. El bloqueo de CXCR3 en las células T modula la gravedad, sobre todo en las infecciones secundarias.⁽³⁾

Referencias Bibliográficas

1. Sierra Vázquez B, García Menéndez G, Pérez Díaz AB. Sistema inmunológico innato en la infección por dengue. En: Dengue, Virus del Dengue, Dengue Grave, Vacunas contra el Dengue. La Habana: Ciencias Médicas; 2016.[citado 29 may 2017];[16p.].Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/dengue/cap_23.pdf
2. Martins ST, Silveira GF, Alves LR, Duarte dos Santos CN, Bordignon J. Dendritic cell apoptosis and the pathogenesis of dengue. *Viruses*. 2012[citado 23 nov 2014]; 4(11):2736-2753. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3509670/?tool=pubmed>
3. Torres S, Hernández JC, Giraldo D, Arboleda M, Rojas M, Smit JM, *et al*. Differential Expression of Toll-like Receptors in Dendritic Cells of Patients with Dengue during Early and Late Acute Phases of the Disease. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013[citado 23 ene 2016]; 7(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3585035/>
4. Dejnirattisai W, Duangchinda T, Lin CL, Vasanawathana S, Jones M, Jacobs M, *et al*. A Complex interplay among Virus, Dendritic Cells, T Cells and Citokines in Dengue Virus Infection. *J Immunol*. 2008[citado 8 ago 2010];181(9).5865-5874. Disponible en: <http://www.jimmunol.org/content/181/9/5865.full.pdf>

Recibido: 19/02/2018.

Aprobado: 20/02/2018.

* Autor para la correspondencia: Correo electrónico: lourdessg@infomed.hlg.sld.cu

