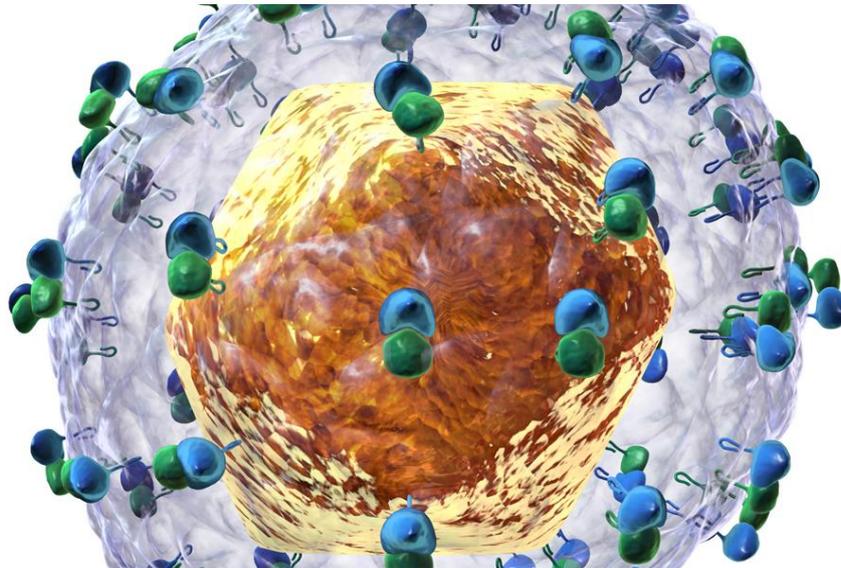


Madrid, jueves 3 de febrero de 2022

Hallada una molécula natural que inhibe la replicación del virus de la hepatitis C

- Un equipo coliderado por el CSIC muestra que el nucleósido guanosina, una sustancia presente en las células humanas, altera la maquinaria del virus e impide su propagación
- En presencia de este metabolito, la replicación se hace sincopada, aparentemente de modo aleatorio, y produce virus a los que les faltan porciones del material genético



Recreación del virus de la hepatitis C. / Bruce Blaus-Wikimedia

Un equipo co-liderado por investigadores del CSIC ha identificado una molécula natural presente en las células humanas que inhibe la replicación del virus de la hepatitis C, que está extendido por todo el mundo y es una de las principales causas del cáncer hepático. Se trata del nucleósido guanosina que, cuando está presente en el interior de las células, origina una reacción en cadena que altera la maquinaria de replicación del virus e impide así que se propague. Los resultados, publicados en la revista *Plos Pathogens*, llevan a preguntarse si otros compuestos habituales en el metabolismo humano también podrían tener potencial para alterar el curso de infecciones víricas.

“La guanosina es una sustancia que todos producimos de modo natural y que interviene en multitud de procesos vitales”, indica el investigador **Esteban Domingo**, virólogo del CSIC y co-

director del estudio junto a los doctores Antonio Mas y Celia Perales, que han liderado un equipo formado por grupos de investigación de la Universidad de Castilla La Mancha, de la Fundación Jiménez Díaz y del CSIC. “En este estudio hemos mostrado que la guanosina puede alterar drásticamente el curso de una infección por el virus de la hepatitis C”, añade Domingo, que junto a Perales forma parte del Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) de Enfermedades Hepáticas y Digestivas.

“La molécula guanosina es un producto modificado de la guanina, una de las cuatro bases que en forma de derivados llamados nucleótidos forman los eslabones del material genético de todos los seres vivos, incluidos los virus”, explica Domingo. La guanina y sus derivados son extraordinariamente abundantes en la naturaleza y tienen papeles a veces insospechados. Sirva como ejemplo la presencia de guanina en las escamas de los peces, lo que contribuye a la capacidad que tienen estos vertebrados acuáticos de reflejar la luz. “La guanosina y sus productos modificados con moléculas de fosfato (llamados nucleótidos) ejercen múltiples funciones en el metabolismo, pero una actividad antiviral era difícil de sospechar”, indica Domingo.

Los tres grupos de investigación han demostrado que la presencia de guanosina altera los niveles de otros nucleótidos en el interior de las células, de tal manera que la maquinaria de multiplicación del virus de la hepatitis C comete errores muy peculiares que dan lugar a la formación de copias defectuosas del virus. “Lo que hace la maquinaria es saltar más de lo debido, aparentemente de modo aleatorio y producir productos genómicos del virus a los que les faltan trozos del material genético”, detalla el investigador.

Los investigadores que colaboraron en este estudio estaban acostumbrados a ver cómo los virus cometen errores (denominados mutaciones) pero lo que observaron con el virus de la hepatitis C les resultó sorprendente. Lo desvelaron combinando análisis de las poblaciones del virus que crecieron en presencia o ausencia de la guanosina y observando el comportamiento de la enzima polimerasa (que realiza la replicación del virus) en el tubo de ensayo.

Además de probar que un metabolito natural puede ayudar a frenar a un virus, los resultados han desvelado un mecanismo para la producción de virus defectivos. Estas formas de virus coexisten con sus compañeros infecciosos y aunque sus efectos biológicos empiezan a ser conocidos, poco se sabe de cómo se producen. El trabajo que acaba de ser publicado ofrece una interpretación sobre su origen y abre cauces para nuevas investigaciones.

El efecto de la guanosina es muy claro para el virus de la hepatitis C pero, curiosamente, no alteró la multiplicación de otros virus ensayados por estos investigadores, lo que introduce la pregunta de qué tendrá el virus de la hepatitis C para que se dé esta insólita influencia. Los resultados invitan a preguntarse si otros compuestos habituales en el metabolismo humano también podrían alterar el curso de infecciones víricas.

De hecho, varios derivados de nucleótidos no naturales ya se están empleando como agentes antivirales, incluido el tratamiento de la covid-19. Se vislumbra la posibilidad de que su actividad pudiera reforzarse con la administración de compuestos naturales del metabolismo humano.

Rosario Sabariegos, Ana María Ortega-Prieto, Luis Díaz-Martínez, Ana Grande-Pérez, Carlos García Crespo, Isabel Gallego, Ana I de Ávila, Laura Albentosa-González, María Eugenia Soria, Pablo Gastaminza, Esteban Domingo, Celia Perales, Antonio Mas. **Guanosine inhibits hepatitis C virus replication and increases indel frequencies, associated with altered intracellular nucleotide pools.** *Plos Pathogens*. DOI: [10.1371/journal.ppat.1010210](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010210)