

EFFECTO ANTIVIRAL DEL ÁCIDO URSÓLICO MEDIADO POR LA INTERFERENCIA EN LA ESTABILIDAD DE LIPID DROPLETS

Tohmé, M.J.^{1,2}; Colombo, M.I.¹; Delgui, L.R.^{1,3}

¹IHEM-CONICET-UNCuyo. Argentina.

²UJAM. Argentina.

³FCEN-UNCuyo. Argentina.

Rotavirus (RV) es uno de los principales agentes causales de gastroenteritis aguda en niños menores de 5 años asociado a una alta mortalidad, afectando principalmente a países en desarrollo. Existen dos vacunas anti-RV eficientes, sin embargo la gran variabilidad genética del virus y los efectos colaterales aún observados disminuyen su eficacia. Además, no se dispone de un tratamiento anti-RV específico.

RV presenta un ciclo de replicación corto, que incluye la formación de estructuras electrodenudas en las células hospedadoras que funcionan como plataformas de replicación y se denominan viroplasmos. Estos viroplasmos se constituyen fundamentalmente de proteínas no estructurales de RV y de Lipid Droplets (LDs), que RV recluta de las células infectadas. Los LDs son organelas dinámicas constituidas principalmente por lípidos y funcionan como reservorio energético y de membrana para las células.

Frente a la inexistencia de un tratamiento anti-RV específico, nuestro grupo de trabajo decidió estudiar la posible actividad antiviral del ácido ursólico (AU), un triterpeno pentacíclico de origen natural como anti-RV. El AU posee un amplio espectro de propiedades biológicas, entre ellas la modulación del metabolismo lipídico. Numerosos autores han demostrado que el AU es capaz de interactuar con múltiples lípidos, como fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina, produciendo la desestabilización de las membranas biológicas. Teniendo en cuenta que RV requiere de estructuras lipídicas de las células como las balsas lipídicas de la membrana celular para su ingreso, y las LDs para su replicación, hipotetizamos que un compuesto como el AU actuaría como antiviral mediante su afectación de los mencionados actores lipídicos.

Así, observamos que el AU producía una disminución significativa en los niveles de las principales proteínas virales (VP6 y VP7) y el título de la progenie viral generada tras la infección *in vitro* por RV en presencia de este compuesto. Además, comprobamos que el efecto anti-RV era dosis-dependiente y sin la afectación en la integridad de las partículas virales. Al diseccionar las etapas del ciclo de infección, observamos que, cuando el AU era incorporado durante las etapas tempranas de la infección, se producía una disminución significativa en la acumulación de las proteínas VP6 y NSP2, el número y tamaño de viroplasmos y el título de la progenie viral generada.

Teniendo en cuenta el requerimiento de LDs por parte del virus para su replicación y la afinidad del AU por interactuar con los lípidos celulares, hipotetizamos que el impacto del AU sobre los LDs podría ser, al menos en parte, el mecanismo que mediara en el efecto anti-RV del AU. Así, observamos que, efectivamente, el tratamiento de las células con AU produce una disminución significativa en el número y tamaño de LDs.

Además, hemos comprobado que el AU induce la degradación de los LDs, por mecanismos que aún desconocemos. La disminución en la disponibilidad de los LDs afecta directamente la formación de viroplasma y, por ende, impacta de forma directa el ciclo de replicación de RV.

En conclusión, hemos demostrado que el AU ejerce un robusto efecto antiviral en infecciones *in vitro* por RV, que afecta fundamentalmente las etapas tempranas de replicación viral y es mediado por la interacción del AU con las LDs, requeridas durante la infección. Sin duda, nuestras observaciones van encaminadas a proponer al AU como una alternativa terapéutica una vez instaurada la enfermedad por RV.

CORRESPONDE A LA SESIÓN: METABOLISMO LIPÍDICO