

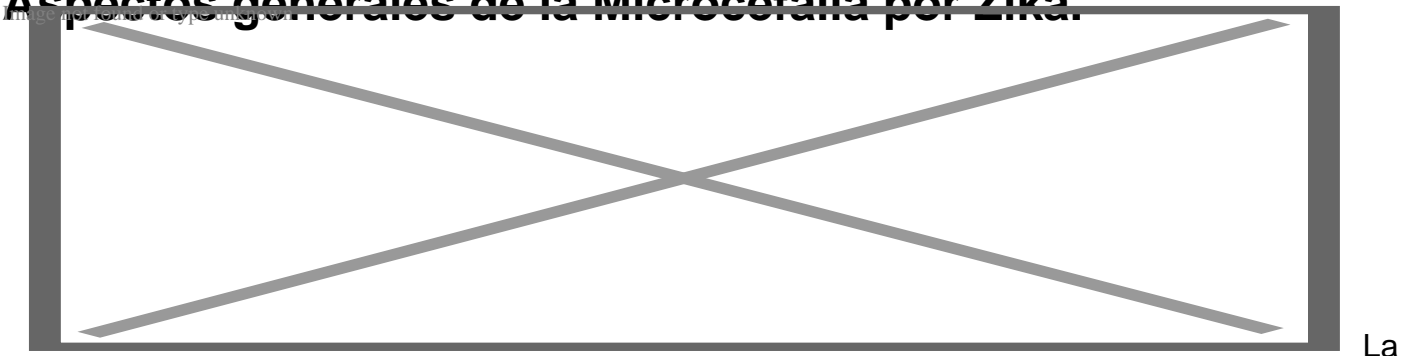


## Virus del Zika y la Microcefalia.

### Descripción

El virus del Zika es un flavivirus con la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica. Al llegar al feto u embrión genera un daño a nivel neuronal que termina en una microcefalia. El virus del Zika comparte ciertas características con los virus del dengue y Cickungunya.

### Aspectos generales de la Microcefalia por Zika.



La formación del cerebro inicia desde la concepción y finaliza alrededor del 3 mes de vida intrauterina. Esto quiere decir que la infección por Zika después de estos meses no suele genera problemas de microcefalia. Es en estos 3 primeros meses en los que la infección por Zika toma vital importancia.

Aunque aun no se cuenta con un consenso sobre las edades gestacionales mas criticas para la infección por Zika. La mayoría de casos de Microcefalia ocurren cuando la infección ocurre en los primeros meses del embarazo.

La microcefalia es la medida por debajo de los 32 centímetros en el perímetro cefálico de los recién nacidos a termino. Esta puede tener o no consecuencias neurológicas.

### Ciclo viral del virus del Zika.

El virus del Zika utiliza a las células para su reproducción al igual que lo hacen

---

muchos virus. Una de sus características más marcadas es su alta afinidad por las células del sistema nervioso.

Al igual que como ocurre con otros virus como el Dengue y el Cickungunya el virus del zika utiliza un proceso denominado autofagia para ingresar en la célula. Al igual que el dengue y otros flavivirus el virus debe ingresar a la célula para poder replicarse mediante su única cadena de ARN monocatenario en sentido positivo. Este mismo proceso termina en la apoptosis de la célula infectada como respuesta del sistema inmunológico y las células Natural Killer.

virus del zika

Image not found or type unknown

**El Zika al igual que la mayoría de los virus de la familia flavivirus tienen 3 proteínas estructurales y 7 proteínas no estructurales.** El ARN de sentido positivo utiliza los ribosomas del retículo endoplasmático de las células para crear su maquinaria de replicación. Las proteínas forman una serie de complejo que termina en la formación de una poliproteína llamada ARN replicasa. La proteína C y las proteínas NS3 y NS5 se encargan de dicha poliproteína. El ARN replicasa se encarga de leer la cadena de ARN y generar una copia en sentido negativo. Ambas cadenas de ARN en sentido positivo y negativo forman una cadena de ADN completa. Esta cadena es leída por el mismo complejo y crea múltiples copias del ARN viral.

Este proceso se repite varias veces donde cada cadena de ARN viral replicada crea nuevas proteínas. Estas crean nuevas poliproteínas que sintetizan más ARN replicasas dando como resultado un ciclo de replicación.

## Fisiopatología de la microcefalia secundaria al Zika.

**¿Qué es la autofagia?**

virus del zika

Image not found or type unknown

La

autofagia es un proceso necesario para la homeostasis celular. Este es un proceso mediante el cual la célula que se encuentra privada de nutrientes o en estrés degrada proteínas propias que no son

---

esenciales, lípidos, organelos y material citoplasmático. Este proceso se da con la finalidad de reciclar aminoácidos para la síntesis de proteínas esenciales o como respuesta a un estrés celular. El objetivo principal de la autofagia es la supervivencia celular y por ende evitar la apoptosis. Cuando la autofagia no logra soportar o reparar el daño la célula entra en el proceso de muerte programada o apoptosis.

### **Como utiliza el Zika la autofagia.**

El virus del Zika al igual que el virus del dengue y otros flavivirus de cadena ARN en sentido positivo se benefician de la autofagia. El autofagosoma que se forma durante la autofagia incrementa los niveles de ARN. El virus del Zika utiliza parte de sus proteínas para inhibir la fusión del autofagosoma con el lisosoma evadiendo su destrucción. Durante el proceso de la autofagia el metabolismo de proteínas se aumenta y los depósitos de lípidos se degradan y envuelven en autofagosomas. Estos lípidos son utilizados por el virus en forma de ácidos grasos para la replicación viral.

La célula que ha entrado en un proceso de autofagia como parte de una respuesta antiviral de la célula no puede eliminar al virus. Este proceso beneficia al virus del Zika el cual utiliza la autofagia para facilitar su replicación viral.

### **Regulación de la muerte celular o Apoptosis.**

El estrés causado por los virus a las células genera un estímulo que termina en la muerte celular programada o apoptosis. El virus del Zika tiene diversos mecanismos que son capaces de inhibir este proceso. Es en estos mecanismos en los cuales las proteínas NS4a y NS4b del virus del Zika entran en escena. La función de ambas proteínas en la regulación negativa de la apoptosis genera como un efecto paralelo la disminución de la neurogenesis. La disminución en la neurogenesis y el aumento en la autofagia son parte de la fisiopatología de la microcefalia causada por el Zika.

### **Via Pi3K – Akt – mTOR.**

La vía de señalización que inicia con el fosfatidilinositol-3-kinasa (Pi3K) es vital en múltiples aspectos de la célula. Esta vía interviene en el crecimiento y supervivencia celular. Esta vía cuya señal inicial es la fosforilación del receptor de membrana de tipo tirosina kinasa activa a la proteína kinasa B.

La proteína kinasa B proviene de 3 genes distintos AKT1, AKT2 y AKT3. La AKT1 participa en la supervivencia celular. Parte de sus funciones son la síntesis de proteínas y la inhibición de la apoptosis. La proteína AKT interactúa junto con una proteína llamada diana de rapamicina en célula de mamífero (mTOR). mTOR es una quinasa intracelular que fisiológicamente participa en la supervivencia celular regulando los estados redox y la autofagia. También participa en el crecimiento, proliferación y motilidad celular.

## virus del zika

---

Image not found or type unknown

La

proteína mTOR es una de las encargadas de la regulación de la autofagia. La proteína genera un efecto inhibitor sobre dicho proceso. Las proteínas kinasa B ejerce un aumento en la actividad de mTOR lo que en situación fisiológicas da como resultado la inhibición de la autofagia. Esta misma proteína Kinasa B es la encargada de inducir el proceso de apoptosis en las células. Este proceso lo realiza mediante el P53.

Dos proteínas no estructurales del virus del Zika suprimen la vía Akt – mTOR. **Las proteínas NS4a y NS4b inhiben la acción de la proteína kinasa b (Akt)**. Al inhibir la acción de dicha proteína evitan la apoptosis de la célula y la acción de mTOR. Al no actuar mTOR la autofagia no es inhibida y por ende esta se ve aumentada.

### **Disminución de la Neurogenesis.**

virus del zika

---

Image not found or type unknown

EI

problema surge en la disminución de la Neurogenesis como un efecto paralelo de la inhibición de la proteína kinasa b (Akt). Cuando una mujer embarazada adquiere el virus del Zika este se replica y aumenta su carga viral. Estos virus tienen la capacidad de atravesar la barrera placentaria y llega al feto. Al igual que otros virus el Zika tiene una alta afinidad por las células del tejido nervioso.

Las principales células infectadas por el Zika en el embrión son las células madre pluripotenciales y las células progenitoras neurales. El virus del Zika también puede infectar a las neuronas inmaduras, pero con menor afinidad. La inhibición de la vía Akt-mTOR en las células madre neurales del feto (fNSC) genera una disminución en la neurogenesis. Las células neurales del feto son las células precursoras de la formación de neuronas, células gliales y de las neuroesferas.

Las neuroesferas son agrupamientos de células madre neurales que tienen como función replicarse y dar lugar a todo el grupo de células del cerebro.

virus del zika

**Alteración de los Centrosomas.**

Image not found or type unknown

Dentro

del proceso de embriogénesis cerebral más específicamente dentro de la neurogenesis las células

---

---

madre deben dividirse para dar lugar al conjunto neuronal. Esta división esta mediada por unas estructuras llamadas centrosomas. Los centrosomas tienen una íntima relación con la proteína kinasa B. La cual recordemos fue bloqueada con su interacción con mTOR por el virus del Zika.

Uno de los resultados de la acción de las proteínas NS4a y NS4b sobre la proteína kinasa B (AKT) es el aumento en el número de centrosomas. Loas centrosomas participan activamente en el proceso de división celular. Fisiológicamente los centrosomas se van a cada polo de la célula y permiten la división celular simétrica. En la infección por Zika hay una sobreproducción de centrosomas por una estímulo de la AKT. El resultado es una división celular ineficaz por un aumento en el número de centrosomas.

**El virus del Zika utiliza unos receptores con el nombre de receptores AXL.** Los cuales están altamente expresados en las células gliales radiales. Mediante este receptor el virus puede ingresar a las células gliales y suprimir la respuesta inmune innata. Dando como resultado una replicación viral más agresiva.

virus del zika

### **Proteínas TBK1.**

Image not found or type unknown

Dentro

del proceso de división celular también participa una proteína llamada TBK1 su forma fosforilada participa en la organización de los centrosomas. En la infección de las células por el virus del Zika estas proteínas se repliegan por un proceso de inflamación y no cumplen con su función. Es entonces que la célula no se divide o lo hace de una forma asimétrica.

De esta forma mediante la disminución de la neurogenesis es que el virus del Zika produce una microcefalia. La gravedad de esta será más notoria en las infecciones de Zika durante los primeros meses. Entender este punto resulta sencillo. Cuando comprendemos que conforme mayor es la edad gestacional menos células progenitoras neurales hay y más neuronas inmaduras. El daño es mayor a menor edad gestacional.

### **Receptores AXL y la Infección por el Virus del Zika.**

Entender como el Virus del Zika atraviesa la barrera placentaria e invade la sangre del feto ha sido

---

uno de los grandes retos.

### Receptor AXL - Virus del Zika

Image not found or type unknown

### Receptor AXL – Virus del Zika

Aun no se tiene un consenso oficial sobre el fenomenal molecular llevado a cabo por el virus del Zika. Sin embargo, se tiene claro que los receptores AXL juegan un papel fundamental.

Los Receptores AXL se encuentran expresados en grandes cantidades en las Células Gliales. Es mediante este receptor y una variedad llamada TYRO3 que el virus del Zika invade las células del sistema nervioso. A diferencia de otros virus como el Dengue, y el Virus del Nilo, **el virus del Zika utiliza con gran eficiencia el receptor de Tirosina Kinasa AXL.**

El problema surge en que el receptor AXL también se encuentra expresado en las células endoteliales de las venas umbilicales. El virus del Zika utiliza estas células como un punto de entrada hacia la circulación fetal. **Es entonces que mediante los receptores AXL el virus del Zika puede atravesar la placenta e invadir al feto.** Una vez dentro del organismo fetal, el virus busca las células gliales por afinidad y genera el proceso fisiopatológico ya descrito.

Existen otras hipótesis que buscan explicar como el virus del Zika logra ingresar al organismo fetal y generar la microcefalia. Sin embargo la vía del receptor AXL parece ser la más aceptada.

La otra teoría afirma que el Virus del Zika no requiere invadir al organismo fetal para generar la microcefalia. La teoría afirma que el Virus del Zika genera un daño directo en la placenta y desencadena una serie de procesos inflamatorios. Es este proceso inflamatorio el que interrumpe el desarrollo del cerebro embrionario. En este escenario el virus del Zika muy probablemente interrumpe la síntesis de diversas proteínas esenciales en el desarrollo del cerebro embrionario. Sobre todo a nivel de las vellosidades coriónicas.

## Otras consecuencias del Zika en el cerebro.

A parte de la microcefalia la infección del tejido nervioso cerebral, el cual recordemos se encuentra en

crecimiento y neurodesarrollo genera una inflamación. Lo que termina en una destrucción de los tejidos. Esta inflamación entrara en un proceso de cicatrización que formara calcificaciones intracerebrales.

## Referencias consultadas.

[su\_spoiler title=»Ver referencias» icon=»plus-circle»]

- Liang. Q, Luo. Z, Zeng. J, Chen. W, Foo. S. S. (2016). Zika Virus NS4A and NS4B Proteins Dereglulate Akt-mTOR Signaling in Human Fetal Neural Stem Cells to Inhibit Neurogenesis and Induce Autophagy. En Revista Cell Reports, 663-671.
- Aspilcueta. D, Benites. C, Calderón. M. M, Calderón. J. G. (2017). Infección por zika en el Perú: de amenaza a problema de salud. En Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia, 57-64.
- Rodríguez. C. W, Acosta. A. C, Suárez. A. M, Burgos. C. M, Rubio. T. M, Sarmiento. M, Corzo. C. (2016). Infección por virus del Zika en el embarazo, impacto fetal y neonatal. En Revista Infectología al día, Chile, 665-671.
- Meertens. L, Labeau. A, Dejarnac. O. (2017). Axl Mediates ZIKA Virus Entry in Human Glial Cells and Modulates Innate Immune Responses. En Revista Cell Reports, 324-333.
- Richard. S. A, Shim. S. B, Kwon. C. Y, Zhang. R, Otsuka. Y, Schmitt. K, Berri. F, Diamond. S. M, Choe. H (2017). AXL-dependent infection of human fetal endothelial cells distinguishes Zika virus from other pathogenic flaviviruses. En National Academy of Sciences of United State of America, 2024-2019.
- Espinoza, Manuel M. (2017). Aspectos clínicos de la infección por el virus zika. En Fac med, Simposio del Zika, 79-82.
- Instituto de Salud Publica de Chile (2016). Virus Zika. En Boletin de laboratorio y vigilancia al día, 12-24.
- Ministerio de Salud de Colombia (2016). ABCE sobre el Virus del Zika. En Guías clínicas sobre la infección por el Zika.

[/su\_spoiler]

## Categoría

1. Fisiopatología
2. Neonatología
3. Pediatría

## Etiquetas

1. causa de la microcefalia zika
2. fisiopatología de la microcefalia por zika
3. flavivirus
4. microcefalia secundaria a zika
5. neonatología
6. NS4a y NS4b
7. proteínas ns4a y ns4b



- 8. recién nacido
- 9. virus zika
- 10. zika
- 11. zika y microcefalia

**Fecha de creación**

15/05/2017

**Campos meta**