

Cómo los virus modulan y aprovechan la muerte celular programada

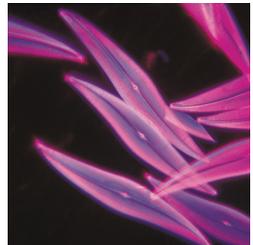
Ernesto Méndez Salinas y Carlos F. Arias Ortiz

A los virus se les ha identificado como agentes causantes de terribles enfermedades a lo largo de la historia y, de hecho, muchos lo han sido. Los virus más conocidos son precisamente los que han ocasionado graves problemas de salud al ser humano. Sin embargo existe una inmensa variedad de virus que se conocen poco, pero que han servido como modelo para estudiar procesos biológicos fundamentales. ¿Quién no ha escuchado hablar del virus de la influenza, que causa la gripe, responsable de la muerte de más de 20 millones de personas a principios del siglo XX? ¿Y el virus de inmunodeficiencia humana adquirida, que surgió a la fama principios de los años 80 y sigue causando muchas muertes alrededor del mundo y para el cual aún no existen tratamiento totalmente efectivo? El virus del síndrome agudo respiratorio severo (SARS) ha representado gran preocupación en años recientes por su dispersión en países asiáticos, así como el virus del oeste del Nilo por su dispersión en Estados Unidos. Existen también virus causantes de fiebres hemorrágicas con alta mortalidad, tales como el ébola y los hantavirus. Hasta hace algunas décadas había gran número de personas que padecían la viruela, o eran contagiadas de rabia por la mordida de un perro, o tenían daños en el sistema nervioso

por al haber sido infectados con el virus de la poliomielitis. Así, podríamos hablar de los virus causantes de dengue, sarampión, paperas, fuegos labiales, varicela, etc. Sin dejar de señalar a los virus que también son responsables de enfermedades en animales y plantas.

Existen virus muy diferentes en cuanto a su morfología, composición, presencia o ausencia de membrana, tipo y cantidad de proteínas que los forman, material genético que contienen (ADN o ARN), características de éste (cadena sencilla, doble cadena, circular, lineal, etc.), lo cual hace que tengan diferentes estrategias de replicación y propagación. Los virus tienen una gran especificidad por el tipo de células en las que se puede replicar y ensamblar. Esta especificidad, sin embargo, no evita que existan células de diferente origen (especie, tejido, etc.), que pueden ser infectadas por un mismo tipo de virus, o que células del mismo origen puedan ser infectadas por distintos tipos de virus.

Hay una enorme variedad de virus en la naturaleza y todos se distinguen de otros microorganismos. Todos los virus son patógenos intracelulares que requieren de la maquinaria metabólica de una célula para poder replicarse y ensamblar su genoma, lo que llevan a cabo de una manera muy eficiente. Por ejemplo, una



sola partícula de poliovirus puede generar en una sola célula más de 10,000 nuevas partículas virales capaces de infectar, a su vez, un gran número de células. Dentro de un organismo los virus pueden replicarse en células de diferentes tipos, sin embargo frecuentemente deben alcanzar el órgano en donde se replican más eficientemente. Por ejemplo, la ruta de entrada del virus de la poliomielitis es la vía oral, se replica en las células del intestino pero la parálisis que ocasiona es el resultado de su replicación en células nerviosas.

La gran especificidad que existe entre un virus y la célula que infecta es el resultado de una serie de interacciones que se establecen entre los componentes del virus (proteínas y genoma) con los componentes celulares, que en algunos casos son inducidos por la infección misma y que tienen una función específica en el metabolismo natural de la célula; estas interacciones se llevan a cabo a distintos niveles y en compartimentos celulares determinados. De esta manera, los virus utilizan diversas moléculas celulares (carbohidratos, lípidos y proteínas) para lograr unirse a la célula, penetrar en ella y, posteriormente, replicar y ensamblar su genoma en nuevas partículas virales. Las células, por su parte detectan la presencia del virus por los cambios bioquímicos asociados con la infección y establecen uno o varios tipos de respuesta para contrarrestarlo. La activación de la *muerte celular programada* es un ejemplo de tal tipo de respuesta; sin embargo, en la mayoría de los casos, esta respuesta antiviral no es exitosa, ya que los virus, a su vez, han desarrollado estrategias que les permite modularla, evadirla o contrarrestarla. En las siguientes páginas hablaremos de diferentes estrategias que utilizan los virus para lograr su replicación de manera exitosa ante este tipo de respuesta celular.

Muerte celular programada

Se sabe que existen diferentes formas por las que una célula puede morir. Estos tipos de muerte pueden distinguirse por las caracterís-

ticas morfológicas de la célula, lo cual está determinado por los factores que la propician. Se considera que la muerte celular puede ocurrir por algún daño físico ocasionando la ruptura de la membrana celular, sin que haya proteínas reguladoras de por medio; este tipo de muerte, denominado *necrosis*, se ha considerado como una muerte pasiva. Se caracteriza por cambios energéticos negativos para la célula, formación de vacuolas en el citoplasma y liberación del contenido citoplásmico al medio extracelular, por lo que frecuentemente ocurre una respuesta inflamatoria en el tejido alrededor de la célula muerta.

Por otro lado, las células también se pueden morir por mecanismos activos en los que participan varios factores que regulan el proceso, por lo que se ha considerado como una muerte celular *programada*. Existen al menos dos tipos de muerte celular programada: la muerte *autofágica*, independiente de caspasas (proteínas que describiremos más adelante), y la muerte dependiente de caspasas o *apoptosis* (término que viene del griego y describe la caída de hojas de los árboles en el otoño). Ambos tipos de muerte son un factor fundamental en el desarrollo y diferenciación de las células en un organismo, y para mantener la homeostasis de los tejidos. Además se consideran como una señal de alarma ante diversos estímulos, entre ellos las infecciones virales.

Autofagia y virus

La autofagia involucra la formación de vacuolas de doble membrana, conocidas como *autofagosomas*, que contienen y transportan componentes citoplásmicos a los lisosomas para su degradación. Se considera como un mecanismo de supervivencia de células que se encuentran bajo condiciones de estrés. Sin embargo también se ha asociado con muerte celular. Este proceso está regulado por diversas proteínas que participan en el transporte intracelular de vesículas. Se ha postulado que el proceso de autofagia podría ser un paso previo al proceso de la muerte celular por apoptosis

en algunas células, aunque puede presentarse de manera independiente. La formación de autofagosomas puede inducirse o bloquearse artificialmente con agentes químicos capaces de modular las rutas metabólicas implicadas.

Uno de los mecanismos de respuesta antiviral más generales en la célula incluye la activación de una enzima denominada proteinquinasa, dependiente de ARN de doble cadena (PKR). La consecuencia de esta activación es la fosforilación de factores celulares que, si se mantiene por tiempos prolongados, promueven la muerte celular por algún mecanismo activo. De esta manera, muchos virus tienen mecanismos que bloquean o modulan este proceso para lograr una infección productiva. Por ejemplo, existe una proteína del virus herpes simple (que causa flegones labiales o úlceras genitales) llamada ICP34.5 que bloquea la activación de PKR y evita la formación de autofagosomas. La infección de células con virus que carecen de esta proteína ocasiona la activación de PKR, incremento en la formación de autofagosomas y disminución del rendimiento del virus. En este caso, el virus herpes se ve afectado por la formación de autofagosomas, por lo que evita su formación al expresar la proteína ICP34.5.

Por otro lado, la formación de autofagosomas como estrategia antiviral en la célula puede ser contrarrestada, y de hecho hasta aprovechada, por algunos otros virus. Todos los virus con genoma de ARN de polaridad positiva, es decir, aquellos cuyo genoma actúa como ARN mensajero y por lo tanto son capaces de iniciar un nuevo ciclo replicativo en ausencia de proteínas virales (como poliovirus, virus dengue, hepatitis C, del Oeste del Nilo, entre muchos otros), llevan a cabo la replicación de su genoma en complejos proteínicos asociados a, o en el interior de, estructuras celulares que contienen membranas. Al mirar las células infectadas por virus de este grupo al microscopio electrónico, se observan estructuras de doble membrana similares a las observadas en células en las que ocurre autofagia. Proteínas que participan en la replicación del genoma de algunos miembros

de este grupo de virus inducen la formación de estas vacuolas en la célula y se localizan en ellas. Más aún, algunos virus parecen aprovechar la formación de este tipo de vesículas para llevar a cabo, en su interior, la replicación de su genoma, ya que cuando se favorece la formación de estas vesículas artificialmente por agentes químicos, se incrementan los niveles de ARN y la producción de partículas infecciosas.

Apoptosis

Morfológicamente, las células apoptóticas se caracterizan por cambios en la cromatina nuclear, por disminución del volumen celular y por el hecho de que la membrana celular forma un tipo de protuberancias que emergen del cuerpo celular para formar los denominados cuerpos apoptóticos. Estas vesículas, que contienen organelos celulares intactos, son posteriormente fagocitadas por otras células sin que haya ruptura de la membrana celular. A nivel bioquímico, el ADN celular se fragmenta en tamaños discretos de aproximadamente 300 nucleótidos y las moléculas del fosfolípido fosfatidilserina, que normalmente se encuentran hacia la cara interna de la membrana celular, se exponen ahora hacia la parte exterior de la membrana. Además, se activa un grupo específico de enzimas que digieren proteínas (proteasas) cortándolas al reconocer una secuencia específica de aminoácidos sobre su sustrato. Las proteasas que se activan durante la apoptosis se denominan caspasas, porque son proteasas que contienen al aminoácido cisteína en su sitio activo y digieren proteínas en los sitios donde se localiza el aminoácido ácido aspártico.

Las caspasas existen en la célula como moléculas inactivas que adquieren su actividad de proteasa al cortarse, lo que ocurre después de que un estímulo ha iniciado el desarrollo de la muerte por apoptosis. La forma activa de estas proteasas provoca el corte, a su vez, de otras proteínas celulares que forman parte de la estructura y del metabolismo celular, las cuales pueden perder o ganar alguna función importante para el desarrollo de la muerte celular.

La activación de las caspasas ocurre de una manera parecida a una reacción en cadena: un estímulo (aquel que inicia la muerte) dispara la activación inicial de un tipo de caspasas (llamadas *iniciadoras*), que poseen características que le permiten autoactivarse al formar complejos con otras proteínas celulares. Posteriormente, estas caspasas iniciadoras (denominadas con los números 2, 8, 9, 10 y 12) provocan la activación de otras caspasas (llamadas *efectoras*, denominadas como 3, 6 y 7), que cortan, a su vez, a otras proteínas celulares, ocasionando la apoptosis.

Los estímulos que inician la muerte por apoptosis son muy variables, aunque pueden incidir en tres vías principalmente: la vía extrínseca, que se activa, como su nombre lo indica, desde afuera de la célula, por la interacción de un ligando con su receptor en la membrana celular (conocido como receptor de muerte), iniciando el proceso por la activación de la caspasa 8 y/o 10. La vía intrínseca, en la que el estímulo inicial (que pueden ser drogas citotóxicas o factores que causan daño al ADN, entre muchos otros) provoca alteraciones en la mitocondria y, consecuentemente, la liberación de este organelo al citosol de factores que promueven la muerte celular (llamados factores proapoptóticos). En esta ruta, la caspasa que primero se activa es la caspasa 9. Finalmente, se puede provocar la activación de la caspasa 12 por cambios que alteran la fisiología del retículo endoplasmático, iniciándose así la respuesta apoptótica. Las tres rutas mencionadas coinciden en la activación de las caspasas efectoras 3, 6 y 7. Aunque la activación de caspasas es un evento que distingue la apoptosis, estas moléculas no son las únicas que participan, ya que existe una gran variedad de factores, presentes en el interior de la célula o que provienen del medio extracelular, que regulan positiva y negativamente este proceso. Entre las proteínas que regulan la apoptosis, tenemos las que actúan de manera negativa en el proceso, como las que bloquean la actividad de las caspasas (por ejemplo las proteínas denominadas “inhibitor of apoptosis proteins” o IAPs), y las que bloquean la permeabilidad de la

membrana mitocondrial (por ejemplo la proteína llamada Bcl-2). Entre las proteínas que promueven la apoptosis, tenemos como ejemplo a las que promueven la expresión de genes proapoptóticos (por ejemplo el factor transcripcional p53) y las que favorecen la permeabilidad de la membrana de la mitocondria (por ejemplo la proteína Bax, que contiene motivos similares a los de la proteína antiapoptótica Bcl-2). La función de algunas de estas moléculas en la regulación de la apoptosis está determinada por la presencia de regiones de las proteínas que promueven la interacción entre ellas, y que pueden tener efectos contrarios cuando están presentes en diferentes contextos, como el caso de las proteínas Bax y Bcl-2, que contienen un dominio en común llamado BH, a pesar de tener funciones opuestas. Como se mencionó antes, cada uno de los pasos que ocurren en el desarrollo de la muerte celular por apoptosis es un proceso altamente regulado por una serie de interacciones entre las moléculas celulares que participan.

Virus en la respuesta apoptótica

Se ha considerado que la apoptosis es una respuesta innata de la célula hacia una variedad de estímulos con el objeto de “suicidarse” y así limitar el efecto negativo de tal estímulo. En el caso particular de una infección viral, el estímulo que inicia la cascada de eventos apoptóticos puede presentarse en cualquier paso del ciclo replicativo del virus, dependiendo de las moléculas celulares con las que interactúen los productos virales y el efecto que tengan éstos en la célula a lo largo de la infección. Aunque el desarrollo de apoptosis en una célula infectada con un virus puede desencadenarse por múltiples factores y daños causados a la célula, como consecuencia de este proceso, se han logrado identificar proteínas virales muy particulares que tienen un papel esencial para disparar o modular esta respuesta celular.

El hecho de que existan tantos factores en la regulación de la apoptosis ha favorecido el que los virus puedan incidir en cualquiera de

los pasos involucrados en este tipo de muerte para modularla y/o bloquearla. Existen casos en que, aunque los virus no modifiquen el desarrollo de la apoptosis, este proceso no parece tener un efecto negativo en la replicación del virus, como el caso del virus de influenza, y en otros casos en que, por el contrario, se favorece algún paso de su replicación, como los casos de un virus que produce anemia en pollos y los astrovirus (ver más adelante).

Para lograr su replicación, algunos virus producen proteínas que modulan un solo paso de la apoptosis, mientras que otros, especialmente los virus con genomas grandes (como los poxvirus, grupo al que pertenece el virus de la viruela), han desarrollado estrategias que les permiten modular o bloquear factores que participan a diferentes niveles para regular la muerte apoptótica. Existen moléculas producidas por adenovirus, algunos tipos de virus del grupo Herpes, y poxvirus que bloquean la vía extrínseca de la apoptosis, ya sea porque bloquean a los receptores de muerte, o porque evitan el ensamble de las moléculas celulares que participan en la activación de la caspasa 8. Además, los poxvirus producen otra proteína que bloquea la actividad de esta misma caspasa, cuando se encuentra activa, evitando que el estímulo que inicia la respuesta extrínseca desencadene en la activación de las caspasas efectoras. Sin embargo, por otro lado, los adenovirus también producen una proteína, sintetizada inmediatamente después de la entrada del virus a la célula, que por sí misma es capaz de inducir la respuesta apoptótica. Otro punto de control de la apoptosis que se puede modular por productos virales es la permeabilidad de la membrana mitocondrial, ya que se han identificado proteínas virales que comparten dominios de la proteína Bcl-2, y que al interactuar con proteínas proapoptóticas de esta familia (como Bax y Bak) bloquean su efecto. Algunos virus (como baculovirus) también producen proteínas, denominadas IAP, que bloquean la actividad de las caspasas efectoras.

La modulación de la apoptosis por productos virales además puede incidir en la re-

gulación de factores que, a su vez, regulan la expresión de proteínas relacionados con supervivencia y con el proceso de muerte. Estos factores pueden activarse como resultado de los cambios celulares ocasionados por la infección viral, tales como daños al ADN, o por las señales que se encienden en la célula al interactuar un ligando con su receptor, conocido como receptor de muerte (factor de necrosis tumoral, TNF). Los poxvirus son un ejemplo de virus que regulan la activación de NFκB, al bloquear la interacción del ligando TNF con su receptor. La infección con citomegalovirus y reovirus, al regular la activación de factores transcripcionales celulares, promueve la sobre-expresión y secreción de ligandos de muerte como FasL y TRAIL (similares a TNF) que, al ser secretados, favorecen la inducción de muerte en la célula fagocítica del sistema inmune, evitando que la célula infectada sea eliminada.

La inhibición de la respuesta apoptótica por factores virales es importante principalmente para aquellos virus que establecen infecciones persistentes (por ejemplo, el virus de la inmunodeficiencia adquirida, los virus del grupo herpes, el de varicela, el de sarcoma de Kaposi, etc.) o cuyo ciclo replicativo es largo. También es importante para aquellos virus que presentan varias fases en la transcripción de su genoma, como los adenovirus, que infectan mamíferos, y los baculovirus, que infectan insectos.

Los virus con genoma de ARN generalmente tienen ciclos de replicación de corta duración y codifican para proteínas con actividad proapoptótica. Este grupo de virus puede inducir apoptosis sin que esta respuesta les afecte, ya que completan su ciclo replicativo antes de que la respuesta apoptótica limite su dispersión. Proteínas de algunos virus como coronavirus (del grupo de virus al que pertenece el virus del SARS), calicivirus (causantes de diarreas en los humanos), el virus de hepatitis C y astrovirus (mencionado más adelante) son cortadas por caspasas sin que esto afecte el rendimiento en la progenie viral, lo que indica que la respuesta apoptótica de la célula a la infección no tiene un efecto negativo, y quizá hasta podría ser posi-

vo, en la replicación de estos virus. Se conocen dos casos en los que el corte de alguna proteína viral por caspasas es necesario para que el virus complete su replicación: 1) en el caso de un parvovirus (virus que infectan perros y gatos), una proteína denominada NS1 debe ser cortada por estas enzimas para ganar una función importante en la replicación del genoma viral; y 2) en el caso de astrovirus, el corte de la proteína estructural favorece la salida de las partículas virales de la célula (ver adelante). Por otro lado, existe un mecanismo descrito por el que la respuesta apoptótica puede favorecer al virus que la infecta, como es el caso de un virus con genoma de ADN, que causa anemia en pollos, en el que los cuerpos apoptóticos que se forman por efecto de la infección son utilizados por el virus para diseminarse a otras células.

Un caso particular en el que un virus se favorece del proceso apoptótico lo constituye un virus que infecta insectos (ascovirus), que produce una proteasa con características similares a las caspasas. La funcionalidad de esta proteína como caspasa es importante en el ciclo de replicación del virus, ya que induce la formación de cuerpos apoptóticos, necesarios en la replicación y transmisión del mismo.

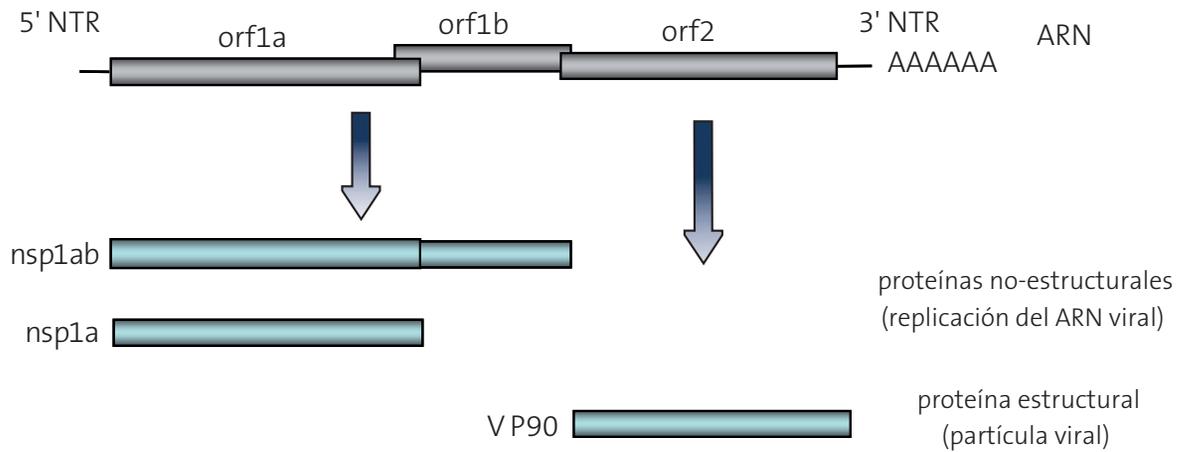
Astrovirus y apoptosis

Los astrovirus son la segunda causa de gastroenteritis viral en niños menores de cinco años. Estos virus también se han asociado a casos de gastroenteritis en otros mamíferos y a enfermedades de alta mortalidad en algunas aves. El genoma de estos virus está formado por una sola cadena de ARN de polaridad positiva (6.8 kilobases). El ARN genómico codifica para tres poliproteínas a partir de los marcos abiertos de lectura denominados ORF1a, ORF1b y ORF2. Los dos primeros se utilizan para sintetizar poliproteínas, que se procesan proteolíticamente para generar productos más pequeños y que son necesarios en la replicación del genoma viral. Estos cortes se llevan a cabo principalmente por la proteasa viral, codificada por el ORF1a y por al menos una pro-

teasa celular residente del retículo endoplasmático. Por otro lado, el ORF2 codifica para una poliproteína (denominada VP90) que, al igual que las proteínas no estructurales, debe sufrir varios cortes en su maduración para generar a la proteína VP70, que está presente en el virión maduro que se libera de la célula. Este procesamiento ocurre, intracelularmente en el carboxilo terminal de VP90, en una región rica en aminoácidos ácidos, y se genera después de que VP90 se ha ensamblado en partículas virales. Se ha determinado que la infección de las células Caco-2 con astrovirus promueve la activación de las caspasas y que estas enzimas celulares son las responsables de cortar la región carboxilo terminal de VP90, para generar la cápside madura de astrovirus que contiene a la proteína VP70. Para iniciar un nuevo ciclo replicativo, la proteína VP70 presente en el virus maduro, debe de procesarse con tripsina, una enzima normalmente presente en el intestino delgado, generando productos virales más pequeños, que le dan al virus la capacidad de entrar a una nueva célula (véase figura 1).

Aunque no se sabe el mecanismo por el que se activan las caspasas durante la infección por astrovirus, parece que las rutas extrínseca e intrínseca de la apoptosis están involucradas en este proceso, ya que se ha observado el procesamiento de proteínas que se usan como marcadores de ambas vías. La activación de la muerte apoptótica en la infección con astrovirus no tiene consecuencias negativas en la producción de progenie viral, ya que la síntesis de proteínas virales y el rendimiento total de partículas infecciosas no se afecta en presencia de moduladores (positivos y negativos) de esta respuesta celular. Sin embargo, la presencia de inhibidores de caspasas sí afectan de manera negativa tanto el procesamiento de la proteína VP90 a la proteína VP70, como la liberación del virus al medio extracelular. La salida del virus de la célula y el procesamiento de VP90 son, por lo tanto, eventos muy relacionados, aunque no dependen del proceso de muerte en sí, ya que si la muerte celular es por necrosis, en donde no existen caspasas activas, no se favorece la

A. Esquema del genoma de los astrovirus y las poliproteínas que codifica



B. Procesamiento proteolítico de la poliproteína estructural de astrovirus

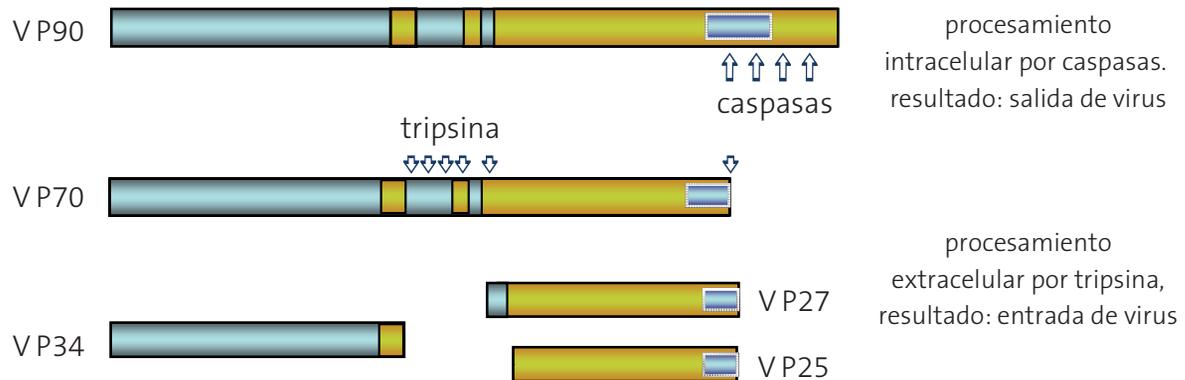


Figura 1.

A) El genoma de astrovirus está formado por una molécula de ARN de cadena sencilla de polaridad positiva que codifica para las proteínas no-estructurales nsp1ab y nsp1a, y para la proteína VP90 que forma las partículas virales. B) La proteína estructural se corta en su carboxilo terminal por caspasas (activadas por la infección) para producir partículas que contienen a la proteína VP70. Estas partículas virales son las que se liberan de la célula, para procesarse posteriormente con tripsina en el lumen del intestino delgado, generando las proteínas VP34, VP27 y VP25, y adquiriendo así la capacidad para iniciar una nueva infección.

liberación del virus. De esta manera, la interacción de algún(os) componente(s) de astrovirus con su célula huésped Caco-2 (derivadas de un adenocarcinoma de colon humano) induce una respuesta en ésta, que es aprovechada por el virus para su liberación y dispersión a células vecinas, completando así su ciclo replicativo de manera exitosa en estas células. Como antes se ha mencionado, existe una exquisita especificidad en las interacciones entre componentes virales y celulares durante una infección, lo cual resulta en que cada célula pueda responder de manera diferente ante un virus en particular. Ejemplo de esta respuesta diferencial es el efecto que tiene astrovirus sobre células de diferente origen como las Caco-2, ya descritas, y las HEK293 (derivadas de riñón de embrión humano). En estas últimas no se induce activación de caspasas y por lo tanto VP90 no se procesa y el virus no se secreta al medio extracelular, aunque sí existe progenie viral formada por la proteína VP90. Durante una infección natural con astrovirus, en la que se ha analizado histológicamente el sitio de la infección, el intestino delgado no presenta signos inflamatorios aunque sí presenta daños en las células epiteliales, por lo que existe la posibilidad de que el proceso de apoptosis, y no la destrucción celular por sí misma, sea parte del mecanismo de daño celular en la infección de astrovirus *in vivo*.

Al igual que otros virus de ARN de polaridad positiva, en las células infectadas por astrovirus, se han observado estructuras de doble membrana, características de la autofagia, a las cuales se asocian partículas virales. Existe la posibilidad de que los autofagosomas se generen como resultado de la infección por astrovirus y, al igual que en el caso de poliovirus, éstos sean importantes para la replicación del virus.

A pesar de los avances logrados en el estudio de las vías de procesamiento de las proteínas estructurales de astrovirus, particularmente de la proteína VP90, y de las proteasas celulares responsables, y de su importancia en el proceso de liberación del virus, aún existen interrogantes por responder acerca de los mecanismos y moléculas celulares directamente involucradas. No se sabe el mecanismo de activación de caspasas, el tiempo en el que se despierta esta respuesta y si el virus modula o bloquea transitoriamente el proceso de apoptosis. Nuestro grupo de trabajo está interesado en determinar las moléculas celulares que participan durante la respuesta celular a la infección con astrovirus, que provocan la muerte por apoptosis. Asimismo, quisiéramos entender cómo los productos de origen viral despiertan esa respuesta e inciden en el desarrollo de la misma.

El uso de enzimas proteolíticas de origen celular por parte de los astrovirus para procesar sus proteínas y facilitar tanto su liberación como su entrada a la célula huésped, son ejemplos de cómo los astrovirus han desarrollado estrategias que les permiten contrarrestar, y/o aprovechar, la respuesta celular para establecer una infección productiva y completar su ciclo de replicación.

Los virus, por ser parásitos obligados, deben replicarse, ensamblarse y propagarse aprovechando la maquinaria celular, mientras que la célula huésped, a su vez, monta una respuesta para contrarrestar la infección. Como resultado de esta lucha permanente, los virus han desarrollado mecanismos que les permiten “conquistar el territorio celular” a pesar de la respuesta antiviral, utilizando, en muchas ocasiones, las “armas de defensa” que la célula utiliza. ●