

Determinación *in silico* de las propiedades inmunogénicas de la glicoproteína E de Zika virus

Karla M. Asturias, Estuardo Tercero Muxi, María Antonieta Tuna
Facultad de Medicina. Universidad Francisco Marroquín
Guatemala.
Ref. UFM: 35-18

Fecha de envío: 04/05/2018

Fecha de aceptación: 18/05/2018

Fecha de publicación: 03/07/2018

Citación: Asturias, K., Tercero, E., Tuna, A., (2018) Determinación *in silico* de las propiedades inmunogénicas de la glicoproteína E de Zika virus. *Rev. Fac. Med*, 1(25): II Época, Jul-Dic. pp. 7-12

Tipo de revisión: con revisión por dos pares revisores externos

Palabras clave: Zika, genoma, glicoproteína E, virión, epítomos, MHC-II

DOI: <https://doi.org/10.37345/23045329.v1i25.11>

Correo electrónico: kasturias@ufm.edu

ISSN: 2304-5329

RESUMEN

Introducción: La infección por Zika virus (ZIKV) ha sido asociada a múltiples complicaciones y nuevas formas de transmisión. La descripción del genoma y la estructura cristalizada permiten desarrollar análisis moleculares, incluyendo las propiedades inmunológicas. **Objetivos:** En este trabajo, se analiza a la glicoproteína E de ZIKV, con el fin de determinar su utilidad en la creación de una vacuna proteica recombinante. **Métodos:** Se analizó la glicoproteína E, por medio del software DNASTAR, en base a su antigenicidad de epítomos de células B y MHC-II, estructura secundaria, hidrofílica, flexibilidad y accesibilidad a solvente en el virión maduro e hidratado. **Resultados:** Se identificaron 14 sitios antigénicos para células B, de los cuales, 7 comparten su antigenicidad para MHC-II. Al tomar en cuenta los demás parámetros analizados, los sitios se reducen a 3, con longitudes de 13, 9 y 5 aminoácidos. **Conclusiones:** La glicoproteína E de ZIKV podría desencadenar una respuesta inmune T-dependiente, por tanto, ser útil para la creación de una vacuna proteica recombinante.

Palabras clave: Zika, genoma, glicoproteína E, virión, epítomos, MHC-II.

In silico determination of immunogenic properties of glycoprotein E from Zika Virus

ABSTRACT:

Introduction: Zika virus (ZIKV) infection have been associated with multiple complications and new ways of transmission. The description of the genome and the crystalized structure allow the performance of molecular analysis, including immunological properties. **Objectives:** In this paper, we analyze glycoprotein E from ZIKV to determine its utility in the development of a recombinant protein vaccine. **Methods:** The

protein was analyzed with the software DNASTAR, through the following properties: B cells and MHC-II antigenicity, secondary structure, hydrophilicity, flexibility and solvent-accessibility in the mature and hydrated virion. **Results:** We identified 14 antigenic sites with B-cells antigenicity, 7 of which shared the antigenicity for MHC-II. Considering other parameters analyzed, sites were reduced to 3, with length of 13, 9 and 5 amino acids. **Conclusions:** Glycoprotein E, from ZIKV, could trigger a T-dependent immune response, and therefore, may be useful in the creation of a recombinant protein vaccine.

Keywords: Zika, genome, glycoprotein E, virion, B-cell, MHC-II

INTRODUCCIÓN

Antecedentes de Zika virus.

El *Zika virus* (ZIKV) es un virus ARN de cadena simple, con envoltura, parte de la familia Flaviviridae, género Flavivirus. ⁽¹⁾ Tal como otros flavivirus, ZIKV es transmitido por mosquitos de la especie *Aedes*, incluyendo *Ae. aegypti*, *Ae. albopictus*, *Ae. africanus* y *Ae. hensilli*. El ZIKV es causante de una enfermedad febril que suele presentar exantema, conjuntivitis y artralgias; con espectros similares a *Dengue virus* (DENV) y *Chikungunya virus* (CHIKV). ⁽²⁾

Desde su descripción, la enfermedad causada por ZIKV había sido considerada una enfermedad febril leve con limitada morbilidad y nula mortalidad. Sin embargo, estudios actuales han relacionado a la infección con complicaciones neurológicas severas, como Síndrome de Guillain-Barré (GBS) y malformaciones neurológicas congénitas, como microcefalia; con transmisión sexual y vertical. ⁽³⁾

A pesar de la larga historia epidemiológica de ZIKV, éste fue caracterizado a nivel genómico por Kuno y Chang hasta el año 2007. El genoma de ZIKV contiene un total de 10,794 nucleótidos, que codifican para 3,419 aminoácidos. Las regiones genómicas incluyen: región no codificante-5', cápside, precursor de membrana o proteína M, glicoproteína E, 5 proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5) y región no codificante 3'. ⁽⁴⁾

En abril de 2016, la estructura de ZIKV maduro fue cristalizada y reportada por Sirohi, et al. ⁽⁵⁾ El virus utilizado fue el de la epidemia de Polinesia en 2013-2014, que probó ser >99.9% idéntico, en su secuencia de ADN codificante, al virus circulando actualmente en Latinoamérica. Este estudio aportó la imagen cristalizada de las proteínas E y M de ZIKV maduro e hidratado, mostrando una superficie externa icosaédrica, compuesta por 180 copias de glicoproteína E y proteína M, ancladas a la bicapa lipídica. La glicoproteína E podría estar implicada en la entrada a células huéspedes y en el tropismo celular, tal como ocurre en otros flavivirus. ⁽⁵⁾

Frente a las múltiples incógnitas a cerca de la infección por ZIKV, y las bases moleculares del virión, que comienzan a elucidarse, se hace indispensable plantear la pregunta: **¿es posible la inmunización contra ZIKV?**

Vacunas en desarrollo

Las infecciones con flavivirus han sido reducidas dramáticamente con programas de vacunación exitosos. Actualmente, varios candidatos de vacunas están siendo probadas para ZIKV, como parte de una prioridad de salud pública. Varios estudios, en fases preclínicas, han demostrado eficacia, con respecto a vacunas de subunidad proteica, virus inactivado y ADN. ⁽⁶⁾.

METODOLOGÍA

El objetivo general del presente estudio fue identificar los sitios antigénicos probables de la glicoproteína E de Zika virus para el ser humano y, de cada sitio antigénico identificado, se pretendía establecer la probabilidad de respuesta antigénica humoral, caracterizar las propiedades bioquímicas y moleculares y, finalmente, evaluar si el sitio justificaba la recomendación para la creación de una vacuna recombinante a partir de la subunidad. Se seleccionó a la glicoproteína E para su análisis debido a su amplia exposición a solvente en el virus maduro e hidratado y a su importancia en la entrada a las células del huésped y determinación del tropismo celular.

La estructura de la cápside viral madura y cristalizada fue importada, desde el *Protein Data Bank*, hacia el software de predicción de epítomos de *DNASTAR*. Una vez importado el programa, se procedió a mostrar la superficie accesible a solvente de la molécula. Posteriormente, se seleccionaron los tipos de análisis a realizar sobre la molécula, para lo que se eligió: epítomos de células B (*DNASTAR*), epítomos MHC-II (*Sette*), estructura secundaria, hidrofiliidad (*Hopp-Woods*) y flexibilidad (*Karplus-Schulz*). Se seleccionó, por separado, cada región antigénica para epítomos de células B y se evaluó para los otros parámetros recién mencionados. Además, se determinaron otras características, incluyendo: localización aminoacídica, longitud y secuencia aminoacídica, peso molecular y accesibilidad a solvente en el virión maduro e hidratado.

RESULTADOS

Se identificaron 14 sitios antigénicos como potenciales epítomos de células B, de los cuales, 7 comparten también potencial antigénico para epítomos del MHC-II. De los 7 restantes, se determinó que únicamente 5 sitios eran accesibles a solvente en el virión maduro y, por lo tanto, solo 5 sitios tenían el potencial de ser reconocidos por receptores del sistema inmune al tomar en cuenta la partícula completa. Tomando en cuenta las características de hidrofiliidad y flexibilidad, el número de sitios se redujo a 3. Las características de estos 3 sitios se detallan en la tabla No. 1, y se ilustran en las imágenes No. 1 -3.

Tabla No.1: Sitios antigénicos identificados

Sitio antigénico	Localización (aminoácidos)	Longitud aminoacídica	Secuencia aminoacídica	Peso molecular (g/mol)	Índice de antigenicidad	Índice de hidrofiliidad (Hopp-Woods)	Índice de flexibilidad (Karplus-Schulz)
A	62 a 74	13	EASISDMASD SRC	1371.46	0.95	+0.5	1.01
B	161 a 169	9	DENRAKVEI	1073.17	0.70	+1.2	1.04
C	282 a 286	5	GRLSS	518.57	0.64	+0.6	1.08

Imagen No. 1: Sitio antigénico A, 13 aminoácidos

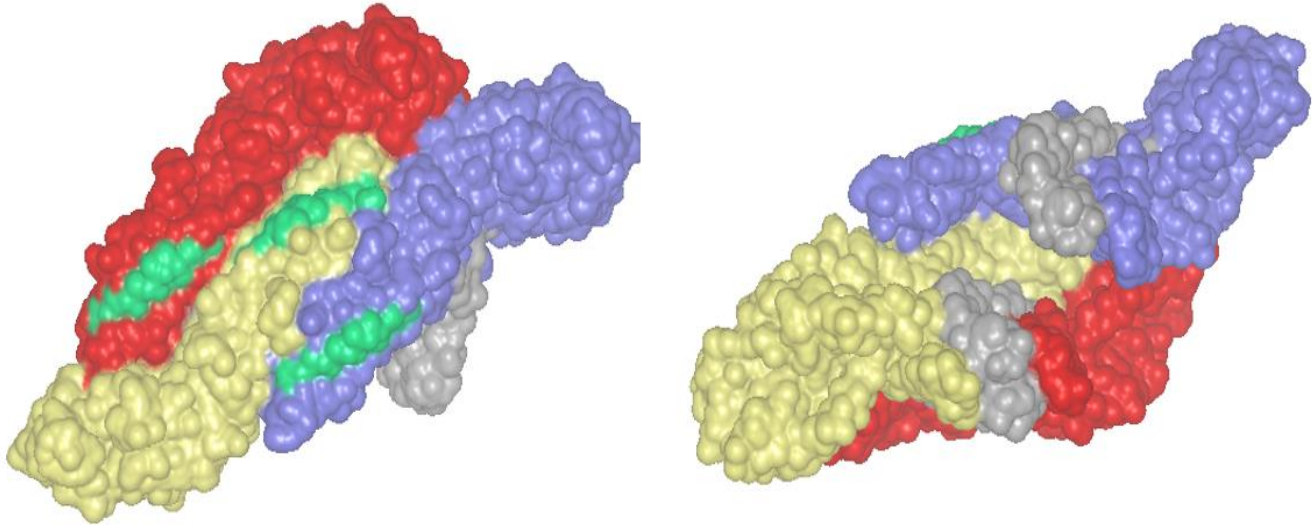


Imagen No. 2: Sitio antigénico B, 9 aminoácidos

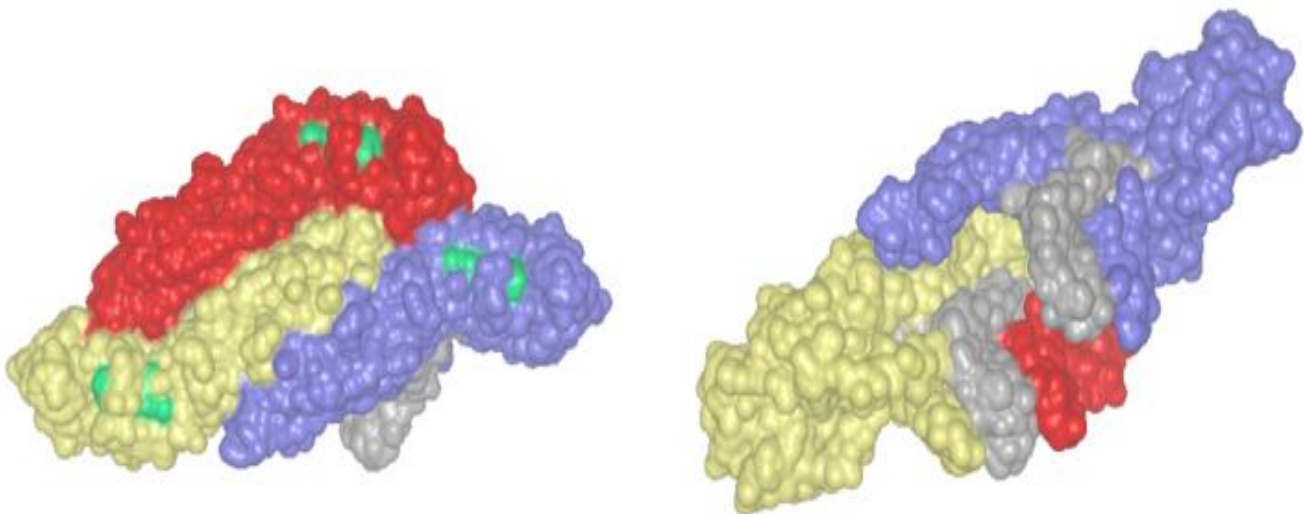
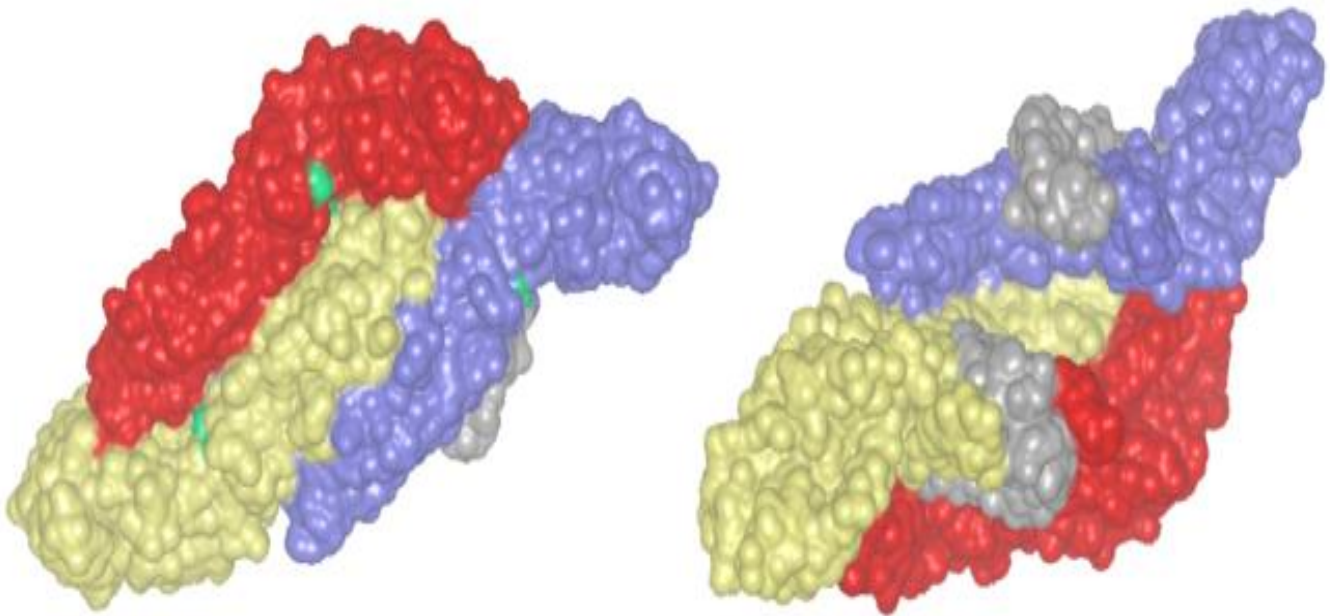


Imagen No. 3: Sitio antigénico C, 5 aminoácidos



DISCUSIÓN

En el presente estudio se realizaron encuestas sobre DUA a 300 estudiantes de la Universidad Francisco La glicoproteína E de ZIKV posee tres sitios con notable potencial inmunogénico, ya que reúnen las características necesarias para desencadenar una respuesta inmunológica T-dependiente. Los tres sitios mencionados poseen potencial antigénico, tanto para células B, como para MHC-II. Además, son regiones proteicas hidrofílicas y flexibles, características importantes en el proceso de interacción con los receptores del sistema inmune. Los tres sitios tienen exposición a solvente, al tomar en cuenta en virión maduro e hidratado.

Sin embargo, el sitio antigénico A, de 13 aminoácidos de longitud, es el sitio que posee la mayor accesibilidad a solvente en toda su longitud. Se puede predecir que será el sitio más accesible para los receptores del sistema inmune y, por tanto, podría ser blanco para la inmunización, a partir de una vacuna proteica recombinante.

CONCLUSIÓN:

La glicoproteína E de ZIKV posee notable potencial inmunológico, con sitios capaces de desencadenar una respuesta T-dependiente y, por lo tanto, podría ser útil para la creación de una vacuna proteica recombinante, que deberá ser probada *in vivo*

REFERENCIAS

1. Kuno G, Chang GJ, Tsuchiya KR, Karabatsos N, Cropp CB. Phylogeny of the genus Flavivirus. *J Virol.* 1998;72(1):73-83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9420202>. Accessed November 22, 2016.
2. Waggoner JJ, Pinsky BA. Zika virus: Diagnostics for an emerging pandemic threat. *J Clin Microbiol.* 2016. doi:10.1128/JCM.00279-16.
3. Ladhani SN, O'Connor C, Kirkbride H, Brooks T, Morgan D. Outbreak of Zika virus disease in the Americas and the association with microcephaly, congenital malformations and Guillain-Barré syndrome. *Arch Dis Child.* 2016;101(7):600-602. doi:10.1136/archdischild-2016-310590.
4. Kuno G, Chang G-JJ. Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viruses. *Arch Virol.* 2007;152(4):687-696. doi:10.1007/s00705-006-0903-z.
5. Sirohi D, Chen Z, Sun L, et al. The 3.8 Å resolution cryo-EM structure of Zika virus. *Science (80-).* 2016;352(6284):467-470. doi:10.1126/science.aaf5316.
6. Wahid B, Ali A, Rafique S, Idrees M. Current status of therapeutic and vaccine approaches against Zika virus. *Eur J Intern Med.* August 2017. doi:10.1016/j.ejim.2017.08.001

Conflicto de intereses: No existen conflictos de intereses con terceros. Los autores declaran no tener vínculo alguno con compañías farmacéuticas productoras o comercializadoras. No hubo patrocinio alguno para efectuar el presente estudio.

Derechos de autor 2018 Asturias, Karla María



Esta obra está bajo una licencia internacional [Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).