

Virus del Ébola: una perspectiva sobre la enfermedad.

Carbajal-Navarro VA*, Rivera-Cáceres CA, Carreón-Félix M, García-Muñoz A.

Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Modulo Procesos Celulares Fundamentales. Departamento Atención a la Salud. Calzada del Hueso 1100, Col. Villa Quietud, Coyoacán, México, D.F. C.P. 04960. Tel: (044) 5535100294.

*Email responsable: acilegnalegna@gmail.com

RESUMEN

El Ébola es una enfermedad causada por un virus envuelto de genoma ARN, que provoca fiebre hemorrágica grave. Sus glicoproteínas de la superficie se someten a escisiones proteolíticas y reordenamientos para permitir la fusión de la membrana y la entrada en la célula. Aquí damos una perspectiva general sobre la historia, patogenia del virus y los esfuerzos que se realizan, con el fin de encontrar una cura ya que actualmente, no existe un tratamiento estándar para combatir el virus del Ébola, pero si un esfuerzo significativo para identificar varios candidatos prometedores para el tratamiento y prevención para esta enfermedad.

Palabras clave: Enfermedad infecciosa, *Filovirus sp.*, VP40, epidemia.

ABSTRACT

Ebola is a disease caused by an enveloped RNA virus, which causes severe hemorrhagic fever. Its surface glycoproteins undergo proteolytic cleavages and rearrangements to allow the fusion of the membrane, so the virus can enter the cell. We give an overview of the history, pathogenesis and the efforts being made in order to find a cure. Because currently, there is no standard treatment to fight the virus, but there are significant efforts being placed to identify the most promising candidates for the treatment and prevention of the disease.

Keywords: Infectious disease, *Filovirus sp.* VP40, epidemy

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, los seres humanos están expuestos a diferentes tipos de riesgos para la salud, un ejemplo de ello son las enfermedades infecciosas de tipo viral. En 1976, un nuevo *Filovirus sp* fue identificado en el país de Zaire (actualmente República Democrática del Congo) y fue nombrado Ébola. Su nombre se debe a que se cree que el causante de la enfermedad fue un mosquito que se reproducía en el Rio Ébola, localizado en el Congo. (Feldmann y Geisbert 2011). El género se nombra después del primer brote conocido que tuvo lugar en el pueblo de Yambuku, en Zaire, cerca del Rio Ébola. (Jonhson et al. 2012).

Aunque las facilidades médicas han mejorado a través de los años, la mortalidad de esta enfermedad en el oeste de África, para el año de 2014 siguió siendo de más del 50 % (Bishop 2014). Se considera a este *Filovirus sp.* una grave y fatal infección, de la cual existen cinco tipos: Zaire Ébola Virus; Sudán Ébola Virus, Tai Forest Ébola Virus, Bundibugyo Ébola Virus y Reston Ébola Virus. El responsable por los casos en 2014 en el oeste de África, desde la epidemia que golpeo al continente africano en 1976, es el Zaire Ébola Virus.

La transmisión del virus se da por el contacto con los fluidos corporales de los pacientes infectados. El periodo de incubación va de los cinco a los nueve días después de la infección. El Virus causa una severa fiebre hemorrágica. Se cree hasta este momento que las células dendríticas, junto con los macrófagos son principales lugares en donde el

Virus del Ébola

Carbajal-Navarro VA, Rivera-Cáceres CA, Carreón-Félix M, García-Muñoz A.

Virus del Ébola ataca en ambos, humanos y primates no humanos (Feldmann y Geisbert 2011).

A pesar de los tratamientos para la infección del virus del Ébola que se están desarrollando, estas no han sido en su totalidad puestas a prueba para analizar su efectividad y que tan seguras son para los humanos (Bishop 2014).

EPIDEMIOLOGÍA

Después de la primera epidemia, registrada en 1976, las alarmas por infección del virus han ocurrido con regularidad. Durante los últimos 35 años se han registrado numerosos brotes de Ébola. Las muertes más recientes ocasionadas por este virus se registraron en julio de 2012 en Uganda y de agosto a octubre de mismo año en la República Democrática del Congo (DRC) (Bishop 2014). Un nuevo virus registrado comenzó a presentarse en noviembre de 2012 (Bishop 2014).

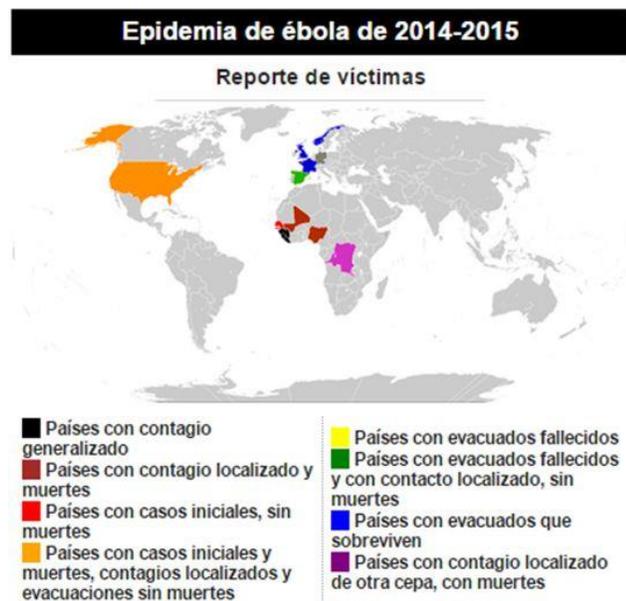


Fig. 1. Mapamundi de la epidemia del Virus del Ébola 2014 – 2015)

(Fuente: Modificado de <http://who.int/ebola-situation-reports>)

El virus del Ébola fue identificado por primera vez durante dos brotes casi simultáneos en África Central en 1976, los cuáles presentaron dos diferentes especies con tasas de letalidad de hasta el 90 %: Zaire Ébola virus (EBOV) y Sudán Ébola virus (SUDV) (Webster y Granoff 1994).

Actualmente el mayor brote epidémico que se tiene registrado de esta enfermedad fue en el año de 2013 en Guinea, el cual se extendió hasta Liberia, Sierra Leona, Nigeria, Senegal, Estados Unidos, España, Malí y Reino Unido (WHO, 2015).

Los registros que tiene la organización Mundial de la Salud (OMS), mencionan que hasta el 3 de noviembre de 2014, se tenían 13,633 infecciones y 5,000 muertes en todo el mundo a causa de este brote, la mayoría de los cuales ocurrieron en países del África Occidental (WHO, 2015). Para el año de 2015 (15 de febrero) las personas infectadas alcanzaban el número de 23,253 y 9,380 habían muerto en todo el mundo (WHO, 2015).

El virus del Ébola causa en el ser humano la Enfermedad por el virus del Ébola (EVE), cuya tasa de letalidad puede llegar al 90%. Varias organizaciones, entre ellas los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, la Comisión Europea y la Comunidad Económica de los Estados de África Occidental, han donado fondos para ayudar a contrarrestar la propagación. Este brote es ya el más grave de los registrados tanto en lo que se refiere a enfermos como a fallecidos, con una tasa de mortalidad de cerca del 70 %. Según el Comité de Emergencias convocado por la OMS, se han cumplido las condiciones para declarar una emergencia de salud pública de importancia internacional (WHO, 2014) (Fig.1).

PATOGENIA

El Ébola es un virus con un genoma de ARN. Cuando se estudia bajo un microscopio electrónico es morfológicamente de aproximadamente 19 kilobases, las partículas virales se parecen a filamentos largos y estirados con algunas partículas que tienden a curvarse de tal manera que parecen el

Virus del Ébola

Carbaljal-Navarro VA, Rivera-Cáceres CA, Carreón-Félix M, García-Muñoz A.

número seis (Fig.2). Hasta el momento el virus Ébola está integrado por cinco especies (Feldmann y Geisbert 2011).

El Ébola está compuesto por partículas virales que tienen un peso molecular de $3-6 \times 10^8$ y un coeficiente de sedimentación de 13.000 a 14.000 Da. La inefectividad es estable a temperatura ambiente.



Fig. 2. Virus del Ébola
(Fuente: zoonosesdiseases.com)

Los virus del Ébola pueden ser inactivados por: 1) rayos ultravioleta (UV), 2) irradiación Gamma, 3) Formaldehído al 1%, 4) propilacetona beta y, 5) breve exposición a desinfectantes fenólicos y solventes (Webster y Granoff 1994).

El genoma de *Filovirus* sp. hace 1.1% del peso total del virión, con una longitud de 19 Rb3. La disposición lineal del gen a partir de un extremo 3' a una región del extremo 5', incluye 7 bases entre ellos. Estos genes están separados ya sea por secuencias intergénicas o superposiciones de genes (Webster y Granoff 1994).

El virus ha demostrado un alto grado de estabilidad genética en la naturaleza. En el intervalo de 19 años entre Yambuku y Kikwit, el virus ha mostrado única diferencia 1.6% en las secuencias de su nucleótido. Pero entre el subtipo Congo, Gabón y Costa de Marfil ha sido observada hasta un 40% de diferencia en la secuencia de nucleótidos (Webster y

Granoff 1994; Sánchez et al. 1996). Estos subtipos se distinguen por cuatro arreglos en la secuencia genética de ARN, y la gravedad clínica de la enfermedad depende de éstos arreglos de secuencia. En cada estructura de ARN están dispuestos linealmente siete genes estructurales del virus del Ébola, el cuarto gen codifica dos glicoproteínas, un virión de glicoproteína de superficie (GP) que ayudan al virus al ceder en la unión celular y una glicoproteína secretora (PEC) (Sánchez et al. 1996).

La nucleocápside, hecha de nucleoproteína, VP24, VP30, VP35, y la proteína L, es crucial para la transcripción y replicación viral (Boehmann 2005; Weik et al. 2002). La glicoproteína está expuesta en la superficie de la envoltura viral y es responsable de la entrada de los viriones a través de la interacción con Inhibidores de moléculas pequeñas de Niemann Pick C1 en la célula huésped (Coté 2011). Las proteínas de la matriz VP40 y VP24, que se asocian con el escudo de lípidos viral, son importantes para la consistencia, la estructura, y la estabilidad del virus. (Licata et al. 2003; Reynard et al. 2011).

La VP40 es la proteína más abundante expresada por el virus y se ha demostrado que tiene la capacidad de formar partículas similares a virus (VPLs) cuando se expresa en células humanas (Hoenen et al. 2005; Liu et al. 2010) (Ver Fig. 3).

Por lo general, existe un período de incubación de 2 a 21 días antes de que los síntomas del EVE empiecen a notarse. En un principio se manifiestan como síntomas de gripe no específicos (malestar general, escalofríos, fiebre) y rápidamente progresa a náuseas, diarrea, dificultad para respirar, hipotensión, hemorragia y coma (Kopeter et al. 2001).

La lesión vascular debido al daño endotelial celular, necrosis de hepatocitos causado por la replicación del virus, trastornos de la coagulación e incontrolada secreción de citoquinas/ quimioquinas por monocitos y macrófagos infectados contribuyen a un shock hemorrágico y la muerte eventual del paciente (Martínez et al. 2012; Paessler y Walker 2013; Sullivan et al. 2000).

Virus del Ébola

Carbaljal-Navarro VA, Rivera-Cáceres CA, Carreón-Félix M, García-Muñoz A.

VACUNACIÓN

Aunque el virus del Ébola es el foco de muchos programas de investigación vanguardista e inter disciplinarios, coordinados en todo el mundo, actualmente no están disponibles vacunas eficaces o agentes medicinales para uso humano que coadyuven en el combate a este patógeno mortal.

Sin embargo, estos esfuerzos han acelerado la identificación de muchas nuevas dianas moleculares y candidatos terapéuticos prometedores en la prueba preclínica. La primera vacuna que se realizó contra el virus del Ébola consistió en viriones enteros inactivados por calor, formalina e irradiación Gama (Sullivan et al. 2000) y fue, en gran medida, ineficaz en roedores y primates no humanos. Desde entonces, la sobreexpresión de genes que codifican proteínas del virus de Ébola ha sido el enfoque principal para desarrollo de vacunas. El fundamento de esta estrategia era inducir a células dianas para producir suficiente proteína del virus y provocar

respuestas potentes en las células inmunes mediadas por células T y B que conferiría protección contra el virus del Ébola.

La primera plataforma de vacuna que protege con éxito NHP de la infección del virus del Ébola fue un serotipo de adenovirus recombinante 5 (rAd5), vector que expresa EBOV GP (Sullivan et al. 2003). Una dosis intramuscular (IM) de adenovirus después de tres dosis de cebado consecutivos de ADN plásmido que codifica EBOV GP y NP, SUDV GP y GP TAFV protegiendo totalmente a primates frente al desafío letal. Este enfoque combinatorio, del ADN primario/ refuerzo rAd5, en gran medida mejoró los niveles circulantes de anticuerpos anti-GP y genero notablemente CD4+ específicas de antígeno y las respuestas de proliferación de células T CD8+ en macacos cangrejeros.

Otras mejoras de la plataforma basada en la vacuna rAd5 por Richardson et al. en el 2009, están involucradas en optimizar el casete de expresión de

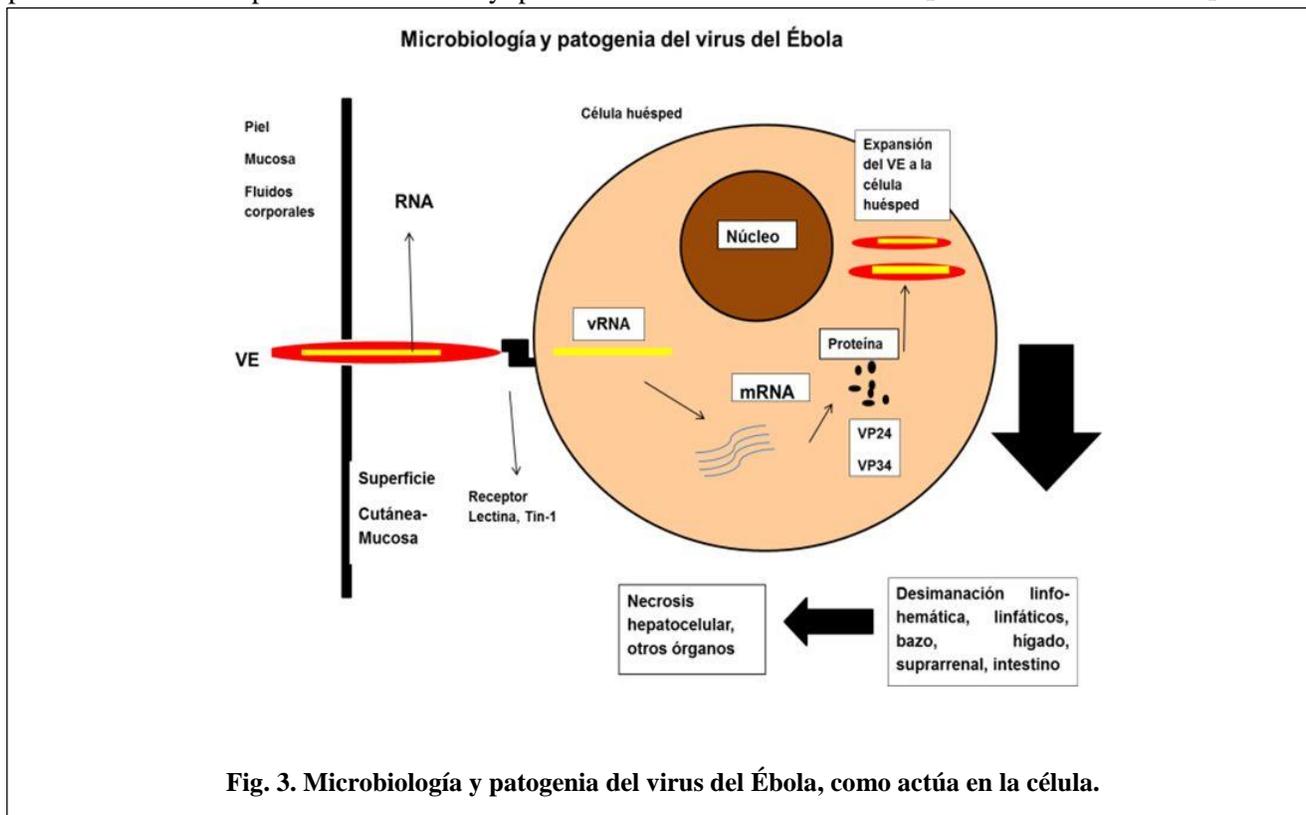


Fig. 3. Microbiología y patogenia del virus del Ébola, como actúa en la célula.

Virus del Ébola

Carbaljal-Navarro VA, Rivera-Cáceres CA, Carreón-Félix M, García-Muñoz A.

GP de modo que más antígenos se producen (Jin y María 2013). Como resultado, la dosis de esta vacuna podría reducirse 100 veces sin comprometer las respuestas inmunes específicas de antígeno. Este enfoque fue tan exitoso que una sola inyección intramuscular de la vacuna protegió a los ratones cuando se les dio 30 minutos después de la exposición a una dosis letal de EBOV, lo que sugiere que esta plataforma puede ser útil tanto para la profilaxis como para las aplicaciones post-exposición.

A pesar de estos resultados prometedores, la preocupación permanece en que las vacunas basadas en rAd5 pueden tener utilidad clínica limitada debido al hecho de que una parte significativa de la población mundial tiene cantidades considerables de anticuerpos neutralizantes anti-Ad5 (NABS), en su circulación.

El aumento de la dosis de vacunación puede anular pre-existente inmunidad (PEI) y lograr la notable expresión del antígeno (Jin y María 2013; Sullivan et al. 2003). Este enfoque, sin embargo, no es deseable, ya que altas dosis de partículas de adenovirus pueden precipitar una grave respuesta inflamatoria y tóxica en los seres humanos (Aldhamen 2011).

CONCLUSIONES

El arribo de la enfermedad por primera vez a zonas urbanas densamente pobladas ha sido la principal preocupación desde la aparición del brote. La gran densidad favorece la transmisión del virus y limita las opciones de contención de la enfermedad.

En brotes previos, ocurridos en zonas rurales con baja densidad de población, una respuesta agresiva de contención fue suficiente para evitar la propagación de la enfermedad, sin embargo en la última revisión por parte la OMS, presentada el 23 de septiembre del 2014, arroja puntos poco halagadores: en caso de no poder contener la enfermedad, existe el riesgo de que la enfermedad se vuelva epidémica, con una propagación similar a la malaria o la influenza (Anaya y Duran 2014).

Por tal motivo es importante que se fortalezcan los esfuerzos para identificar una vacuna efectiva contra el EBOV, ya que hasta ahora no ha sido suficiente puesto que no se ha encontrado una vacuna eficaz.

Los clínicos deben considerar la posibilidad de infección del virus en las personas que viajan frecuentemente, ya que en un abrir y cerrar de ojos, podría atacar en cualquier parte del orbe, a pesar de que parezca que por el momento, el virus está limitado a una sola parte de la tierra.

Los proveedores también deben ser muy conscientes de las medidas de prevención que se tienen que tomar. Así que es importante concientizar y ampliar el conocimiento de la enfermedad, capacitar a los trabajadores de la salud y también, fortalecer la implementación de las medidas de prevención y control de infecciones en todos los niveles de atención de los servicios de salud.

Es por esto, que cada país debería de tener un protocolo de acción ante una emergencia de este nivel. La probabilidad de que esta enfermedad se presente en México no está cancelada, actualmente se considera como extremadamente bajo el riesgo de su presencia en nuestro país aun así se cuenta con el Manual de la Enfermedad por virus del Ébola de la Secretaría de Salud. (Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, Dirección General de Epidemiología) para cualquier caso que se llegase a presentar en nuestro País.

BIBLIOGRAFÍA

- Aldhamen YA, Seregin SS y Amalfitano A. 2011. Immune Recognition of Gene Transfer Vectors: Focus on Adenovirus as a Paradigm. *Front Immunol* 2: 10-40.
- Anaya VL y Duran AL. 2014. Situación del brote de Ébola en África occidental en el año 2014., *Revista UNAM, Artículo de Revisión* 57: 6.
- Bishop BM. 2014. Potential and emerging treatment options for Ebola virus disease. *Ann Pharmacother*. Published online. WHO. Potential Ebola therapies and vaccines. Disponible en

Virus del Ébola

Carbal-Navarro VA, Rivera-Cáceres CA, Carreón-Félix M, García-Muñoz A.

- http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/potential-therapies_accines/en/.
- Boehmann Y, Enterlein S y Mühlberger E. 2005. A reconstituted replication and transcription system for Ebola virus Reston and comparison with Ebola virus Zaire. *Virology* 332:406-417.
- Côté M., Misasi J y Cunningham J. 2011. Small molecule inhibitors reveal Niemann-Pick C1 is essential for Ebola virus infection. *Nature* 477:344-348.
- Feldmann H y Geisbert TW. 2011. Ebola hemorrhagic fever. *Lancet* 377: 849-862.
- Hoenen T., Volchkov V y Weissenhorn W. 2005. VP40 octamers are essential for Ebola virus replication. *J. Virol* 79:1898-1905.
- Jin HC y Maria AC. 2013. Emerging Targets and Novel Approaches to Ebola Virus Prophylaxis and Treatment.
- Johnson KM, Lange JV, Webb PA y Murphy FA. 2011. Isolation and partial characterization of a new virus causing acute hemorrhagic fever in Zaire. *Lancet* 1: 569-571.
- Kortepeter MG, Bausch DG y Bray M. 2011. Basic Clinical and Laboratory Features of Filoviral Hemorrhagic Fever. *J Infect Dis* 204: S810-S816.
- Licata J.M., Simpson-Holley M y Harty R.N. 2003. Overlapping motifs (PTAP and PPEY) within the Ebola virus VP40 protein function independently as late budding domains: involvement of host proteins TSG101 and VPS-4. *J. Virol* 77:1812-1819.
- Liu Y., Cocka L y Harty R.N. 2010. Conserved motifs within Ebola and Marburg virus VP40 proteins are important for stability, localization, and subsequent budding of virus-like particles. *J. Virol* 84:2294-2303.
- Martinez O, Leung LW y Balser CF. 2012. The Role of Antigen-Presenting Cells in Filoviral Hemorrhagic Fever: Gaps in Current Knowledge. *Antiviral Res* 93: 416-428.
- Paessler S y Walker DH. 2013. Pathogenesis of the Viral Hemorrhagic Fevers. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 8:411-440.
- Reynard O., Nemirov K y Volchkov V.E.2011. Conserved proline-rich region of Ebola virus matrix protein VP40 is essential for plasma membrane targeting and virus-like particle release. *J. Infect. Dis* 2014:S884-S891.
- Sanchez A, Trappier SG, Mahy BWJ, Peters CJ y Nichols ST. 1996. The virion glycoproteins of Ebola viruses are encoded in two reading frames and are expressed through transcriptional editing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Microbiology* 93: 3602-3607.
- Sullivan NJ, Sanchez A, Rollin PE, Yang ZY y Nabel GJ. 2000. Development of a Preventive Vaccine for Ebola Virus Infection in Primates. *Nature* 408:605-609.
- Sullivan NJ, Geisbert TW, Geisbert JB, Xu L, Yang ZY, Roederer M, Koup RA, Jahrling PB y Nabel GJ. 2003. Accelerated Vaccination for Ebola Virus Hemorrhagic Fever in Non-Human Primates. *Nature* 424: 681-684.
- Webster RG y Granoff A. *Encyclopedia of Virology. Academy of San Diego* 1994:1: 827-832.
- Weik M., Modrof J y Mühlberger E. 2002. Ebola virus VP30-mediated transcription is regulated by RNA secondary structure formation. *J. Virol* 76:8532-8539.
- WHO, 8 de Agosto del 2014. Declaración de la OMS sobre la reunión del Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional acerca del brote de enfermedad por el virus del Ébola de 2014 en África Occidental
- WHO, 14 November 2014. Ébola Response Roadmap Situation Report Update. Disponible en http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/143216/1/roadmapsitreprep_14Nov2014_eng.pdf
- WHO, 2015. Ébola Situation Report. Disponible en http://apps.who.int/ebola/sites/default/files/atoms/files/WHO%20Ebola%20Situation%20Report_3-03-2015_FINAL1_0.pdf

Virus del Ébola

Carbal-Navarro VA, Rivera-Cáceres CA, Carreón-Félix M, García-Muñoz A.