

OXIDO NITRICO EN LA PATOLOGIA DEL DENGUE

Morella Rodríguez-Ortega

Facultad de Medicina, Instituto de Biomedicina, U.C.V. Providencia a San Nicolás,
San José, Caracas 1010A Venezuela.

Email: mrodri@telcel.net.ve

Recibido: 03/04/98; Revisado: 02/05/98; Aceptado: 30/06/98

RESUMEN: El óxido nítrico (ON) es una molécula pleiotrópica, que interviene tanto en procesos citoprotectores como citotóxicos, su síntesis debe estar altamente regulada por la célula, ya que la alteración en su producción esta asociada a una gran variedad de patologías, entre las que se encuentran el shock séptico, anafiláctico y hemorrágico. La infección con el virus dengue produce una enfermedad que clínicamente presenta un espectro que va desde un polo benigno conocido como fiebre dengue, hasta un polo severo denominado fiebre hemorrágica que puede progresar y producir el síndrome de shock por dengue, que en la mayoría de los casos determina la muerte del paciente. En el presente trabajo se discuten evidencias que involucran al óxido nítrico en la patología del polo severo de la enfermedad producida por este virus. **Palabras clave:** óxido nítrico, dengue.

NITRIC OXIDE IN DENGUE PATHOLOGY

ABSTRACT: Nitric oxide (NO) is a multifunctional molecule that is involved in cytotoxic as well as cytoprotective processes, its synthesis is highly regulated by the cell because an alteration in NO production is associated with a variety of pathologies, such as Septic, Anaphylactic and Hemorrhagic Shock. The clinical feature of dengue virus infection has a spectrum that goes from mild, dengue fever, to a severe disease, dengue hemorrhagic fever/dengue shock. Here, some evidences are discussed that links NO with the pathology of the severe disease cause by dengue virus. **Key Words:** Nitric oxide, dengue.

INTRODUCCION

El óxido nítrico es una molécula diatómica, gaseosa y altamente reactiva²⁰. Numerosas investigaciones han revelado la importancia del óxido nítrico en la biología celular de los mamíferos; se ha reportado que los radicales libres de ON tienen una gran variedad de funciones fisiológicas, entre ellas vasodilatación, inhibición de la agregación de plaquetas y neurotransmisión. Su producción esta altamente regulada por la célula ya que concentraciones altas pueden ser tóxicas para el organismo, contribuyendo de esta manera a la patogénesis de una gran variedad de enfermedades²⁸.

El óxido nítrico es un factor importante en el mecanismo de defensa de macrófagos y neutrófilos contra bacteria², parásitos³⁰ y hongos¹⁵. Recientemente, se ha demostrado que altas concentraciones de ON tienen un efecto antiviral²⁶, en particular contra varios miembros de la familia *Poxviridae*¹⁸ y del virus *Herpes simplex*¹⁰. Otros investigadores, han reportado que las altas concentraciones del ON inducidas por citocinas proinflamatorias inhiben la actividad de las células asesinas NK así como la inmunidad celular contra la infección por el virus *Varicela zoster*¹⁷, estas altas concentraciones de ON, también han sido implicadas en las enfermedades neurológicas asociadas con la infección por el virus de inmunodeficiencia en humanos (VIH)⁵.

La clínica producida por cualquiera de los cuatro serotipos del virus dengue, generalmente es moderada, caracterizada por fiebre alta, dolor en huesos y articulaciones,

en algunos casos aparecen erupciones en la piel, presentándose un cuadro clínico muy similar a otras eruptivas (sarampión), no obstante esta enfermedad puede progresar hacia una patología más severa (dengue hemorrágico/dengue shock)¹⁸.

El desarrollo de esta última se ha explicado por la presencia de anticuerpos subneutralizantes, los cuales facilitarían la entrada del virus a la célula vía receptor Fc. Se ha reportado que niños con una segunda infección por un serotipo distinto al de la primera presentan un mayor riesgo de una infección severa por el virus dengue. Sin embargo, otros factores tales como la aparición de nuevas pseudo-especies virales de mayor virulencia, la condición genética del huésped, y factores nutricionales pueden estar involucrados^{4,31,32}.

En el presente trabajo se discutirán algunas evidencias experimentales que sugieren la participación del óxido nítrico en la patología severa de la enfermedad producida por el virus dengue.

BIOLOGIA DEL OXIDO NITRICO

El óxido nítrico, el cual es un radical libre, gaseoso a temperatura ambiente; se encuentra entre las moléculas más pequeñas biológicamente activa que se conocen. Químicamente, el óxido nítrico es muy soluble en agua y altamente reactivo, lo que hace difícil su detección directa, por lo general se mide la concentración de nitritos y nitratos como producto final y estable del óxido nítrico. Una de las

- Beckerman, K.P., Rogers, W.H., Corbett, J.A., Schreiber, R.D., McDaniel, M.L., and Unanue, E.R. Release of nitric oxide during T-cell independent pathway of macrophage activation. Its role in resistance to *Listeria monocytogenes* *J. Immunol.* 150: 888-895, 1993.
3. Beckman, J.S., Beckman, T., Chen, J., Marshall, P.A. and Freeman, B.A. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: Implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87: 1620-1624, 1990.
 4. Bielefeldt-Ohmann, H. Pathogenesis of dengue virus diseases: missing pieces in the jigsaw. *Trends in Microbiol.* 5: 409-413, 1997.
 5. Burkrinsky, M.I., Hans, S.L. and et. al. Regulation of nitric oxide synthase activity in Human Immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1) infected monocytes: Implications for HIV associated neurological disease. *J. Exp. Med.* 181: 735-745, 1995.
 6. Chaturvedi, U.C. Togavirus-induced immunosuppression. In Specter S. Bendinelli M. Friedman H. eds. Virus-induced immunosuppression. New York: Plenum Press, 253-255, 1989.
 7. Chaturvedi, U.C., Dahawan, R., Khana, M., and Marthur, M. Breakdown of the blood barrier during dengue virus infection of mice *J. Gen. Virol.* 72: 859-866, 1991.
 8. Chaturvedi, U.C., Mukerjee R., and Dhawan Active immunisation by a dengue virus -induced cytosine. *Clin. Exp. Immunol.* 96: 202-207, 1994.
 9. Chaturvedi, U.C., Nagar, R., Gulati, L., and Mathur, A. Variable effect of dengue virus induced cytotoxic factor on different subpopulations of macrophages. *Immunology* 61: 449-453, 1987.
 10. Croen, K.D. Evidence for antiviral effect of nitric oxide. Inhibition of herpes simplex virus type 1 replication *J. Clin. Invest.* 91: 2446-2452, 1993.
 11. Després, P., Flamand, M., Ceccaldi, P-E. and Deubel, V. Human isolated of dengue virus type 1 induce apoptosis in mouse neuroblastoma cells *J. Virol.* 70: 4090-4096, 1996.
 12. Després, P., Frenkiel, M-P., Ceccaldi, P-M., Duarte Dos Santos, C. and Deubel, V. Apoptosis in the mouse central nervous system in response to infection with mouse neurovirulent dengue viruses. *J. Virol.* 72: 823-829, 1998.
 13. Dhawan, R., Khanna, M., Chaturvedi, U.C. and Mathur, A. Effect of dengue virus-induced cytotoxin on capillary permeability. *J. Exp. Pathol.* 71: 83-88, 1990.
 15. Granger, D.L., Hibbs, J.B., Perfect, J.R., and Durack, D.T. specific amino acid (L-arginine) requirement for the microbistatic activity of murine macrophages *J. Clin. Invest.* 81: 1129-1136, 1988.
 16. Halstead, S.B. Antibody, macrophage, dengue virus infection, shock and haemorrhage: a pathogenic cascade. *Rev. Infect. Dis.* 11: S830-S839, 1989.
 17. Ito, M., Watanabe, H., Kamiya, H. and Sakurai, M. Inhibition the natural killer (NK) cell activity against varicella-zoster virus (VZV)-infected fibroblasts and lymphocyte activation inresponse to VZV antigen by nitric oxide-releasing agents. *Clin. Exp. Immunol.* 106: 40-44, 1996.
 18. Karupih, G., Xie, Q., Buller M.L., Nathan, C., Duarte, C., and MacMicking, J.D. inhibition of viral replication by interferong induced nitric oxide synthase. *Science* 261: 1445-1448, 1993.
 19. Kelly, E., Shah, N.S., Norgan, N.N., Watkins, S.C., Peltzman, A.B., and Billar, T.R. Physiological and molecular characterisation of the role of nitric oxide in hemorrhagic shock. *Shock* 7: 157-63, 1997.
 20. Kilbourn, R.G., Traber, D.L., and Szabó, C. Nitric oxide and shock in Disease-a-month Mosby year Book, Inc. St. Louis 281-320, 1997.
 21. Knowles, R.G. and Moncada, S. Nitric oxide synthetase in mammals. *Biochem. J.* 298: 249-256, 1994.
 22. Kreil, T.R., and Eibl, M.M. Nitric oxide and viral infection: No antiviral activity against a Flavivirus *in vitro*, and evidence for contribution to pathogenesis in experimental infection *in vivo.* *Virology* 219: 304-306, 1996.
 23. Kurane, I., Innis, B.L., Nimmannitya, S., Nisalak, A., Meager, A., Janus, J., and Ennis, F. Activation of T lymphocytes in dengue virus infections *J. Clin. Invest.* 88: 1473-1480, 1997.
 24. Lewis, R.S., Tamir, S., Tannenbaum, S.R., and Deen, W.M. Kinetic analysis of the fate of nitric oxide synthesized by macrophages *in vitro* *J. Biol. Chem.* 270: 29350-29355, 1995.
 25. Marianneau, P., Cordoba, A., Eldman, E., Deubel, V., Després, P. Dengue virus replication in human hepatoma cells activate NFkb which in turn induces apoptotic cell death. *J. Virol.* 71: 3244-3249, 1997.
 26. Meikova, Z. and Esteban, M. Interferon γ severely inhibits DNA synthesis of vaccinia virus in a macrophage cell line. *Virology* 198: 731-735, 1994.