

Modulación de la síntesis de interferones en la infección por paramixovirus

Miguel Ángel Galván-Morales,* ✉ Rosa Elena Sarmiento-Silva,‡ Ma. Eugenia Manjarrez-Zavala*

*Departamento de Investigación en Virología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas; ‡Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM.

Trabajo recibido: 06-XII-2012; aceptado: 12-III-2013

RESUMEN. Los virus: 1) sincitial respiratorio, 2) sarampión, 3) parainfluenza y 4) parotiditis, son los virus de la familia *Paramyxoviridae* con mayor incidencia en el hombre. Estos virus son inductores eficientes de la producción de interferón de tipo I y II (IFN- α/β y γ), y en los últimos años ha quedado claro que éstos comparten proteínas que actúan en la regulación del sistema inmune. La mayoría de los paramixovirus codifican para proteínas que activan mecanismos inhibidores de la producción de los IFNs, disminuyendo la eficiencia de la respuesta inmunológica. En este artículo se mencionan eventos que llevan a la producción de los IFNs mediada por los receptores de reconocimiento de patrones (PRR's) que a su vez son activados por patrones moleculares asociados a patógenos o PAMPs de cada uno de estos virus. Se describe cómo interaccionan las diferentes proteínas virales (P/V/C, G y NS1 y 2) con su célula blanco y se describe cómo estos cuatro paramixovirus limitan la producción de PAMPs e inhiben las respuestas celulares al interferir con las actividades de los PRR's, MDA5 y RIG-I, inhibiendo así a diversos componentes de la vía de señalización en la inducción de los IFNs.

Palabras clave: Interferón, *Paramyxoviridae*, PAMPs, PRR's, TLR's, MDA5, RIG-I.

ABSTRACT. The viruses: 1) sincitial respiratory, 2) measles, 3) parainfluenza and 4) of the mumps are the viruses of the family *Paramyxoviridae* with major incidence in the man. These viruses are efficient instigators of the production of interferon of type the I and II (IFN- α/β and γ) and in the last years it has remained clear that these share proteins that act in the regulation of the immune system. The majority of the paramixovirus codify for proteins that activate inhibiting mechanisms of the production of the IFNs diminishing the efficiency of the immune response. In this article there are mentioned events that lead to the half-full production of the IFNs-mediate for the receptor of recognition of patterns (PRR's) that in turn are activated by molecular patterns associated to pathogenic or PAMPs of each of these viruses. Has been described how they interdrive the different viral proteins (P/V/C, G and NS1 and 2). With it's target cell and it describes how these four paramixovirus limit the production of PAMPs and inhibit cellular responses to interfere with the activities of PRR's, MDA5 and RIG-I, inhibiting this way to diverse components of the route of signaling in the induction of the IFNs.

Key word: Interferon, *Paramyxoviridae*, PAMPs, PRR's, TLR's, MDA5, RIG-I.

INTRODUCCIÓN

La familia *Paramyxoviridae* incluye virus de mucha importancia por las enfermedades que causan en el hombre como: virus parainfluenza (hVPI 1-5) y parotiditis (MuV, por su nombre en inglés, Mumps); el virus de sarampión (MeV, por su nombre en inglés, *Measles*), el virus sincitial respiratorio (RSV, por su nombre en inglés, *respiratory syncytial virus*) y el metapneumovirus (MPV). Estos virus son muy frecuentes en el humano¹ y causan altas tasas de morbimortalidad. Otros paramixovirus con menor incidencia en el hombre y de recién descripción son los virus Hendra y Nipah. El genoma viral es una cadena de ARN de sentido negativo y contiene de seis a diez genes vinculados y arreglados en tán-

dem, que son transcritos monocistricamente, es decir, de cada ARN mensajero (ARNm)^{1,2} se expresa una proteína. Entre las proteínas de superficie de estos virus está la proteína de unión/fijación que es muy variada entre los miembros de la familia, ésta es una glicoproteína que reconoce al receptor de la célula blanco. Tienen una proteína de fusión (F), que también es una glicoproteína, e induce la fusión de membranas (celular y viral) por lo que le provee a los virus la capacidad de hacer sincitios, ésta es una de las características de la familia.^{3,4} El ciclo de replicación de estos virus se lleva a cabo en el citoplasma de las células del hospedero. Los virus hVPI son los agentes principales del *croup* o laringotraqueobronquitis. La infección se circunscribe al sistema respiratorio.⁵

El RSV se considera mundialmente como uno de los principales patógenos causantes de infecciones severas del tracto respiratorio inferior que requieren la hospitalización de niños menores de 2 años,^{1,3-7} y les causan altas tasas de morbimortalidad. El RSV causa epidemias anuales con altas tasas de mortalidad. El MuV causa una enfermedad muy contagiosa,^{8,9} común en niños y adultos jóvenes, que constituye la infección de las glándulas parótidas. El MeV infecta a aproximadamente a 30 millones de personas al año en el mundo y puede dar origen a epidemias con altas tasas de mortalidad.^{10,11}

Al igual que para otros patógenos, se han utilizado animales como modelo para investigar la inmunidad que originan estos agentes patógenos, generando una gran cantidad de información con respecto a la dinámica de la respuesta inmune.¹² La respuesta inmune está integrada por la respuesta innata y la adaptativa, que trabajan en sinergia para proporcionar una protección de mayor eficacia.¹³

Un tipo de moléculas que se producen inmediatamente después de la infección son las de la familia de los interferones, un grupo pleiotrópico de citocinas entre las que se encuentran el IFN- α e IFN- β , ambos están comúnmente asociados con la primera respuesta antiviral. Aunque casi todos los tipos de células son capaces de producir IFN de tipo I, estudios en ratones y humanos han demostrado que después de la infección sistémica con un virus, las células dendríticas plasmacitoides (DCs) son la fuente principal de IFN- α e IFN- β . Aunque también pueden producir IFN de tipo II (INF- γ) y tipo III (INF- λ).^{3,12,14}

En esta revisión se describen brevemente los avances y hallazgos recientes en el campo de la inmunidad innata, particularmente de la familia de los INFs durante la infección de paramixovirus.

ANTECEDENTES

Familia *Paramyxoviridae*

La familia *Paramyxoviridae* está incluida en el orden de los mononegavirales, ya que todos los virus integrantes presentan un ARN de una sola hebra, de sentido negativo. Para la clasificación de la familia se consideran características morfológicas, la organización del genoma y actividades biológicas de las proteínas. La familia se divide en dos subfamilias: *Paramyxovirinae* que contiene cinco géneros: *Rubulavirus*, *Avulavirus*, *Respirovirus*, *Henipavirus* y *Morbillivirus*; y la subfamilia *Pneumovirinae*, integrada por el género *Pneumovirus* y *Metapneumovirus*. En la tabla 1 se presenta la clasificación.¹

Morfología y genoma de la familia *Paramyxoviridae*

Todos los virus de esta familia se caracterizan por poseer envoltura, su genoma está compuesto de ARN de cadena sencilla de sentido negativo y no segmentado (figura 1). Su morfología es esférica o pleomórfica de aproximadamente 250 nm de diámetro (figura 2).

El virión está constituido de un 70% por proteínas, aproximadamente el 2% de ARN, los carbohidratos constituyen el 6%, y el 20% restante son lípidos provenientes del hospedero. Ingresa a la célula blanco por interacción entre la glicoproteína de unión viral y el receptor celular. En los *Paramyxovirus* y *Rubulavirus* los receptores celulares son moléculas de ácido siálico. Mientras que para los *Morbillivirus*, el receptor que reconoce en su célula blanco es la proteína denominada CD46 y para los *Pneumovirus* se desconoce el receptor.¹

Todos utilizan la proteína «F» para su penetración, la glicoproteína media la fusión de la envoltura del virión con la membrana celular, la entrada tiene lugar a pH neutro lo que permite la liberación de la nucleocápside viral al interior de la célula. En la adsorción deja su cubierta lipídica que se funde con la membrana, ya que son de la misma naturaleza.⁴

Estructura y función de las proteínas virales

Nucleoproteína (NP). Está constituida de aproximadamente 489 y 553 aminoácidos (aa) y posee dos dominios. Entre los paramixovirus, la región del anillo terminal de la proteína se encuentra conservada (alrededor del 80%), mientras que la región carboxilo terminal es menos conservada (20%). En la replicación viral la NP tiene varias funciones como la intervención en la encapsidación de ARN, durante la transcripción y la replicación se asocia con la P-L polimerasa; y es muy probable que interaccione con la proteína M durante el ensamblaje del virus.¹

Fosfoproteína (P). Es una proteína variable en su longitud dentro de los virus de esta familia, está compuesta por dos dominios el N-terminal y el C-terminal, separados por una región hipervariable. Esta proteína se caracteriza por presentar un alto nivel de fosforilación, desempeña un papel importante en la síntesis de ARN y junto con la proteína L forman la polimerasa viral (P-L); en conjunto con la NP, forman un complejo que activa la encapsidación del ARN llamado complejo ribonucleoproteico (CRNP).¹⁵

Proteínas accesorias no esenciales del gen P, proteínas C, V, D, W, I y SH. El gen P codifica para otras proteínas; P/V/C y sólo el virus Sendai expresa 7 polipéptidos que incluyen: P, V, W, C', C, Y1 y Y2.

Tabla 1. Clasificación taxonómica de la familia *Paramyxoviridae*.

Subfamilia	Género	Virus	
Paramixovirinae	Rubulavirus	Virus de las paperas (MuV)	
		Parainfluenza virus 5 (PIV5)	
		Parainflunza virus tipo 2, 4a y 4b humano (hPIV)	
		Mapuera virus	
		Rubulavirus porcino	
	Avulavirus	Virus de la enfermedad de Newcastle (aviar NDV)	
		Virus Sendai (ratón SeV)	
		Parainfluenza virus tipo 1 humano (hPIV-1)	
	Respirovirus	Parainflunza virus tipo 3 bovino (bPIV-3)	
		Henipavirus	Virus Hendra (HeV)
	Morbillivirus	Virus Nipah (NiV)	
		Virus del sarampión (MeV)	
	Pneumovirinae	Pneumovirus	Morbillivirus cetáceo
			Virus del moquillo canino (CDV)
			Virus de la peste de rumiantes pequeños
Virus del moquillo porcino			
Virus de la peste bobina			
Metapneumovirus		Virus sincitial respiratorio humano A2, B1, S2 (hRSV)	
		Virus sincitial respiratorio bovino (bRSV)	
		Virus de la neumonía del ratón (PVM)	
		Metapneumovirus humano (hMPV)	
		Metapneumovirus aviar	
Paramixovirus no clasificados	Virus Fer-de-Lance (FDLV), virus Tioman (TiV)		
	Paramixovirus Tupaia (TPMEV), virus menangle		
	Virus Beilong, virus J, virus Mossman (MoV)		
	Virus Salem, virus Nariva		

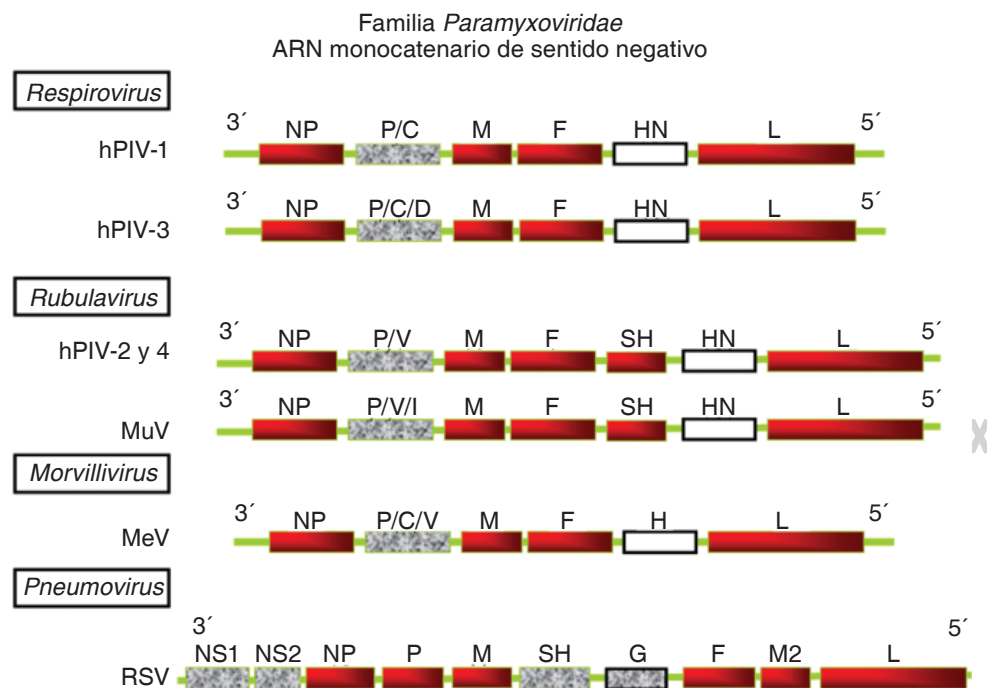


Figura 1.

Representación del genoma de la familia *Paramyxoviridae*. El RSV presenta el genoma más largo de la familia. Los productos de los genes en gris degradado son inhibidores del interferón y en blanco los activadores. *Respirovirus*: hPVI, virus parainfluenza 1 y 3. *Rubulavirus*: hPVI, virus parainfluenza 2 y 4. MuV, virus de la parotiditis. *Morbillivirus*: MeV, sarampión. *Pneumovirus*: RSV, virus sincitial respiratorio.

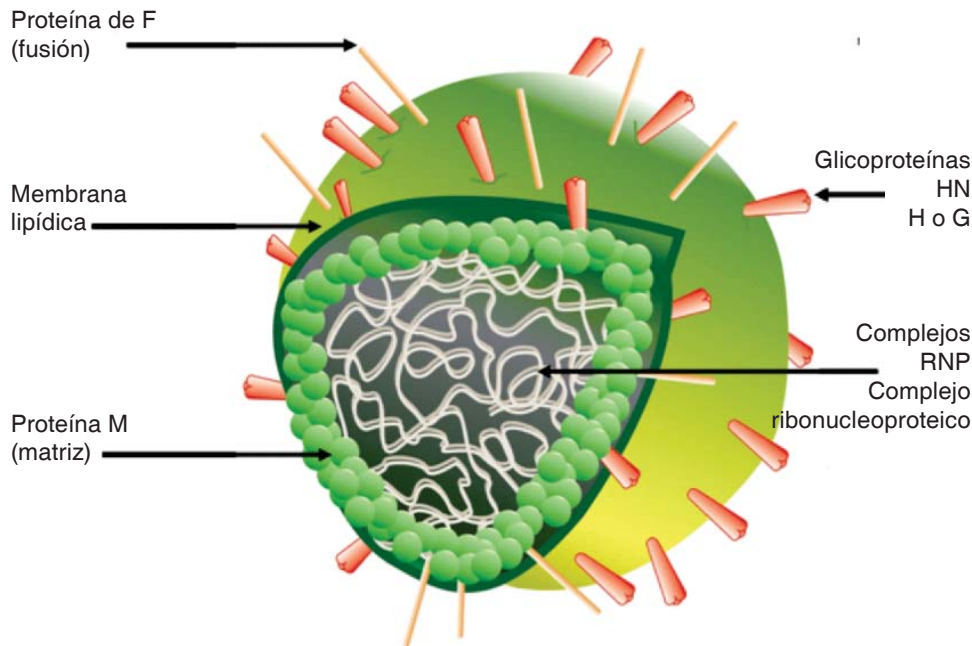


Figura 2.

Representación de la estructura de los virus de la familia *Paramyxoviridae*.

Algunos otros virus de la misma familia (*Respirovirus*, *Morbillivirus*, *Henipavirus*) codifican en un mecanismo de repetición del ARN para producir las proteínas P, V y a otras nombradas W/I/D por escisión de un seudotemplate y transcripción anidada. Se considera que estas proteínas modulan el desensamble del virión y desempeñan un papel regulador en la síntesis del ARN viral. Las funciones de las proteínas I, D y SH se desconocen.^{16,17} La proteína C, es una proteína básica, abundante y su secuencia no es conservada. Al interactuar con las proteínas de N-L participa en el ensamble de la partícula viral. La proteína C es expresada en la porción C-terminal del gen P como un juego anidado, ya que el marco de lectura (ORF) para esta proteína está traslapado. Su papel es multifuncional ya que inhibe la función de los interferones α/β , interfiriendo con la vía de señalización y activación de la transcripción (STAT-1 y 2, por sus siglas en inglés), regula la síntesis del ARN viral, facilita la unión y liberación del virión y regula (inhibe o incrementa) la apoptosis celular, esta es una característica en *Respirovirus*, pero no en *Rubulavirus* o *Avulavirus*. La proteína V es altamente conservada en la familia, los miembros *Rubulavirus* o *Avulavirus* generan una proteína V en lugar de C y la función es la misma que para la proteína C. Este evento ocurre en todos los virus que expresan estas proteínas accesorias.¹⁶

Proteína SH. Es una proteína pequeña hidrofóbica, cuya función no se conoce. La secuencia de aminoácidos es altamente conservada en los subtipos de RSV, en el subtipo A2 la proteína SH contiene 65 aa y aparece en una variedad de formas, dependiendo de

su estado de glicosilación. Por otra parte, se cree que la proteína SH fortalece el evento de fusión, debido tal vez a la formación de un complejo oligomérico conformado por las proteínas F, G y SH, el cual tiene mayor afinidad por los glicosaminoglicanos en comparación con las proteínas G o F.¹⁸

Proteína L. Es la proteína de mayor tamaño y longitud, tiene un tamaño aproximado de 2,200 aa y es menos abundante respecto a todas las proteínas estructurales. Es una proteína multifuncional, responsable de la polimerización de nucleótidos y de la adición de 7-metilguanosina en el extremo 5' (cap) para la formación de los ARNm virales. En la familia *Paramyxoviridae*, la porción N-terminal de la proteína L contiene seis segmentos de aa altamente conservados, que se sugiere son dominios catalíticos de la polimerasa. El complejo formado por las proteínas L y P es requerido para la actividad de polimerasa con la NP y la cadena molde de ARN.¹⁹

Proteína matrix (M). Es la proteína más abundante en el virión, contiene de 341 a 375 aa. Es una proteína básica y poco hidrofóbica. Durante la entrada del virus, ya que se fusionan ambas membranas y la separación de la proteína M19, la nucleocápside se libera en el citoplasma. Y durante la etapa final del ciclo de replicación, la asociación de la nucleocápside con la proteína de la matriz media la integración de la envoltura (membrana lipídica) y el virus es liberado por gemación desde la membrana celular.

Glicoproteínas de la envoltura de la familia Paramyxoviridae. Tiene dos glicoproteínas integrales de

membrana, una de ellas está involucrada en la unión del virus a la célula y la otra media la fusión de la envoltura viral con la membrana celular. La proteína de unión en los virus parainfluenza y los *Rubulavirus* se denomina HN, constituyendo una proteína multifuncional y el mayor determinante antigénico. Es responsable de la absorción del virus al unirse al ácido siálico de la membrana celular. Tiene actividad hemaglutinante y de neuraminidasa. La HN contiene de 565 a 582 aa y es una proteína integral de membrana de tipo II. Esta proteína contiene un dominio hidrofóbico localizado en la porción N-terminal, que actúa como señal de anclaje a la membrana. La proteína de unión de los *Morbillivirus* es la H, tiene actividad hemaglutinante y carece de actividad neuraminidasa, es también una proteína integral de membrana tipo II.¹⁶ En los *Pneumovirus* es la proteína G, no tiene actividad de hemaglutinina ni neuraminidasa. Tiene características inusuales en comparación con las otras glicoproteínas. Esta glicoproteína es sintetizada como un precursor de 36 kDa, que es modificado por N-glicosilación unidos para formar un intermedio de 45 kDa. Estos carbohidratos se convierten en un tipo de complejo, que luego unidos a un oxígeno permiten que se añadan más azúcares para producir una molécula madura de aproximadamente 90 kDa. Debido a su alto contenido de serina, treonina y prolina, la proteína G del RSV se ha descrito como una mucina. El alto contenido de carbohidratos contribuye a la unión del virus con la célula,²⁰ a través de la unión con los glicosaminoglicanos altamente sulfatados presentes en la membrana plasmática. Al igual que la glicoproteína de los otros géneros de la familia, es una glicoproteína tipo II con abundantes glicosilaciones en sus nitrógenos y oxígenos.

Proteína de fusión (F). Es un factor crítico característico en la infección y de la patogenia de la familia *Paramyxoviridae*, induce la fusión de la envoltura viral con la membrana plasmática de la célula hospedera y se encarga de la fusión entre células, induciendo la formación de grandes sincitios. Así, permite la propagación del virus de célula a célula, lo que favorece en su patogenia, ya que evade la respuesta inmune. Se caracteriza como una proteína integral de membrana tipo II que se sintetiza como un precursor inactivo F0, que requiere de un mecanismo de «maduración» consistente en el corte del precursor F0 para producir el heterodímero F1 y F2 que se mantienen unidos a través de un enlace disulfuro. El evento de «maduración» sucede en el compartimiento trans-Golgi y es catalizado por una serina proteasa semejante a la Furina. Este evento postraducciona permite la liberación del péptido de fusión que se encuentra localizado en el extremo N-terminal de la subunidad F1. Por otro

lado, la subunidad F2 en el RSV humano y en el RSV bovino parece ser determinante en la especificidad de especie en la infección de células humanas y bovinas, respectivamente.²¹⁻²³

Proteínas no estructurales de los *Pneumovirus* (NS1) y (NS2). Los *Pneumovirus* contienen dos genes NS1 y NS2 que codifican proteínas de 124 y 139 aa, respectivamente, y se expresan de forma abundante en las células infectadas. No se conoce con certeza su papel durante el ciclo de replicación viral, pero se ha observado que cuando se expresan se inhibe la replicación y la transcripción del ARN.¹

Patogenia y síndromes clínicos

Los virus hVPI producen enfermedad en las vías respiratorias, especialmente *croup* o laringotraqueobronquitis. Ingresan a las vías respiratorias y se instalan con mayor frecuencia en la parte alta de éstas, invadiendo las células epiteliales. La infección se circunscribe al sistema respiratorio.⁵

El RSV se considera mundialmente uno de los principales patógenos causantes de infecciones severas del tracto respiratorio inferior que requieren la hospitalización de los pacientes, y son la principal causa de morbimortalidad en niños menores de 2 años.^{1,3,4} La infección por este virus se presenta principalmente en niños entre las 6 semanas y los nueve meses de edad y origina síntomas del tracto respiratorio superior. Entre el 25 y 40% de estas infecciones tienen una evolución hacia el tracto respiratorio inferior y las principales enfermedades por su severidad son bronquiolitis y neumonía.^{14,24} La infección primaria no induce inmunidad protectora de larga duración, por lo que a lo largo de la vida se presentan reinfecciones.⁸ La infección en adultos es frecuente en personas mayores de 60 años y en pacientes inmunocomprometidos, en los que puede causar enfermedad severa asociada a neumonía con altas tasas de mortalidad (80-100%).⁹ En los climas templados con frecuencia causa epidemias anuales durante los meses de invierno. En climas tropicales la infección es más común en la temporada de lluvias e inicia con síntomas del resfriado común que pueden agravarse.⁵⁻⁷

El MuV es común en niños y adultos jóvenes, se caracteriza por una inflamación purulenta de las glándulas salivales, especialmente las parótidas, aunque también puede afectar otros órganos o sistemas en particular el sistema nervioso central (SNC) y el tejido glandular, específicamente a los testículos.⁸ La infección es muy contagiosa. El período de incubación es generalmente de 18 a 21 días, pero puede extenderse hasta 35 días.¹⁰ Su propagación local se realiza en las

células epiteliales que representan el portal de entrada. Inicia con una viremia primaria y posteriormente una viremia secundaria, que dura de 2 a 3 días y es la que favorece la inducción de una inmunidad de por vida en el hospedero.⁹

El MeV es común en niños. El virus infecta a aproximadamente 30 millones de personas al año en el mundo.¹⁰ Se transmite a través de gotitas de aerosol o Flügge. Se considera que la infección inicial se establece en el tracto respiratorio alto, aunque las células que son blanco primario aún no están bien definidas. Los síntomas generalmente inician con fiebre, coriza, tos y conjuntivitis. Después de un período de incubación de 10 a 14 días se desarrollan los síntomas clínicos acompañados por la inmunosupresión que a menudo conduce a otras infecciones de tipo bacteriano. Desde el tracto respiratorio el virus entra a los vasos linfáticos locales y es transportado a los nódulos linfáticos de drenado, donde se lleva a cabo la amplificación del virus, lo que resulta en viremia. Los monocitos y los linfocitos son las primeras células infectadas en la sangre y son las que transportan al virus a una variedad de órganos en todo el cuerpo; principalmente a los tejidos linfoides donde se da la replicación, pero también pueden verse afectados otros órganos como la piel, conjuntiva, pulmón, tracto gastrointestinal, hígado, riñón y mucosa genital.¹¹ Después de la incubación aparece la erupción maculopapular generalizada. Asimismo, puede causar enfermedades de tipo neurológico como encefalitis postinfecciosa y encefalitis con cuerpos de inclusión como panencefalitis esclerosante subaguda.¹¹

Respuesta del hospedero

Una característica común de las infecciones ocasionadas por estos virus es que la infección inicial se establece en las células epiteliales que recubren las vías respiratorias. Después de la infección las células epiteliales y macrófagos alveolares contribuyen a la producción temprana de quimiocinas, especialmente aquellas capaces del reclutamiento de monocitos y células T de memoria.^{25,26} Estas quimiocinas se producen durante la respuesta inmune innata y son capaces del reclutamiento de una amplia gama de células de las respuestas innata y adaptativa. Sin embargo, durante una infección primaria por virus respiratorios, el sistema inmunitario innato recluta células que en su mayoría son neutrófilos y células NK, estas últimas muy importantes en la respuesta antiviral.

En el organismo las células epiteliales, células alveolares, macrófagos y células dendríticas (DCs), continuamente detectan la presencia de agentes extraños (virus) a través de los PRRs.

El reconocimiento de patógenos por los PRRs activa una cascada de señales que resulta en la producción de citocinas y quimiocinas. La liberación de estos mediadores en el medio ambiente circundante alerta al sistema inmune innato de la presencia de la infección, y establece un estado antiviral localizado. Por otro lado, las quimiocinas proporcionan señales necesarias para el reclutamiento de leucocitos circulantes al sitio de la infección.

Finalmente, la combinación de citocinas inflamatorias y la activación de los PRRs inician el proceso de maduración de las DCs y el tráfico que se requiere para la inducción de la respuesta inmune adaptativa.

El PRR mejor descrito está en la familia de los receptores de tipo Toll (*Toll-like receptors*, TLRs) que actúan como iniciadores de la respuesta inmune innata, proporcionando al hospedero la capacidad de reconocer los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs del inglés *pathogen associated molecular patterns*).²⁴

En infecciones respiratorias de origen viral, los IFNs tipo I forman un ciclo de realimentación a través de las vías de señalización del receptor del IFN- α/β que actúan en conjunto con la vía de señalización de los PRRs para promover la producción de citocinas proinflamatorias como el TNF- α , IL-1, y IL-6.^{24,27}

Los IFNs secretados se unen y activan al receptor del IFN tipo I (un heterodímero de IFNAR1 y IFNAR2) de una manera autocrina y paracrina. Esta unión permite la activación del gen del IFN α y β , estimulado por el factor 3 (ISGF3); que a su vez es activado por un heterodímero formado por STAT1 y STAT2. El factor 9 es regulador del IFN (IRF9), el cual se transloca al núcleo e induce la transcripción de cientos de moléculas efectoras llamadas genes inducibles de IFN.²⁸

Estas moléculas efectoras influyen directamente en la síntesis de proteínas, el crecimiento celular, la supervivencia y en el establecimiento de un estado antiviral. Además de la inducción de proteínas efectoras, también inducen la maduración de DCs, mejoran la producción de anticuerpos por las células B, median la inducción de células T CD8+ y reclutan linfocitos y monocitos en sitios inflamados por la inducción de quimiocinas. Por lo tanto, los IFN tipo I intervienen tanto en la respuesta inmune innata como en el posterior desarrollo de inmunidad adaptativa contra los virus.²⁸

Sistema inmune innato en la síntesis de interferón

Los virus de ARN son potentes inductores de IFN que activan los mecanismos antivíricos de las células, aumentando la resistencia frente a la infección viral.

El interferón tipo I (IFN) fue descubierto por primera vez por Isaacs y Lindenmann en 1957, su nombre deriva de la función de «interferir» en la replicación viral.¹⁹ Los interferones (IFNs) son un subconjunto de citocinas clase 2 α -helicoidal, y constituyen un grupo de elementos tempranos en la inmunidad innata y adaptativa. Alrededor de 10 especies de interferón se han descrito para mamíferos, pero sólo siete se han encontrado en el hombre: IFN- α , IFN- β , IFN- ϵ , IFN- κ , IFN- ω , IFN- δ , IFN- τ , IFN- ν , IFN- ζ e IFN- γ , todos son de tipo I, excepto el IFN- γ que es de tipo II.²⁹

Los IFNs de tipo I están codificados por más de 13 genes de la subfamilia IFN- α , un solo gen para el IFN- β .²⁹ Los IFNs, citocinas producidas y secretadas por un amplio grupo de células se activan en respuesta a un estímulo de manera transitoria, sostenida o redundante. Pueden unirse a receptores específicos de la misma célula que los produjo, de células vecinas o en células infectadas. En el caso de interferones de tipo I (IFN- α , IFN- β , IFN- δ , IFN- κ , IFN- ω y IFN- τ) lo hacen a un receptor nombrado CDw118 que se encuentra en un amplio número de células, y los interferones de tipo II (IFN- γ) se unen a un receptor denominado CD119 restringido a células B, macrófagos, monocitos y endotelio. Los de tipo III, representados por la familia IFN- λ sólo se han descrito dos receptores: IL-28R1 y IL-10R2. Con base a la secuencia y estructura de la proteína, los IFNs tipo III son notablemente diferentes de los IFNs de tipo I y II y provocan respuestas antivirales e inducen la activación de los «genes estimulados por IFN» (ISGs), éstos incluyen: IFN- λ 1, IFN- λ 2 e IFN- λ 3 (o también conocidos como IL-29, IL-28A e IL-28B, respectivamente).³⁰

Durante las infecciones virales los IFNs son producidos principalmente por monocitos (CDs, macrófagos, células plasmocitoides). La presencia de ácidos nucleicos virales son identificados por receptores Toll e inducen la expresión de genes de interferón, activando la vía JAK/STAT para promover la transcripción de genes a fin de generar proteínas antivirales e inmunorreguladoras que activan células inmunes, como los macrófagos y las células NK. Además, incrementan el reconocimiento de células cancerígenas o infecciones al dinamizar la presentación de antígenos a los linfocitos T e incrementan la capacidad de las células sanas para resistir a nuevas infecciones virales.^{31,32}

De forma general, todos los IFNs activan la síntesis de proteínas inhibitoras del proceso de replicación viral y de la proliferación de células cancerosas. La acción antiviral va dirigida a la inhibición de la producción del ARN, es decir, las proteínas inducidas por los IFNs actúan sobre la producción de cadenas nucleotídicas o bloquean la transcripción del ARNm, por lo que los virus de ARN son más sensibles a la acción de los interferones que los de ADN.³³

Las proteínas inducidas por los IFNs también controlan la duración del ciclo de división celular, regulando la acción de oncogenes y factores de crecimiento celular así como en la depuración de metabolitos esenciales. Además, participan en la inhibición de síntesis de citocinas de acciones esenciales para las células, o bien para inducir la producción de citocinas que tienen acción frente a parásitos intracelulares.³⁰

Para explicar estos fenómenos se han propuesto dos mecanismos. El primero sugiere que los microorganismos intracelulares inducen la producción IFN tipo I como una estrategia para inducir apoptosis en linfocitos, causando la supresión de la respuesta inmune adaptativa. El segundo mecanismo propone que el IFN tipo I suprime la producción de IL-17A e IL-17F, que son necesarios para la destrucción bacteriana mediada por neutrófilos.³⁰

Los IFNs tipo II modulan principalmente la respuesta del sistema inmunitario mediado por células, inducen la síntesis de proteínas que intervienen en las reacciones antígeno-anticuerpo mediadas por linfocitos T. Además, estos IFNs tienen aspectos redundantes con una gran variedad de acciones que son típicas de otras citocinas como: activar la migración de macrófagos y neutrófilos, estimular la fagocitosis y promover la síntesis de sustancias capaces de producir la lisis de la célula.³⁴

Funciones antivirales del interferón

Aunque IFN- α/β , IFN- γ , IFN- λ no comparten homología estructural, tienen la capacidad de generar un estado antiviral en las células blanco.³⁵ El establecimiento de este estado implica un gran número de ISGs que codifican para citocinas y enzimas que interfieren en el proceso viral y celular.³⁶

Una forma por la que los IFNs limitan la infección viral es inhibiendo el crecimiento celular y promoviendo la muerte celular o apoptosis de las células blanco. Entre los mecanismos por los cuales el IFN induce los efectos antiviral y antiproliferativo están:

1. Los productos de ISG como 2'5' oligoadenilato sintetasas (2'5' OAS), que degrada los ARN virales después de ser activada por ARN de doble cadena (dsRNA) y la proteína cinasa R (PKR por sus siglas en inglés), que inhibe la traducción de ARNm producidos durante la replicación viral y que son activados por sí mismos a través de la autofosforilación. Ya activados inhiben la síntesis de proteínas mediante fosforilación de la subunidad eucariota de factores de iniciación 2 (eIF2a) y actúa también sobre células vecinas, de esta manera establecen un estado antiviral y detienen el ciclo celular y posterior apoptosis celular.³⁵

- Inducción directa de proteínas importantes para la regulación de la proliferación celular o para la inducción de apoptosis, como es la activación del inflamósoma que activa a la caspasa 1.³⁶
- Además de su actividad antiviral y antiproliferativa, los IFNs juegan un papel importante en la inmunidad del hospedero. Tanto el IFN- α/β y IFN- γ promueven la regulación de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I y otras proteínas necesarias para generar péptidos antigénicos,³⁷ que influyen en la inmunidad humoral, directamente en la proliferación y secreción de inmunoglobulinas y cambio de isotipo de Ig de células B.³⁸

Vías de señalización del interferón

El receptor de IFN- α/β está constituido por dos subunidades IFNAR 1 y 2, que están asociadas intracelularmente a dos cinasas de tirosina Janus Tyk2 y Jak1. Por debajo de la unión del receptor para IFN- α/β , las subunidades se dimerizan y llevan estas cinasas en proximidad suficiente para activarlas por transfosforilación. Tyk2 es activada mediante fosforilación por el receptor IFNAR1-2 en la tirosina en posición 466, que sirve como un sitio de acoplamiento para STAT1 y STAT2 (figura 3). Después Jak1 fosforila a STAT2 en la tirosina 690 para reclutar a STAT1 que a su vez se fosforila en la tirosina

701.³⁸ Las STAT fosforiladas forman un heterodímero estable y como resultado se forma una señal de localización nuclear (NLS), así como del enmascaramiento de una señal de exportación nuclear intrínseca (NES por sus siglas en inglés) en el carboxilo-terminal de STAT2.³⁹ El heterodímero STAT1/STAT2 se transloca al núcleo donde se asocia con la proteína de unión al ADN, IRF- 3, también llamado factor de transcripción 3 (ISGF3). Los receptores de IFN- γ son dos receptores llamados IFNGR1 y IFNGR2, éstos son activados con la unión con IFN- γ . Tienen acoplados en su porción terminal intracitoplasmática una molécula Jak1 y Jak2 que cuando son activadas por transfosforilación se acoplan a dos moléculas de STAT1 para fosforilarlas, y estas dos moléculas unidas activarán al factor transcripcional de secuencias activadoras gama (GAS por sus siglas en inglés). El receptor de IFN- λ son también subunidades llamadas IFNLR y IL10R β que activan la señalización igual que los IFNs tipo I.⁴⁰

Activación e inhibición del interferón por paramixovirus

Virus sincitial respiratorio (RSV)

Después de la inhalación y establecimiento del RSV en la mucosa nasal, el virus infecta principalmente cé-

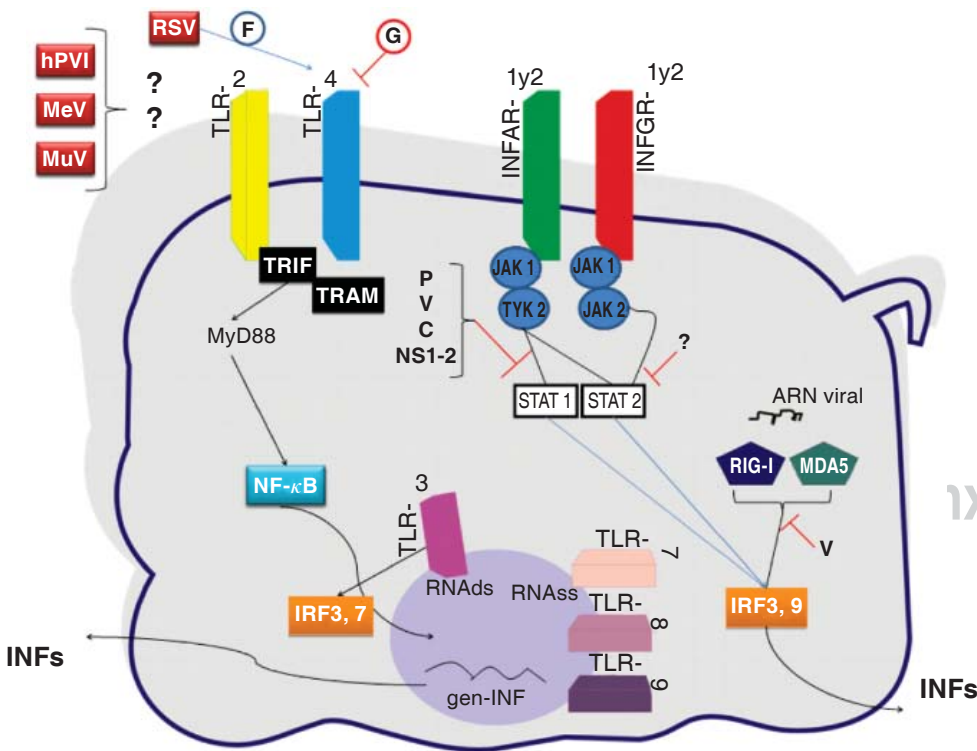


Figura 3.

Las proteínas y ARNs de los virus que son reconocidos por los PRR's y PLR's sirven como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y activan las vías de señalización. 1) La proteína F del virus es la señal activada a través de los TLR's e inhibida por la proteína G. 2) La señalización de los receptores de INFs (INFAR, para el α/β e INFGR para el γ) son activadas por los INFs respectivos e inhibidas por las proteínas P, V, C, NS1 y NS2. 3) MDA-5 y RIG-I activada por el ARN viral promueve al factor transcripcional IRF para IFN tipo 1 e inhibida por la proteína V de la familia. En el caso de la proteína V interactúa con MDA-5 y RIG-I e impide la activación del factor de transcripción IRF3, 7 y 9.

lulas epiteliales de los alvéolos y del tracto respiratorio inferior, causando una inflamación masiva y descontrolada.⁴¹ El virus se propaga de célula a célula a lo largo de puentes intracitoplasmáticos.⁴² Las primeras células en detectar y responder al RSV son el epitelio de la mucosa respiratoria que forma una barrera física protectora; las DCs, células fagocíticas (neutrófilos y macrófagos), eosinófilos y las células NK⁴³ producen moléculas inmunomoduladores como los IFN- α/β .⁴² Al igual que en otras infecciones, el paso inicial implica la unión reversible de moléculas de adhesión (selectinas e integrinas) entre el endotelio vascular y los neutrófilos.⁴⁴ Los macrófagos juegan un papel importante en el control de la respuesta inmune con la producción de IFN- γ ante la infección del virus y la interacción directa con las células T citotóxicas cuya función es destruir patógenos (respuesta Th1), asimismo, por la producción de citocinas.⁴⁵ Los eosinófilos así como sus ARNsas poseen actividad antiviral contra células epiteliales infectadas, además de regular la expresión de los quimioatrayentes secretados por ellos como: RANTES y MIP-1 α . También hay evidencia de la degranulación de eosinófilos tanto en nasofaringe como en parénquima de pulmón.^{46,43}

Se ha demostrado que las células NK se acumulan en el pulmón en los primeros días de la infección y son responsables de gran parte de la producción temprana de IFN- γ . Las células NK son activadas por el IFN- β , IL-12 y TNF- α y citocinas que se encuentran en el pulmón infectado. También se ha establecido que las células NK reconocen las células infectadas con virus mediante la identificación en la disminución de la expresión de moléculas MHC clase I.⁴³

La detección de RSV así como de otros patógenos virales se lleva a cabo a través de los PRRs, que se expresan en la superficie celular del hospedero y reconocen a los PAMPs.⁴⁷ Dentro de los PRRs se encuentran los TLRs que incluyen: TLR2, TLR3, TLR4, TLR6 y TLR7, los cuales participan en la activación de la inmunidad innata e inician las señales para promover mediadores de inflamación.^{47,48} Otros receptores son los sensores citoplasmáticos de ARN viral (RLRs), entre los que destacan la proteína citoplásmica inducida por el ácido retinoico I (RIG-1), una helicasa de ARN y la proteína del gen asociado a la diferenciación del melanoma 5 (MDA-5) o receptores intracelulares RLRs.⁴⁹⁻⁵¹ La activación de PRRs y la señalización a través de cinasas conduce a la translocación del factor nuclear kappa B (NF κ B) al núcleo, donde actúa como un factor de transcripción de citocinas proinflamatorias como la IL-6, IL-8 y TNF- α .^{52,53} La activación especialmente de RIG-1/MDA-5, TLR3 y TLR4 no sólo activan al NF κ B, sino que también causan la translocación del factor re-

gulador del interferón 3 (IRF-3) en el núcleo donde se induce la transcripción del IFN tipo I (figura 3).^{52,54}

También se conoce que la inducción del IFN tipo I y la activación de NK/CTL es a través del dominio citoplasmático de Toll-IL-1R (TIR) con homología al TLR3, que recluta a la molécula adaptadora TICAM-1 (TRIF), a diferencia de los lipopolisacáridos (LPS) que permiten que TLR4 reclute moléculas adaptadoras TICAM-2 (TRAM) y TICAM-1. Así, TICAM-1 es el adaptador común en las vías de señalización de TLR3 y TLR4, ambos TLRs activan a IRF-3 y IRF-7 a través de una vía independiente del adaptador factor de diferenciación mieloide 88 (MyD88), que resulta en la producción de IFN- β (figura 3). Además, el suplemento extrínseco de ARN viral de doble cadena puede activar la vía de TICAM-1. Por otra parte, RIG-1 y el gen MDA5 que se encuentran en el citoplasma, interactúan con una proteína mitocondrial llamada IPS-1/MAVS/VISA/Cardif para activar IRF-3 y IRF-7. Así, el ARN viral producido intrínsecamente es un ligando citoplasmático para la inducción del IFN (figura 3).⁵⁵

Se ha demostrado que las proteínas no estructurales NS1 y NS2 del RSV inhiben las vías de señalización del IFN- α y β y, se ha sugerido, que STAT2 es degradada por las proteínas NS1 y NS2 que tienen una función semejante a la ubiquitina ligasa E3, parecida a la función de la proteína V^{56,57} de otros paramixovirus. Esto se observó en la infección del RSV humano en ratones BALB/c, en los que no hubo inducción de IFN- α y β . Además, las proteínas NS1 y NS2 de ambos virus, RSV bovino y humano, actúan de forma individual o cooperativamente al suprimir la activación y translocación nuclear de IRF-3, aunque el mecanismo sigue siendo desconocido (figura 3).^{58,59} También se ha reportado que el RSV silvestre es un inductor pobre de IFN- α/β , ya que al utilizar RSV recombinante carente de los genes NS1 y NS2 en células epiteliales pulmonares humanas (A549) induce niveles elevados de IFN- α y β , así como en macrófagos derivados de monocitos primarios de sangre periférica humana. Nuevamente, los resultados de una sola y doble delección de los genes NS1 y NS2, indicaron que las dos proteínas funcionan de forma independiente, así como de manera coordinada para conseguir el efecto inhibitorio completo; sin embargo, con NS1 se abatió casi de forma completa la producción del IFN.⁶⁰

En lo que se refiere a las proteínas de superficie del RSV (glicoproteínas F y G), la proteína F induce la activación de NF κ B y el promotor de IFN- β a través de TLR4. Además, sirve como un agonista de TLR4 e induce citocinas proinflamatorias. La proteína G media la unión de la partícula viral a la célula diana. En un estudio realizado con DCs transformadas de monocitos

de sangre periférica (mDCs), se observó que reconocen el ARN viral extrínsecamente por TLR-3 y RIG-1/MDA5. Estas células fueron infectadas con dos tipos de virus, el RSV silvestre e irradiado con UV y en ambos casos se produjo IFN- β de forma robusta; sin embargo, cuando las mDCs fueron estimuladas con poli:C, con tratamiento previo de la proteína G soluble, encontraron una pobre estimulación de IFN- β . Los autores concluyen que la proteína G inhibe la estimulación a través de TLR-4 de forma temprana, pero no con RIG-1/MDA5.⁵⁵

Existen algunos reportes de que las proteínas F y G están implicadas en la alteración de la expresión de citocinas y quimioquinas por leucocitos pulmonares, aún no se ha aclarado cómo afectan la inducción del IFN. Sin embargo, el reporte anterior justifica la inhibición de TLR3/4 que media la activación del promotor de IFN- β a través de la interacción de RSV y la célula del hospedero. Un posible blanco para la unión de la proteína G a las células es la vía TICAM-1, así el virus bloquea la mediación del TLR3/4 para inducir al IFN de tipo I. La proteína G del RSV podría actuar como un tampón para evocar la señalización celular mediada por TLR3/4.⁵⁵

Se ha descrito que la proteína integral de la membrana SH del RSV actúa como un canal de iones y que su expresión retrasa la apoptosis. Del mismo modo, las proteínas SH de MuV y hPIV 2 y 4, pueden ser factores de virulencia al bloquear el TNF- α para la vía que media la apoptosis. En general, los genes de SH son prescindibles para la propagación de virus en los cultivos celulares, pero su ausencia in vivo conduce a la atenuación viral.⁶¹⁻⁶³

Virus de la parainfluenza (hPIV)

En infecciones tanto *in vivo* como *in vitro* con el hPIV3 se ha demostrado que hay producción de IFN de tipo I.⁶⁴ Aun cuando no se conocen los mecanismos hay varias propuestas.

Se ha reportado que el hPIV3 activa al NF κ B para producir IFN's a través de TLR-3. Pero también se ha demostrado en células infectadas por hPIV3 que tanto TLRs como moléculas no TLR pueden participar en la activación de NF κ B.^{65,66}

Se demostró la participación de RIG-I en células infectadas con hPIV3; sin embargo, se ha observado que durante la infección otros PRRs no RIG-I pueden ser involucrados en la inducción de la respuesta innata.^{65,66}

Se sabe que el IFN- γ es un potente inductor de la expresión de MHC de clase I, de la maduración de la respuesta Th1 y, recientemente, de la activación y expresión del MHC de clase II por la vía JAK/STAT; y se ha implicado al transactivador de clase II (CIITA) en la transcripción del gen promotor del MHC de clase II.^{67,68}

A partir de esta concepción se observó que el hPIV3 inhibe fuertemente al IFN- γ y por lo tanto, la expresión del MHC de clase II por la vía de CIITA.

Por otro lado, la replicación del hPIV3 es fuertemente inhibida por IFN de tipo I, y se han descrito tres mecanismos: a) por las síntesis de ARNasa 2'-5' OAS; b) por la proteína cinasa R (PKR, y c) por medio de proteínas Mx (Mx1 en ratones y MxA en el humano). Este último mecanismo no se conoce, MxA se identificó como una proteína citoplásmica de 76 kDa que rápidamente indujo la respuesta de IFN en la infección por hPIV3. Por otro lado, se ha demostrado que MxA contribuye a la acción antiviral del IFN- α , y a su vez el IFN- α promueve la expresión de MxA. En la infección por otros virus de ARN de diferentes familias como: *Orthomyxoviridae*, *Bunyaviridae*, *Rhabdoviridae*, *Paramyxoviridae* y *Togaviridae* sí se ha observado su efectividad en la producción del IFN, aunque tampoco se conoce bien el mecanismo.⁶⁹

A pesar de que ante la infección del hPIV hay una respuesta muy importante del IFN, también se sabe que los virus tratarán de evadir este tipo de inmunidad. El hPIV 3 bloquea tanto la señalización de IFN- α como de IFN- β ; estimulados por el complejo del factor 3, pero no por el GAS, además, se encontró que no hay cambios en los niveles de STAT1.⁶⁸ Por otro lado, la proteína multifuncional V de hPIV2 contrarresta la respuesta de los IFN- α/β como la del IFN- γ . La proteína actúa como una ligasa Ubiquitina E3 celular, llevando a la ubiquitinación y degradación proteasomal de las proteínas STAT1 y STAT2, con lo que evita la producción de IFN.⁷⁰ Otros estudios revelan que la proteína V interacciona con la ARN helicasa MDA5, que evita la formación del ARN viral. Estos hallazgos sugieren que una mutación o ablación de la proteína V podría ser utilizada para generar virus atenuados de hPIV2 y desarrollar una vacuna (figura 3).⁷¹

Virus del sarampión (MeV)

En la infección por el MeV los macrófagos pulmonares mantienen una doble actividad fagocítica y apoptótica para destruirlos. Los componentes virales liberados a través de la lisis celular podrían actuar como firmas específicas reconocidas por sensores celulares para la inducción de citocinas y quimiocinas inflamatorias como el INF de tipo I.⁷²

El IFN de tipo I es secretado por las células infectadas, las cuales activan a las células NK; posteriormente, las células NK liberan IFN tipo II para destruir directamente a las células infectadas por el virus. A pesar de que la linfopenia grave acompaña a la infección de MeV con una disminución significativa en el número de

linfocitos T y B, la cantidad de las células NK no parece disminuir.^{72,73}

Después de la infección del MeV en los niños, la respuesta celular inicial es de tipo Th1 caracterizada por la producción de altos niveles de IFN- γ e IL-2, respuesta que es rápidamente sustituida por Th2.⁷⁴

La inmunidad innata y en especial el IFN, protege al hospedero de las infecciones por patógenos como el MeV. Sin embargo, el virus ha desarrollado estrategias para evadir o controlar la respuesta del IFN tipo I (α/β); así como interferir con la expresión génica y/o la síntesis de proteínas involucradas en la inducción del IFN y minimizar o inhibir su producción y acción.^{75,76}

Entre los mecanismos de acción del IFN en las infecciones por el MeV se ha descrito que en las células infectadas por MeV, el ARN viral de cadena sencilla (ssRNA) activa la PKR dependiente de ssRNA, y la fosforilación de los factores reguladores del IFN (ISRE). También activa la producción de IFN- α/β a través de la activación de JAK/STAT. El resultado de la acción del IFN sobre el virus es la inhibición de la traducción de las proteínas virales.⁷⁷

Otro mecanismo descrito para la inducción de IFN tipo I es la participación de TLR, que activan moléculas a través de la síntesis de citocinas inflamatorias a

través de la inducción de IRF-7/IRF-3. Así, la activación de TLR-3/4 es crucial para la inducción de IFN tipo I.⁷⁸

El MeV puede inhibir la síntesis de IFN y se ha sugerido que la proteína V del virus pueda ser la responsable, se han propuesto algunas explicaciones: la proteína se une a MDA5 e inhibe la inducción IFN- β ;^{79,80} en células dendríticas plasmatoideas (pDC), la proteína V de MeV se une a IKK α que es desfosforilado, inhibiendo de esta manera la fosforilación de IRF7; la proteína V, también se une a IRF7 e inhibe su translocación al núcleo.⁸¹ Por último, se ha visto que la proteína V de MeV interactúa con IRF3 e IRF3-5D en el núcleo, lo que parece suprimir la acción transcripcional de IRF3.⁸²

Virus de la parotiditis (MuV)

El virus de la parotiditis (MuV) es un agente muy infeccioso en los seres humanos.⁸³ La primera defensa contra la infección es el IFN.⁸⁴ Igual que otros *Paramyxovirus* del género *Rubulavirus*, el MuV evade la respuesta antiviral del IFN- α/β y la del IFN- γ al catalizar la degradación proteasomal de la proteína STAT1.^{83,85}

Como otros *Rubulavirus*, el MuV tiene una proteína V que es un antagonista de la vía del IFN. La proteína V degrada STAT1 y al igual que en los hPV1, se une como

Tabla 2. Funciones de las proteínas de los paramixovirus sobre la síntesis de interferón.

Virus	Proteína	Función	Efecto sobre el IFN
RSV	G	Unión al receptor celular	Activa e inhibe
	F	Fusión	Activa
	P	Síntesis proteica	Inhibe
	SH	Se desconoce	Inhibe
	NS1-NS2	Se desconoce	Inhibe
hPIV	HN	Unión al receptor celular	Activa
	C/V	reclutamiento y organización de proteínas Virales durante el ensamble	Inhibe
MeV	H	Unión al receptor celular	Activa
	C/V	reclutamiento y organización de proteínas Virales durante el ensamble	Inhibe
MuV	HN	Unión al receptor celular	Activa
	V	Se desconoce	Inhibe

ligasa y la lleva al proteosoma, bloqueando la señalización de IFN,^{86,87} también degrada a STAT3 (figura 3).

Se demostró que en células infectadas por MuV la fosforilación de STAT1 y STAT2 en el residuo de tirosina (Y) a 701 y 689 inhibió completamente la secreción del IFN- γ , pero la fosforilación de Jak1 y Tyk2 no se inhibió. La expresión transitoria de la proteína V redujo el IFN- γ , lo que sugiere que la proteína V podría bloquear la transducción de señales sin la ayuda de otros componentes virales.^{85,86}

La tabla 2 resume las funciones de las proteínas de los paramixovirus sobre la síntesis del IFN.

CONCLUSIONES

Los paramixovirus descritos en esta revisión comprenden un grupo diverso de virus que tienen diferencias en su patogenia, sintomatología e incluso en sus proteínas. Pero también tienen semejanzas como: un genoma de ARN de cadena sencilla no segmentado, de sentido negativo y un orden de genes conservados, y una gran variedad de proteínas que se codifican dentro del gen P. Sin embargo, en el grupo de los *Pneumovirus* se encuentran los genes NS, los cuales al parecer tiene importante implicación en la patogenia. Todos estos virus han desarrollado estrategias para evadir la respuesta al IFN, quizá sólo en el caso del MuV se desconoce la acción de sus proteínas, ya que ha sido poco estudiado. Mientras que en los otros virus se conoce un poco más sobre las moléculas implicadas en la activación o inhibición de los IFNs. Es claro que el papel central del IFN es interferir o limitar la replicación viral, así como activar la respuesta inmune tanto innata como adaptativa. Por lo que no sería extraño que las proteínas de los paramixovirus tuvieran una función común. Aun cuando las funciones de las proteínas virales han sido analizadas con mayor énfasis en la inhibición de las vías de señalización del IFN, en cada uno de los virus existen numerosos detalles por explorar con respecto a los mecanismos por los que inhiben las vías del IFN.

Actualmente se ha explicado la capacidad de las proteínas G y HN para bloquear los receptores y con ello bloquear la transmisión de la señal; faltan otros aspectos, como determinar las funciones de las proteínas virales en las vías de citocinas y de la influencia en la respuesta inmune innata y adaptativa. En esta revisión se mostraron ciertas funciones y estrategias de algunas proteínas estructurales como P o G y de las proteínas accesorias (C, V, NS1 y NS2 y probablemente SH). Aunque este grupo de virus comparte algunas similitudes en el genoma, estructura y replicación, también tienen diferencias en las estrategias de su patogenia.

También se mencionó cómo estos virus son capaces de modificar la producción de los IFNs y la vía de señalización Jak/STAT o receptores MDA5/ RIG y TLR's a través de los productos proteicos de los genes P y NS, que juegan un papel importante en la patogénesis viral. Además de los efectos que tienen en la respuesta a IFN, también hay que considerar los efectos posteriores en el hospedero y así llegar a la comprensión más amplia de las interacciones entre los virus y la respuesta inmune completa del hospedero, lo que permitirá en el futuro desarrollar estrategias para la prevención, tratamiento y desarrollo de vacunas.

REFERENCIAS

1. Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, et al. *Fields virology*. Vol 1. 5a ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007: p. 3177.
2. Chambers R, Takimoto T. *Antagonism of innate immunity by paramyxovirus accessory proteins*. *Viruses* 2009;1:574-593.
3. Goodbourn S, Randall RE. *The regulation of type I interferon production by paramyxoviruses*. *J Interferon Cytokine Res* 2009;29:539-547.
4. Magnusson L. *Analysis of the human parainfluenza virus replication promoter*. *UW-L J Und Res X* 2007:1-4.
5. Cabello RR. *Microbiología y parasitología humana: bases etiológicas de las enfermedades infecciosas*. 2a. ed. México: Médica Panamericana; 2007:p. 873.
6. Murawski MR, Bowen GN, Cerny AM, et al. *Respiratory syncytial virus activates innate immunity through Toll-like receptor 2*. *J Virol* 2009;83:1492-1500.
7. Martínez-Sobrido L, Gitiban N, Fernández-Sesma A, et al. *Protection against respiratory syncytial virus by a recombinant Newcastle disease virus vector*. *J Virol* 2006;83:1130-1139.
8. Flynn M, Mahon BP. *Cell mediated and humoral immune responses to mumps virus*. *Recent Research in Virology*; 2003:97-115.
9. Enders G. *Paramyxoviruses: mumps virus*. In: Barron S, Albrecht T, Castro G, et al. *Barron's medical microbiology*. USA: Univ of Texas Medical Branch; 1996.p.1132-1155.
10. Furuse Y, Suzuki A, Oshitani H. *Origin of measles virus: divergence from rinderpest virus between the 11th and 12th centuries*. *J Virol* 2010;7:1-4.
11. Yanagi Y, Takeda M, Ohno S. *Measles virus: cellular receptors, tropism and pathogenesis*. *J Gen Virol* 2006;87:2767-2779.
12. Kohlmeier JE, Woodland DL. *Immunity to respiratory viruses*. *Annu Rev Immunol* 2009;27:61-82.
13. Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. *Immunobiology: the immune system in health and disease*. 4th. ed. New York: Churchill Livingstone; 2006:p.35.
14. Asselin-Paturel C, Boonstra A, Dalod M, et al. *Mouse type I IFN-producing cells are immature APCs with plasmacytoid morphology*. *Nat Immunol* 2001;2:1144-1150.

15. Kondo K, Bando H, Tsurudome M, Kawano M, Nishio M, Ito Y. *Sequence analysis of the phosphoprotein (P) genes of human parainfluenza type 4A and 4B viruses and RNA editing at transcript of the P genes: the number of G residues added is imprecise.* *Virology* 1990;178:321-326.
16. Lodish H, Berk A, Zipursky SL, et al. *Molecular cell biology. Viruses: structure, function.* 4th. ed. New York, NY: Freeman; 2001:p.1084.
17. Latorre P, Kolakofsky D, Curran J. *Sendai virus Y proteins are initiated by a ribosomal shunt.* *Mol Cell Biol* 1998;18:5021-5031.
18. Rixon H, Brown G, Aitken J, McDonald T, Graham S, Sugrue R.J. *The small hydrophobic (SH) protein accumulates within lipid-raft structures of the Golgi complex during respiratory syncytial virus infection.* *J Gen Virol* 2004;85:1153-1165.
19. Jack PJ, Boyle DB, Eaton BT, Wang LF. *The complete genome sequence of J virus reveals a unique genome structure in the family paramyxoviridae.* *J Virol* 2005;79:10690-10700.
20. Bourgeois C, Bour JB, Lidholt K, Gauthray C, Pothier P. *Heparin-like structures on respiratory syncytial virus are involved in its infectivity in vitro.* *J Virol* 1998;72:7221-7227.
21. Satake M, Coligan JE, Elango N, Norrby E, Venkatesan S. *Respiratory syncytial virus envelope glycoprotein (G) has a novel structure.* *Nucleic Acids Res* 1985;13:7795-7812.
22. Lamb RA, Jardetzky TS. *Structural basis of viral invasion: lessons from paramyxovirus F.* *Curr Opin Struct Biol* 2007;17:427-436.
23. Vergara HSJ, Gutiérrez MA, Mohapatra SS. *Biología molecular del virus sincitial respiratorio y desarrollo de estrategias profilácticas.* *Salud Uninorte Barranquilla (Col.)* 2006;22:135-153.
24. Melchjorsen J, Jensen SB, Malmgaard L, et al. *Activation of innate defense against a paramyxovirus is mediated by RIG-I and TLR7 and TLR8 in a cell type-specific manner.* *J Virol* 2005;79:12944-12951.
25. Herold S, von Wulffen W, Steinmueller M, et al. *Alveolar epithelial cells direct monocyte transepithelial migration upon influenza virus infection: Impact of chemokines and adhesion molecules.* *J Immunol* 2006;177:1817-1824.
26. Wareing MD, Lyon A, Inglis C, Giannoni F, Charo I, Sarawar SR. *Chemokine regulation of the inflammatory response to a low-dose influenza infection in CCR2-/- mice.* *J Leukoc Biol* 2007;81:793-801.
27. Chan MC, Cheung CY, Chui WH, et al. *Proinflammatory cytokine responses induced by Influenza A (H5N1) viruses in primary human alveolar and bronchial epithelial cells.* *Respir Res* 2005;6:135.
28. Uematsu S, Akira S. *Toll-like receptors and Type I interferons.* *J Biol Chem* 2007;282:15319-15323.
29. Pestka S. *The interferons: 50 years after their discovery, there is much more to learn.* *J Biol Chem* 2007;282:20047-20051.
30. González-Navajas J, Lee J, David M, Raz E. *Immuno-modulatory functions of type I interferons.* *Nat Rev Immunol* 2012;12:125-135.
31. Ank N, West H, Paludan SR. *IFN-lambda: novel antiviral cytokines.* *J Interferon Cytokine Res* 2006;26:373-379.
32. Sheppard P, Kindsvogel W, Xu W, et al. *IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R.* *Nat Immunol* 2003;4:63-68.
33. Randall RE, Goodbourn S. *Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures.* *J Gen Virol* 2008; 89:1-47.
34. Goodbourn, S, Didcock L, Randall RE. *Interferons: cell signalling, immune modulation, antiviral response and virus countermeasures.* *J Gen Virol* 2000; 81:2341-2364.
35. Stark GR, Kerr IM, Williams BR, Silverman RH, Schreiber RD. *How cells respond to interferons.* *Annu Rev Biochem* 1998;67:227-264.
36. Fontana JM, Bankamp B, Rota PA. *Inhibition of interferon induction and signaling by paramyxoviruses.* *Immunol Rev* 2008;225:46-67.
37. Boehm U, Klamp T, Groot M, Howard JC. *Cellular responses to interferon-gamma.* *Annu Rev Immunol* 1997;15:749-795.
38. Weber F, Kochs G, Haller O. *Inverse interference: how viruses fight the interferon system.* *Viral Immunol* 2004;17:498-515.
39. Frahm T, Hauser H, Köster M. *IFN-type-I-mediated signaling is regulated by modulation of STAT2 nuclear export.* *J Cell Sci* 2006;119:1092-1104.
40. Haller O, Kochs G, Weber F. *The interferon response circuit: induction and suppression by pathogenic viruses.* *Virology* 2006;344:119-130.
41. Segovia J, Sabbah A, Mgbemena V, et al. *TLR2/MyD88/NF-kB pathway, reactive oxygen species, potassium efflux activates NLRP3/ASC inflammasome during respiratory syncytial virus infection.* *PLoS One* 2012;7: e29695.
42. Garofalo RP, Haerberle H. *Epithelial regulation of innate immunity to respiratory syncytial virus.* *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;23:581-585.
43. McNamara PS, Smyth RL. *The pathogenesis of respiratory syncytial virus disease in childhood.* *Br Med Bull* 2002;61:13-28.
44. Wang SZ, Forsyth KD. *The interaction of neutrophils with respiratory epithelial cells in viral infection.* *Respirology* 2000;5:1-10.
45. Kimpen JL. *Respiratory syncytial virus and asthma. The role of monocytes.* *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(3 Pt 2):S7-S9.
46. Domachowske JB, Rosenberg HF. *Respiratory syncytial virus infection: immune response, immunopathogenesis, and treatment.* *Clin Microbiol Rev* 1999;12:298-309.
47. Klein KP, Tan L W, van Bleek GM, Coenjaerts F. *The role of Toll-like receptors in regulating the immune response against respiratory syncytial virus.* *Crit Rev Immunol* 2009;29:531-550.
48. Kawai T, Akira S. *TLR signaling.* *Semin Immunol* 2007;19:24-32.
49. Kato H, Takeuchi O, Sato S, et al. *Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses.* *Nature* 2006;441:101-105.

50. Bhoj VG, Sun Q, Bhoj EJ, et al. *MAVS and MyD88 are essential for innate immunity but not cytotoxic T lymphocyte response against respiratory syncytial virus*. Proc Natl Acad Sci USA 2008;105:14046-14051.
51. Takeuchi O, Akir S. *Innate immunity to virus infection*. Immunol Rev 2009;227:75-86.
52. Braciale TJ, Sun J, Kim TS. *Regulating the adaptive immune response to respiratory virus infection*. Nat Rev Immunol 2012;12:295-305.
53. Karin M, Ben-Neriah MY. *Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF-[kappa] B activity*. Annu Rev Immunol 2000;18:621-663.
54. Kruijzen D. *Mechanisms of respiratory syncytial virus specific T cell activation*. Igitur.archive.library.com. 2011. Access date: September 21, 2012. Available from: <http://igitur-archive.library.uu.nl/dissertations/2011-1024-200516/kruijzen.pdf>
55. Shingai M, Azuma M, Ebihara T, et al. *Soluble G protein of respiratory syncytial virus inhibits Toll-like receptor 3/4-mediated IFN-beta induction*. Int Immunol 2008;20:1169-1180.
56. Spann KM, Tran KC, Chi B, Rabin RL, Collins PL. *Suppression of the induction of alpha, beta, and lambda interferons by the NS1 and NS2 proteins of human respiratory syncytial virus in human epithelial cells and macrophages*. J Virol 2004;78:4363-4369.
57. Elliott J, Lynch OT, Suessmuth Y, et al. *Respiratory syncytial virus NS1 protein degrades STAT2 by using the Elongin-Cullin E3 ligase*. J Virol 2007;81:3428-3436.
58. Jewell NA, Vaghefi N, Mertz SE, et al. *Differential type I interferon induction by respiratory syncytial virus and influenza A virus in vivo*. J Virol 2007;81:9790-9800.
59. Spann KM, Tran KC, Collins PL. *Effects of nonstructural proteins NS1 and NS2 of human respiratory syncytial virus on interferon regulatory factor 3, NF-kappa B, and proinflammatory cytokines*. J Virol 2005;79:5353-5362.
60. Valarcher JF, Furze J, Wyld S, Cook R, Conzelmann KK, Taylor GJ. *Role of alpha/beta interferons in the attenuation and immunogenicity of recombinant bovine respiratory syncytial viruses lacking NS proteins*. J Virol 2003;77:8426-8439.
61. Kurt-Jones EA, Popova L, Kwinn L, et al. *Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus*. Nat Immunol 2000;1:398-401.
62. Wilson RL, Fuentes SM, Wang P, et al. *Function of small hydrophobic proteins of paramyxovirus*. J Virol 2006;80:1700-1709.
63. Fuentes S, Tran KC, Luthra P, Teng MN, He B. *Function of the respiratory syncytial virus small hydrophobic protein*. J Virol 2007;81:8361-8366.
64. Krilov LR, Hendry RM, Godfrey E, McIntosh K. *Respiratory virus infection of peripheral blood monocytes: correlation with ageing of cells and interferon production in vitro*. J Gen Virol 1987;68:1749-1753.
65. Bose S, Kar N, Maitra R, DiDonato JA, Banerjee AK. *Temporal activation of NF-kappaB regulates an interferon-independent innate antiviral response against cytoplasmic RNA viruses*. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:10890-10895.
66. Sabbah A, Bose S. *Retinoic acid inducible gene I activates innate antiviral response against human parainfluenza virus type 3*. J Virol 2009;6:200.
67. Gao J, De BP, Han Y, Choudhary S, Ransohoff R, Banerjee AK. *Human parainfluenza virus type 3 inhibits gamma interferon-induced major histocompatibility complex class II expression directly and by inducing alpha/beta interferon*. J Virol 2001;75:1124-1131.
68. Young DF, Didcock L, Goodbourn S, Randall RE. *Paramyxoviridae use distinct virus-specific mechanisms to circumvent the interferon response*. Virology 2000;269:383-390.
69. Choudhary S, Gao J, Leaman DW, De BP. *Interferon action against human parainfluenza virus type 3: Involvement of a novel antiviral pathway in the inhibition of transcription*. J Virol 2001;75:4823-4831.
70. Andrejeva J, Childs KS, Young DF, et al. *The V proteins of paramyxoviruses bind the IFN-inducible RNA helicase, mda-5, and inhibit its activation of the IFN beta promoter*. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:17264-17269.
71. Schaap-Nutt A, D'Angelo C, Scull MA, et al. *Human parainfluenza virus type 2 V protein inhibits interferon production and signaling and is required for replication in non human primates*. Virology 2010;397:285-298.
72. Okada H, Sato TA, Katayama A, et al. *Comparative analysis of host responses related to immunosuppression between measles patients and vaccine recipients with live attenuated measles vaccines*. Arch Virol 2001;146:859-874.
73. Vilcek J, Sen GC. *Interferons and other cytokines*. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, et al. *Fundamental virology*. 3rd ed. New York, NY: Lippincott-Raven Press; 1996:p.341-365.
74. Ryon JJ, Moss WJ, Monze M, Griffin DE. *Functional and phenotypic changes in circulating lymphocytes from hospitalized zambian children with measles*. Clin Diagn Lab Immunol 2002;9:994-1003.
75. Hengel H, Koszinowski UH, Conzelmann KK. *Viruses know it all: new insights into IFN networks*. Trends Immunol 2005;26:396-401.
76. García-Sastre A, Biron CA. *Type 1 interferons and the virus-host relationship: a lesson in détente*. Science 2006;312:879-882.
77. Ohno S, Ono N, Takeda M, Takeuchi K, Yanagi Y. *Dissection of measles virus V protein in relation to its ability to block alpha/beta interferon signal transduction*. J Gen Virol 2004;85:2991-2999.
78. Honda K, Yanai H, Negishi H, et al. *IRF-7 is the master regulator of type-I interferon-dependent immune responses*. Nature 2005;434:772-777.
79. Nakatsu Y, Takeda M, Ohno S, Shirogane Y, Iwasaki M, Yanagi Y. *Measles virus circumvents the host interferon response by different actions of the C and V proteins*. J Virol 2008;82:8296-8306.
80. Takaki H, Watanabe Y, Shingai M, Oshiumi H, Matsmoto M, Seya T. *Strain-to-strain difference of V protein of measles virus affects MDA5-mediated IFN-b-inducing potential*. Mol Immunol 2011;48:1589-1590.

81. Pfaller CK, Conzelmann KK. *Measles virus V protein is a decoy substrate for I κ B kinase alpha and prevents Toll-like receptor 7/9-mediated interferon induction.* J Virol 2008;82:12365-12373.
82. Lu LL, Puri M, Horvath CM, Sen GC. *Select paramyxoviral V proteins inhibit IRF3 activation by acting as alternative substrates for inhibitor of kappaB kinase epsilon (IKKe)/TBK1.* J Biol Chem 2008;283:14269-14276.
83. Ulane CM, Rodriguez JJ, Parisien JP, Horvath CM. *STAT3 ubiquitylation and degradation by mumps virus suppress cytokine and oncogene signaling.* J Virol 2003;77:6385-6393.
84. Yoo KH, Agarwal K, Butterfield M, Jacobson RM, Poland GA, Juhn YJ. *Assessment of humoral and cell-mediated immune response to measles-mumps-rubella vaccine viruses among patients with asthma.* Allergy Asthma Proc 2010;31:499-506.
85. Kubota T, Yokosawa N, Yokota S, Fujii N, Tashiro M, Kato A. *Mumps virus V protein antagonizes interferon without the complete degradation of STAT1.* J Virol 2005;79:4451-4459.
86. Yokosawa N, Yokota S, Kubota T, Fujii N. *C-terminal region of STAT-1alpha is not necessary for its ubiquitination and degradation caused by mumps virus V protein.* J Virol 2002;76:12683-12690.
87. Xu P, Luthra P, Li Z, et al. *The V protein of mumps virus plays a critical role in pathogenesis.* J Virol 2012;86:1768-1776.

✉ **Correspondencia:**

Dr. Miguel Ángel Galván Morales
Departamento de Investigación en Virología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Calzada de Tlalpan 4502, Colonia Sección XVI, 14080, México, D.F.
Teléfono: 54-87-17-00, extensión 5123
Correo electrónico: ygalvan2000@yahoo.com.mx