

ACTIVIDAD DE CASPASAS EN CÉLULAS CACO-2 DURANTE LA INFECCIÓN POR ASTROVIRUS HUMANOS

Baños Lara MR, Arias Ortiz CF, Méndez Salinas E

Dpto Genética Molecular y Fisiología del Desarrollo IBT UNAM. Apdo. Postal 510-3, Tel: (01 777) 329 16 12, Fax: (01 777) 3 17 23 88, rbanos@ibt.unam.mx

Los Astrovirus humanos (HAstV) son causantes de diarrea en niños menores de 5 años. Este grupo de virus contiene un genoma de RNA de cadena sencilla y polaridad positiva con tres marcos abiertos de lectura, cada uno de los cuales codifica para una poliproteína que se procesa proteolíticamente. Recientemente se ha descrito que HAstV inducen actividad de caspasas en células Caco-2. Este proceso favorece algunos cortes proteolíticos de la proteína estructural VP90 en su extremo carboxilo para generar VP70, evento que está muy relacionado con la salida de las partículas virales al medio extracelular para su diseminación a otras células. Con el objeto de conocer el mecanismo de activación de caspasas como respuesta a la infección con HAstV, hemos analizado las formas activas de caspasas iniciadoras y efectoras, así como de moléculas blanco de éstas (PARP, BID y p23).

La actividad de caspasas inducida por HAstV parece ser dependiente de la replicación viral, ya que virus inactivado con psoralén y luz uv, estructuralmente idéntico al virus infeccioso y por lo tanto no afectado para llevar a cabo los eventos tempranos de la infección, no induce el procesamiento de PARP. La actividad de caspasa 3, detectada alrededor de las 12 h postinfección, sugiere que la activación de caspasas iniciadoras ha ocurrido a tiempos mas tempranos de infección. Tanto la activación de las caspasas iniciadoras (8, 9 y 12) como de las efectoras (3 y 7) se ve incrementada como respuesta a la infección con HAstV, lo cual concuerda con un incremento en el procesamiento de las proteínas celulares PARP, Bid y p23. Estos resultados sugieren que, en respuesta a la infección por HAstV, hay participación de las diferentes vías de apoptosis: extrínseca (activación de caspasa 8); mitocondria (activación de caspasa 9 y procesamiento de BID) y estrés de retículo endoplásmico (activación de caspasa 12 y procesamiento de p23). Por otro lado, la infección con HAstV parece sensibilizar a las células Caco-2 al tratamiento con TRAIL, ya que existe una mayor actividad de caspasas en las células cuando son tratadas con este ligando, sugiriendo que la infección con astrovirus podría promover la expresión de factores pro-apoptóticos.

En conclusión, la inducción de la actividad de caspasas por HAstV parece involucrar mas de una vía de apoptosis y parece depender de su replicación; sin embargo, debido a que los ensayos se realizaron a tiempos tardíos de infección, no esta clara la vía que inicia la cascada de activación de caspasas bajo la infección con HAstV.