

## PREDICCIÓN *IN SILICO* DE REGIONES INMUNOGENICAS EN LAS PROTEINAS E Y PRM DEL VIRUS DE ZIKA Y DE LOS CUATRO SEROTIPOS DEL VIRUS DEL DENGUE

Cuapa-González MA<sup>2</sup>, Reyes-Leyva J<sup>2</sup>, Flores-Alonso JC<sup>2</sup>, Muñoz-Medina E<sup>3</sup>, Pazos-Salazar N G<sup>4</sup>, Santos-López G<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Posgrado en Ciencias Químicas, BUAP; <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica de Oriente, IMSS; <sup>3</sup>Centro Médico Nacional La Raza, IMSS; <sup>4</sup>Centro de Química, IC-BUAP.

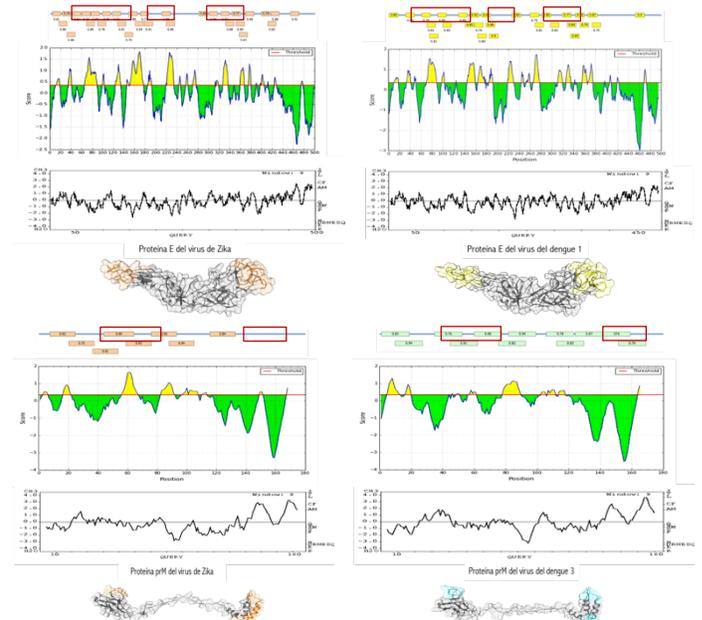
Palabras clave: ADE, Epítomos, Anticuerpos.

**Introducción.** El virus de Zika (ZIKV) es el agente causal de la fiebre de Zika, la cual se caracteriza por la presencia de síntomas comunes de fiebre ligera y que también se ha visto asociada con el síndrome de Guillain-Barré en adultos y síndrome de microcefalia en neonatos (1). ZIKV se encuentra dentro de la familia *Flaviviridae* y género *Flavivirus* el cuál comprende un grupo de más de 80 virus (2); interesantemente ZIKV y el virus del dengue (DENV) presentan múltiples similitudes a nivel genoma y proteoma, así como estructuralmente, específicamente en las proteínas de superficie E y prM, las cuales se han visto involucradas en un fenómeno conocido como potenciación dependiente de anticuerpos (ADE) (3). La hipótesis del ADE se centra en un mecanismo inmunopatológico donde infecciones heterólogas secundarias pueden agravar los síntomas en enfermedades como la fiebre del dengue; estudios *in vitro* han logrado reproducir este fenómeno haciendo uso de líneas celulares provenientes del sistema inmune (SI) con anticuerpos monoclonales dirigidos contra DENV así como sueros de pacientes convalecientes y los cuatro serotipos del virus de DENV asimismo ZIKV, no obstante no existen reportes enfocados en analizar las regiones inmunogénicas (epítomos) de los antígenos virales involucrados en tal fenómeno (4).  
**Objetivo:** Predecir por métodos *in silico*, regiones inmunogénicas en las proteínas E y prM de ZIKV y de los cuatro serotipos de DENV.

**Metodología.** Las secuencias de las proteínas E y prM de ZIKV así como de los cuatro serotipos de DENV fueron sometidas a análisis de predicción de epítomos lineales y tridimensionales así como regiones hidrofóbicas con las herramientas bioinformáticas disponibles en línea: ABCpred, AEP-IEDB, ElliPro: Antibody Epitope Prediction e Hydropathy Secondary-Structure seg-UVA FASTA server.

**Resultados.** Se logró determinar que las proteínas E del virus de Zika y del virus del dengue serotipo 1 presentaban la mayor similitud inmunogénica analizada; las secciones con mayor posibilidad de fungir como epítomos se encontraban hacia el extremo carboxilo de las proteína, específicamente en los sitios de la misma donde se tienen reportados los epítomos DI y DIII (cuya actividad está estrechamente ligada al fenómeno de ADE en estudios *in vitro*); por su parte, en las proteínas prM del virus de Zika

y del virus del dengue serotipo 3, las regiones inmunogénicas se encuentran en secciones a lo largo de la proteína sin importar el sentido de la misma, empero, en todas las estructuras modeladas, los extremos de las representaciones fueron aquellos más inmunogénicos posiblemente debido a su grado de organización.



**Fig. 1 y 2.** Predicción *in silico* de regiones inmunogénicas de las proteínas E y prM del virus de Zika y de los virus del dengue serotipo 1 y 3 respectivamente. La parte superior de cada figura representa la secuencia de las proteínas denotando con recuadros, las regiones con posible función como epítomos para células B; por su parte, los gráficos intermedios representan la flexibilidad de las secuencias en segmentos lineales (2D); las áreas amarillas representan aquellas regiones con mayores puntajes y por consiguiente, mayor posibilidad de fungir como epítomos. Los gráficos inferiores corresponden a patrones de hidrofobicidad; los puntajes negativos pertenecen a regiones más hidrofílicas (mayormente expuestas en la superficie) y por último, las representaciones tridimensionales de las proteínas E y prM del virus de Zika y de los virus del dengue serotipo 1 y 3 son señaladas con diferentes colores aquellas regiones con alta posibilidad de fungir como determinantes antígenicos.

**Conclusiones.** Se obtuvieron regiones inmunogénicas comunes entre las proteínas E y prM del ZIKV y de los cuatro serotipos de DENV.



**Agradecimientos.** Se agradece Instituto Mexicano del Seguro Social (FIS/IMSS/PROT/MD18/1800) por la fuente de financiamiento otorgada para la realización del presente estudio.

### **Bibliografía.**

1. Ferreira HNC, Schiariti V, Regalado ICR, Sousa KG, Pereira SA, Fechine CPNDS, Longo E. Functioning and Disability Profile of Children with Microcephaly Associated with Congenital Zika Virus Infection. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 May 29;15(6).
2. Musso D, Gubler DJ. Zika Virus. *Clin Microbiol Rev*. 2016 Jul;29(3):487-524.
3. Tabata T, Pettitt M, Puerta-Guardo H, Michlmayr D, Harris E, Pereira L. Zika Virus Replicates in Proliferating Cells in Explants From First-Trimester Human Placentas, Potential Sites for Dissemination of Infection. *J Infect Dis*. 2018 Mar 28;217(8):1202-1213.
4. Paul LM, Carlin ER, Jenkins MM, Tan AL, Barcellona CM, Nicholson CO, Michael SF, Isern S. Dengue virus antibodies enhance Zika virus infection. *Clin Transl Immunology*. 2016 Dec 16;5(12):e117.

