

# Papel de OSBPL10 en la infección por DENV: implicación de mediadores del metabolismo lipídico y respuesta inmune.

Autores: Hector Granela <sup>1\*</sup>, Beatriz Sierra <sup>2</sup>, Ana B. Pérez <sup>2</sup>, Eglis Aguirre <sup>2</sup>, Claudia Bracho <sup>2</sup>, Mayling Alvarez <sup>2</sup>, Luis Morier <sup>3</sup>, Maria G. Guzman <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centro de Investigaciones Pesqueras. <sup>2</sup> Departamento de Virología, Centro de Investigación, Diagnóstico y Referencia Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri". <sup>3</sup> Facultad de Biología, Universidad de La Habana  
\*granelas.96@gmail.com

## Introducción

El dengue es una enfermedad viral cuyo espectro clínico va desde formas asintomáticas, pasando por formas leves, hasta las formas más severas. La evolución clínica está determinada por interacciones complejas entre factores virales, epidemiológicos e inmunológicos, y genéticos del hospedero. Entre estos últimos se encuentran el gen OSBPL10, que ha sido asociado a la gravedad de la enfermedad por dengue en población cubana. En dicho gen se han identificado seis puntos polimórficos, que definen un haplotipo africano de baja expresión y uno europeo de alta expresión.

## Objetivos

- Determinar la posible asociación de los niveles de expresión de OSBPL10 con la replicación del virus dengue en líneas celulares de monocitos y hepatocitos humanos.
- Evaluar la influencia de las variantes genéticas africanas y europeas del gen OSBPL10 sobre la multiplicación viral y la expresión de genes de respuesta inmune y metabolismo lipídico en células mononucleares sanguíneas humanas.

## Materiales y métodos

- Silenciamiento del gen OSBPL10 en Thp-1 y Huh-7 usando siARN FlexiTube GeneSolution (Qiagen) y el kit HiPerfect Transfection Reagent (Qiagen).
- Cuantificación de los niveles de ARNm mediante qRT-PCR empleando el kit LigthCycler® RNA Master SYBR® Green I (Roche).
- Cuantificación de carga viral en sobrenadantes mediante qRT-PCR utilizando el kit QuantiFast Multiplex RT-PCR + R (Qiagen).

## Resultados y Discusión

- ❑ **En las líneas celulares Thp-1 y Huh-7 se observó menor carga viral en los sobrenadantes de las células silenciadas para OSBPL10 con respecto a los sobrenadantes de las células no silenciadas y de las células tratadas con control del silenciamiento.**
- Esto muestra que la reducción de los niveles de expresión de OSBPL10 disminuye marcadamente la replicación del virus dengue.

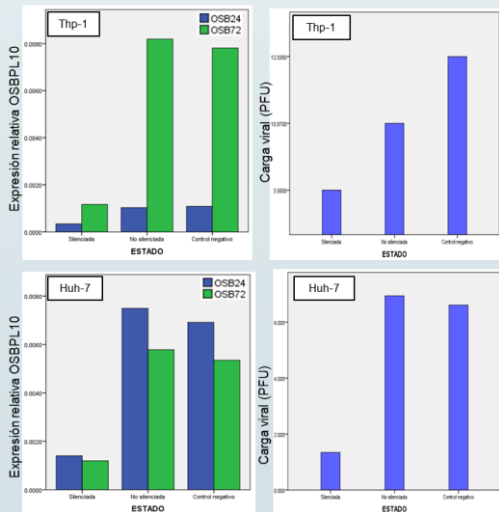


Figura 1: Izquierda: Niveles de expresión del gen OSBPL10 en Thp-1 y Huh-7 a las 24 y 72 horas post-silenciamiento. Derecha: Carga viral en sobrenadantes de Thp-1 y Huh-7 a las 24 horas post-infección.

- ❑ **En cuanto a los niveles de expresión de OSBPL10 en CMSP de los individuos que participaron en el estudio se observó una menor expresión de OSBPL10 en los individuos con las variantes europeas y una mayor expresión en los individuos con las variantes africanas.**

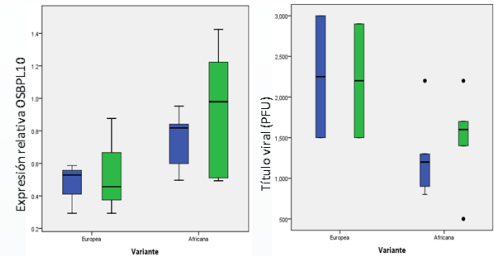


Figura 2: Izquierda: Niveles de expresión del gen OSBPL10 a las 24 y 72 horas post-infección. Derecha: Título viral en sobrenadantes de CMSP a las 24 y 72 horas post-infección

- ❑ **Se observaron menores títulos de partículas virales infectivas en los individuos con la variante africana comparados con aquellos de la variante europea.**
  - Concordando esto con las observaciones epidemiológicas acerca de la baja frecuencia de la enfermedad severa por dengue en los individuos de ancestralidad africana.
- ❑ **Se observó que los individuos con la variante europea del gen OSBPL10 presentaban niveles de expresión más elevados de RXRA y RARA.**
  - Lo cual concuerda con la acción supresora de estos mediadores lipídicos sobre mediadores inmunológicos inflamatorios, propiciando la replicación viral.
- ❑ **Los individuos con la variante africana presentaron niveles de expresión más elevados de IFN-γ, IL-10 e IP-10.**
  - Podría estar relacionado con el mejor manejo de la infección por dengue y la baja frecuencia de la enfermedad severa en este grupo étnico.

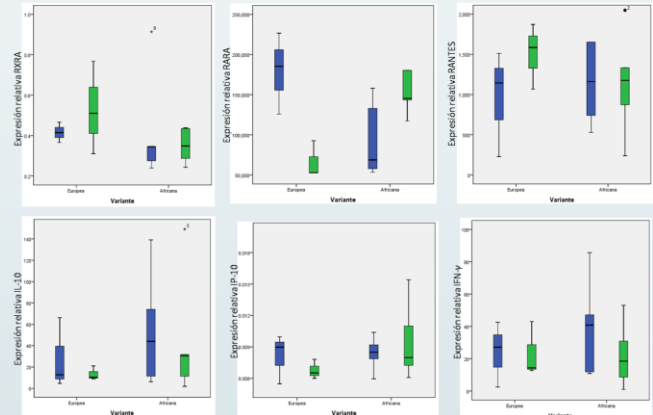
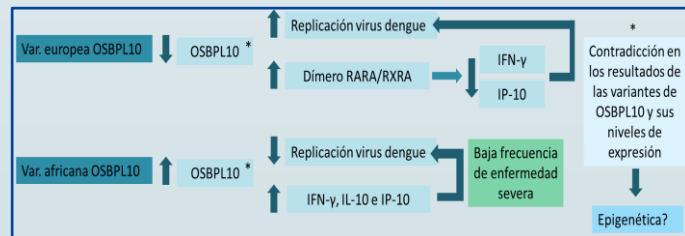


Figura 3: Ordenado de izquierda a derecha y de arriba a abajo: expresión relativa de ARNm de RXRA, RARA, RANTES, IL-10, IP-10 y IFN-gamma. Las barras en azul muestran la expresión a las 24 horas y las barra en verdes a las 72 horas.



## Conclusión

- La replicación del VDENV-2 disminuye ante la reducción de los niveles de expresión de OSBPL10, lo cual apoya el papel de esta proteína en la replicación viral.
- Los individuos homocigóticos para la variante africana del gen OSBPL10 muestran menor multiplicación del VDENV-2 y expresan niveles más elevados de las citoquinas IFN-γ, IL-10 e IP-10 en células mononucleares sanguíneas, lo cual concuerda con la menor frecuencia de la enfermedad severa por dengue en afrodescendientes.

