



Predicción Basada en Biología de Sistemas de Genes Humanos Asociados a la Infección por el Virus del Dengue

Systems Biology-Based Prediction of Human Genes Associated with Dengue Virus Infection

Predição baseada em biologia de sistemas de genes humanos associados à infecção pelo vírus da dengue

Agusto Luzuriaga-Neira ^I

luzuriagagusto@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-5516-9661>

Jhinson Martínez-Luzuriaga ^{II}

jhinmart@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-1537-8506>

Nivia Luzuriaga-Neira ^{III}

nluzuriaga@uce.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0001-6015-5336>

Correspondencia: luzuriagagusto@gmail.com

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 10 de marzo de 2025 * **Aceptado:** 23 de abril de 2025 * **Publicado:** 31 de mayo de 2025

- I. Ph.D. Bio-Diversidad, Genetica y Evolucion, Centro de Biotecnología Genómica, Instituto Politécnico Nacional, Tamaulipas, México.
- II. Mg.Sc. Biotecnología, Universidad Técnica del Cotopaxi, Facultad de Ciencias Agropecuarias y Recursos Naturales, Carrera de Agropecuaria, Latacunga, Ecuador.
- III. Ph.D Diversité del Mundo Viviente Unidad de Estudios de la Vida Silvestre UNEVIS, Universidad Central del Ecuador, Facultad de Medicina Veterinaria, Quito, Ecuador.

Resumen

El dengue es una de las enfermedades virales transmitidas por vector de mayor importancia a nivel mundial. Sin embargo, algunos factores relevantes sobre la respuesta del organismo humano a esta infección no son totalmente comprendidos. La biología de sistemas basada en el conocimiento de las interacciones entre proteínas proporciona un escenario óptimo para analizar procesos celulares, entre ellos aquellos que están involucrados en la respuesta a agentes infecciosos. En este estudio se integraron múltiples fuentes de datos para construir una red funcional de interacciones proteína-proteína (PPI) asociadas a la respuesta inmune humana frente al virus del dengue (DENV). A partir de una búsqueda automatizada en las bases de datos globales, se identificaron 473 proteínas humanas relacionadas con DENV, las cuales fueron ampliadas mediante análisis de dominios compartidos, homología, co-expresión génica y ortología. Las interacciones fueron obtenidas de bases de datos como STRING, IntAct y YeastNet, luego integradas y ponderadas según criterios de evidencia, y representadas mediante Cytoscape. El análisis de módulos funcionales, mediante el algoritmo MCL, reveló agrupamientos coherentes enriquecidos en términos de ontología génica (GO) relacionados con la respuesta inmune, señalización celular y apoptosis. Se introdujo el parámetro Grado de Unión a Dengue (GUD) para cuantificar la conectividad funcional con proteínas raíz, y se emplearon pruebas de Chi-cuadrado para evaluar su significancia. Se identifican 238 proteínas candidatas con valores predictivos positivos (VPP) ≥ 0.7 , lo que sugiere su implicación funcional en la respuesta al DENV. El análisis específico reveló una sobre-representación de rutas de señalización involucradas en megacariopoyesis, destacando proteínas como Matk, Notch y Akt1, potencialmente implicadas en la trombocitopenia característica del dengue severo. Asimismo, la proteína Dld mostró un alto grado de entrelazamiento, conectando múltiples módulos funcionales, lo que sugiere su papel central en la regulación inmune y hematológica. Estos hallazgos ofrecen nuevas perspectivas en el uso de la biología de sistemas para predecir proteínas asociadas a fenotipo de interés como lo es el caso de las asociadas a la infección por virus del dengue humanos.

Palabras Clave: Autoinmunidad; dengue; interacciones proteicas; metodología computacional, redes biológicas.

Abstract

Dengue is one of the most important vector-borne viral diseases worldwide. However, some relevant factors affecting the human response to this infection are not fully understood. Systems biology, based on knowledge of protein interactions, provides an optimal framework for analyzing cellular processes, including those involved in the response to infectious agents. In this study, multiple data sources were integrated to construct a functional network of protein-protein interactions (PPIs) associated with the human immune response to dengue virus (DENV). An automated search of global databases identified 473 human proteins related to DENV, which were expanded through shared domain, homology, gene co-expression, and orthology analyses. The interactions were obtained from databases such as STRING, IntAct, and YeastNet, then integrated and weighted according to evidence criteria, and represented using Cytoscape. Functional module analysis using the MCL algorithm revealed coherent clusters enriched in gene ontology (GO) terms related to immune response, cell signaling, and apoptosis. The Degree of Binding to Dengue (GUD) parameter was introduced to quantify functional connectivity with root proteins, and chi-square tests were used to assess its significance. A total of 238 candidate proteins were identified with positive predictive values (PPVs) ≥ 0.7 , suggesting their functional involvement in the response to DENV. Targeted analysis revealed an overrepresentation of signaling pathways involved in megakaryopoiesis, highlighting proteins such as Matk, Notch, and Akt1, potentially implicated in the thrombocytopenia characteristic of severe dengue. Furthermore, the Dld protein displayed a high degree of intertwining, connecting multiple functional modules, suggesting its central role in immune and hematological regulation. These findings offer new insights into the use of systems biology to predict proteins associated with phenotypes of interest, such as those associated with human dengue virus infection.

Keywords: Autoimmunity; dengue; protein interactions; computational methodology; biological networks.

Resumo

A dengue é uma das doenças virais transmitidas por vetores mais importantes do mundo. No entanto, alguns fatores relevantes que afetam a resposta humana a essa infecção não são totalmente compreendidos. A biologia de sistemas, baseada no conhecimento das interações proteicas, fornece uma estrutura ideal para analisar processos celulares, incluindo aqueles envolvidos na resposta a

agentes infecciosos. Neste estudo, múltiplas fontes de dados foram integradas para construir uma rede funcional de interações proteína-proteína (IPPs) associadas à resposta imune humana ao vírus da dengue (DENV). Uma busca automatizada em bancos de dados globais identificou 473 proteínas humanas relacionadas ao DENV, que foram expandidas por meio de análises de domínio compartilhado, homologia, coexpressão gênica e ortologia. As interações foram obtidas de bancos de dados como STRING, IntAct e YeastNet, então integradas e ponderadas de acordo com critérios de evidência e representadas usando o Cytoscape. A análise de módulo funcional usando o algoritmo MCL revelou clusters coerentes enriquecidos em termos de ontologia genética (GO) relacionados à resposta imune, sinalização celular e apoptose. O parâmetro Grau de Ligação à Dengue (GUD) foi introduzido para quantificar a conectividade funcional com proteínas da raiz, e testes qui-quadrado foram usados para avaliar sua significância. Um total de 238 proteínas candidatas foram identificadas com valores preditivos positivos (VPPs) $\geq 0,7$, sugerindo seu envolvimento funcional na resposta ao DENV. A análise direcionada revelou uma super-representação das vias de sinalização envolvidas na megacariopoiese, destacando proteínas como Matk, Notch e Akt1, potencialmente implicadas na trombocitopenia característica da dengue grave. Além disso, a proteína Dld apresentou alto grau de entrelaçamento, conectando múltiplos módulos funcionais, sugerindo seu papel central na regulação imunológica e hematológica. Esses achados oferecem novos insights sobre o uso da biologia de sistemas para prever proteínas associadas a fenótipos de interesse, como aqueles associados à infecção pelo vírus da dengue humana.

Palavras-chave: Autoimunidade; dengue; interações proteicas; metodologia computacional; redes biológicas.

Introducción

Las interacciones entre proteínas son fundamentales para una variedad de procesos celulares, ya que permiten la regulación de funciones esenciales como la transducción de señales la cual regula el paso de señales del exterior al interior celular. Estas interacciones, altamente específicas, son clave en la homeostasis celular y, cuando se alteran, pueden contribuir al desarrollo de enfermedades (Shoemaker & Panchenko, 2007). Por ejemplo, la distorsión de las interfaces de interacción de las proteínas puede desencadenar trastornos patológicos. Para comprender estos mecanismos a nivel molecular y celular, se han desarrollado diversas técnicas experimentales y bioinformáticas que se han utilizado con éxito en el estudio de procesos biológicos en organismos

modelo en los humanos y agentes infecciosos, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (Gautier *et al.*, 2009) y el virus de la hepatitis C (VHC) (de Chasse *et al.*, 2008).

La interacción entre los virus y la célula es muy dinámica y de respuesta rápida, éstos dependen de las células de sus hospederos para completar su ciclo de vida debido a su capacidad genética limitada. Las proteínas virales interactúan con proteínas celulares para manipular las rutas biológicas y crear ambientes favorables para su replicación. En respuesta, las células hospederas expresan proteínas que inhiben o degradan las proteínas virales. Sin embargo, las interacciones proteicas que ocurren durante las infecciones virales en humanos siguen siendo en su mayoría desconocidas. El virus del dengue (DENV) pertenece a la familia Flaviviridae y está compuesto por una envoltura y una molécula de RNA positivo. Este virus, transmitido por el mosquito *Aedes aegypti*, se encuentra estrechamente relacionado con otros patógenos, como el VHC y el virus del oeste del Nilo. En la Actualidad, la alteración del hábitat y la expansión urbana ha facilitado la dispersión y distribución geográfica (Mackenzie *et al.*, 2004), donde se estima más de 50 millones de infecciones anuales, y aproximadamente dos billones de personas en áreas endémicas estaría en riesgo (Guha-Sapir *et al.*, 2005).

La enfermedad puede variar desde formas asintomáticas hasta casos severos y potencialmente mortales, como la fiebre hemorrágica del dengue (FHD) y el síndrome de shock de dengue (SSD) (Khan *et al.*, 2008). Las formas graves son una de las principales causas de hospitalización y mortalidad infantil en países tropicales y subtropicales con recursos limitados en salud. A pesar que, la incidencia del dengue ha aumentado considerablemente en las últimas décadas, el conocimiento actual sobre sus mecanismos de infección y respuesta aún no ha permitido el desarrollo de una vacuna eficaz, tratamientos específicos ni modelos animales adecuados (Gubler, 2001).

Los avances en la comprensión del ciclo viral, el mecanismo de respuesta del organismo frente al dengue sigue siendo insuficientemente comprendido, lo que crea la necesidad urgente del ajuste metodológico para investigar los procesos moleculares involucrados. En este contexto, las interacciones proteicas juegan un papel central en la función biológica celular, y su alteración durante un proceso infeccioso puede proporcionar información crucial sobre la patogénesis. Estudios previos muestran que los mapas de interacciones de proteínas disponibles para el dengue presentan limitaciones, como la baja cobertura y una alta cantidad de falsos positivos y negativos.

Además, estos mapas se han centrado principalmente en la entrada del virus al organismo, en lugar de estudiar la respuesta celular durante la infección (Velandia & Castellanos, 2011).

Una respuesta a estas dificultades podría ser la integración de diversas fuentes de datos en la construcción de redes de interacción proteica, las cuales podrían mejorar significativamente la cobertura del proteoma. En este sentido, la creación de una red de proteínas asociadas con la respuesta humana al dengue proporcionaría nueva información sobre los mecanismos moleculares implicados en la infección, además optimizaría métodos para identificar proteínas relacionadas con otras infecciones virales en futuras investigaciones. Es así que, el objetivo principal de este estudio fue integrar enfoques computacionales para el análisis de la respuesta humana al dengue, desde una perspectiva de biología de sistemas.

Metodología

a. Obtención y ordenamiento de los datos

El conjunto de datos de proteínas humanas utilizadas en este estudio fue obtenido mediante la aplicación web Protein Corral (<https://www.ebi.ac.uk/Rebholz-srv/pcorral>), desarrollada para la extracción automatizada de interacciones proteína-proteína (PPI) a partir de la literatura biomédica indexada en Medline, base de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (Rebholz-Schuhmann, Kirsch y Couto, 2005). La búsqueda se realizó utilizando palabras clave relacionadas con la infección por dengue, lo cual permitió identificar 473 proteínas humanas asociadas a esta enfermedad. Así mismo, se analizaron los dominios proteicos de las mismas, utilizando la base de datos Pfam e identificando aquellas que compartían al menos un dominio en común. Posteriormente, se llevó a cabo un análisis de homología mediante alineamiento local utilizando el programa BLAST (Altschul, Gish, Miller, Myers, & Lipman, 1990) seleccionando proteínas con porcentajes de similitud entre el 80% y 90% para evitar redundancias por homología excesiva y centrarse en asociaciones funcionales relevantes.

Adicionalmente, se recopilaron datos de interacción proteína-proteína provenientes de las bases de datos STRING e IntAct para humanos, y de la base YeastNet para *Saccharomyces cerevisiae* (Scott & Barton 2007). Los ortólogos correspondientes fueron identificados mediante InParanoid. Además, se incluyeron datos transcriptómicos de tres estudios con expresión diferencial en infecciones por dengue: Fink *et al.* (2007), Devignot *et al.* (2010) y Nascimento *et al.* (2009).

b. Análisis computacional y estadístico

A partir de los datos obtenidos, se construyeron redes individuales de interacciones proteína-proteína siguiendo la metodología propuesta por Chua *et al.* (2007), asignando un puntaje a cada interacción según su origen. Para los datos de Pfam, se consideró el número de dominios compartidos; en el caso de las homologías por BLAST, se utilizó el logaritmo negativo del valor *e* (*e-value*). Las interacciones obtenidas de STRING ya incluyen un sistema de puntuación de confiabilidad basado en evidencia múltiple para las interacciones de IntAct, que no tienen puntuación les ponderamos con un valor uniforme de 1.

Para los datos de co-expresión, se calculó el coeficiente de correlación de *Pearson* entre genes diferencialmente expresados, de acuerdo a lo publicado por Karaoz *et al.* (2004), y se incluyeron únicamente aquellas interacciones con valores mayores a 0.70; en el caso de las interacciones predichas por ortología (método de interólogos), se consideró la probabilidad bayesiana asociada a cada interacción. Las redes individuales fueron integradas en una red combinada única y visualizadas mediante Cytoscape. Posteriormente, se identificaron módulos funcionales aplicando el algoritmo MCL (Markov Cluster Algorithm) (van Dongen, 2000); cada módulo fue anotado funcionalmente a partir de un análisis de enriquecimiento de términos de Ontología Génica (GO) mediante la plataforma DAVID v6.7 (Huang, Sherman y Lempicki, 2009).

Finalmente, para evaluar la relevancia funcional de las proteínas dentro de la red, se calculó el Grado de Unión a Dengue (GUD), definido como el número de interacciones que una proteína tiene con proteínas raíz asociadas a la infección, excluyéndose a la misma (Aragués *et al.*, 2008). A partir del GUD se estimó el valor predictivo positivo (VPP) en diferentes umbrales ($GUD \geq 0$ a $GUD \geq 15$), definido como la proporción de verdaderos positivos entre las predicciones positivas. La significancia estadística de esta asociación se evaluó mediante tablas de contingencia 2×2 y la prueba de Chi-cuadrado (χ^2), utilizando el paquete RCmdr del entorno estadístico R (R Core Team, 2024).

Resultados y discusión

a. Red proteínas de Humanos Asociados a la Respuesta a la Infección por el Virus del Dengue

Se construyó una red funcional integrada que agrupa información proveniente de diversas fuentes, mediante un sistema unificado de puntuación basado en la metodología de Chua *et al.* (2007). Esta

red global incluyó 198,819 interacciones entre 32,931 proteínas humanas. A partir de esta, se identificaron 1,794 proteínas con anotaciones relacionadas a procesos biológicos relevantes para la respuesta a la infección por el virus del dengue (DENV), las cuales fueron consideradas como proteínas raíz. Con estas proteínas raíz y sus parejas interactuantes directas, se generó una red específica de alta confiabilidad, compuesta por 1,858 proteínas y 32,595 interacciones. Esta red representa un subconjunto funcional centrado en la respuesta del hospedador humano frente al DENV.

El análisis de agrupamiento de esta red se realizó mediante el algoritmo Markov Cluster (MCL) implementado en Cytoscape. Así, se identificaron múltiples módulos funcionales, cada uno agrupando proteínas con alta similitud funcional. El análisis de enriquecimiento funcional, llevado a cabo con la herramienta DAVID v6.7, mostró una distribución coherente de términos de la Ontología Génica (GO) dentro de los módulos identificados, lo cual indica que el agrupamiento logró capturar relaciones funcionales relevantes. Entre los procesos biológicos enriquecidos se observaron términos relacionados con la respuesta inmune, señalización celular, regulación de la apoptosis y procesamiento del ARN.

Las proteínas se agrupan por módulo funcional y se representan con diferentes colores, de acuerdo con sus anotaciones GO (**Figura 1**) en respuesta a DENV. Estos resultados apoyan la hipótesis de que es posible identificar regiones funcionalmente coherentes en redes de interacción proteína-proteína derivadas de datos heterogéneos, y que dichas regiones están asociadas a mecanismos biológicos clave en la respuesta a infecciones virales como la del dengue.

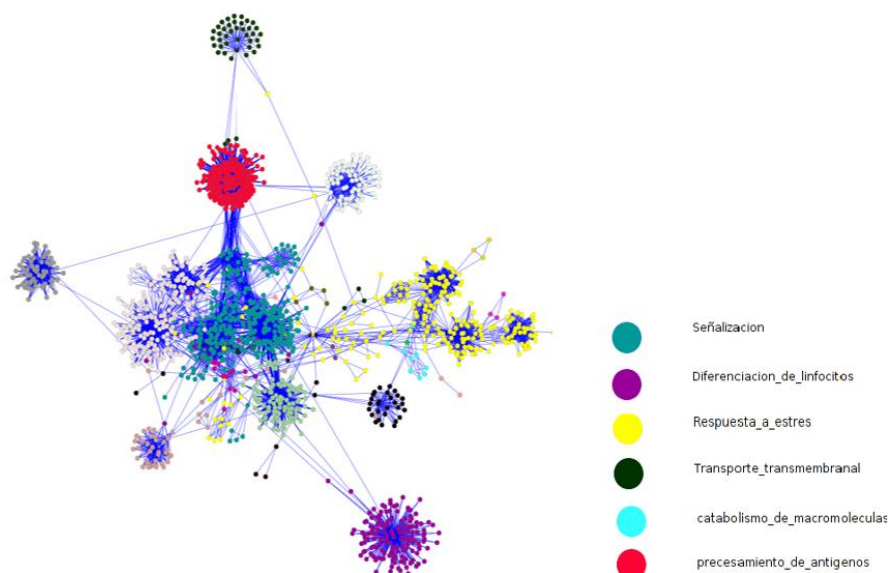


Figura 1. Representación gráfica de la red de interacciones de genes de humano asociados a la respuesta a la infección del DENV

La utilización del algoritmo MCL permitió identificar agrupamientos funcionales coherentes dentro de la red, lo que refuerza la validez de la estrategia integradora empleada. A diferencia de enfoques basados exclusivamente en una sola fuente de datos o en predicciones por aprendizaje automático, el marco utilizado aquí proporciona una red consolidada y funcionalmente interpretable. En conjunto, estos resultados ofrecen un punto de partida sólido para la priorización de proteínas candidatas en estudios experimentales y abren la posibilidad de identificar nuevos blancos terapéuticos o biomarcadores relacionados con la infección por DENV.

La red funcional derivada en este estudio revela un conjunto significativo de proteínas humanas potencialmente implicadas en la respuesta inmunológica al virus del dengue. La identificación de módulos funcionales enriquecidos en términos de Ontología Génica (GO) vinculados a procesos como la señalización inmune, la regulación de la apoptosis y la respuesta inflamatoria sugiere que estas proteínas desempeñan un papel coordinado en la defensa del hospedador. Esto coincide con estudios previos que describen cómo el DENV modula múltiples rutas celulares para evadir la respuesta inmune y favorecer su replicación (Rodriguez-Madoz *et al.*, 2010; Simmons *et al.*, 2012). Tradicionalmente, la caracterización estructural de redes biológicas se ha basado en parámetros topológicos como el grado del nodo y el coeficiente de agrupamiento, los cuales han sido utilizados para inferir funciones biológicas (Barabási & Oltvai, 2004). No obstante, estudios más recientes

han cuestionado su eficacia como predictores funcionales. En particular, Aragués *et al.* (2008) demostraron que el grado del nodo no es un buen predictor de función en redes de proteínas, y propusieron el Grado de Unión a la Enfermedad (GUD) como una alternativa más robusta para predecir funciones asociadas a enfermedades, incluido el cáncer. En este estudio, se adaptó dicho enfoque para evaluar la relación funcional entre proteínas candidatas y proteínas raíz asociadas a dengue. La prueba estadística χ^2 aplicada bajo la hipótesis de que la probabilidad de implicación funcional aumenta con el número de conexiones a proteínas raíz mostró resultados significativos (Tabla 1), lo cual respalda la utilidad del GUD como herramienta para priorizar nuevas proteínas candidatas relevantes en la respuesta al DENV.

Tabla 1. Asociación entre el contexto funcional de proteínas GUD y su conocida función en la respuesta a la infección con DENV

Proteínas GUD $\geq$ 0	Proteínas GUD $\geq$ 1	p-value GUD $\geq$ 0 vs. GUD $\geq$ 1	Proteínas GUD $\geq$ 5	p-value GUD $\geq$ 1 vs. GUD $\geq$ 5
1794	1607	< 2.2e-16	1232	< 2.2e-16

El valor *p* de la diferencia entre el conjunto de datos totales proteínas con GUD $\geq$ 0 ($\geq$ 0, mayor o igual) y proteínas con GUD $\geq$ 1 y GUD $\geq$ 5 muestra diferencias estadísticas significativas.

Utilizando el GUD, se calcularon los valores predictivos positivos (VPP) de las proteínas, lo que permitió predecir nuevas proteínas involucradas en la respuesta a la infección por dengue. Como criterio de selección, se consideraron aquellas proteínas cuyo valor predictivo fuera superior a 0.7, lo que resultó en una lista de proteínas con alta probabilidad de implicación funcional en la respuesta al virus (Tabla 2). Este enfoque basado en la predicción estadística fortalece la precisión del modelo al identificar proteínas relevantes para futuros estudios experimentales.

Tabla 2. Valor predictivo positivo (VPP) para la predicción de genes asociados a la respuesta dengue basados en el GUD

GUD	Den	NoDen	VPP
A $\geq$ 0	1794	26271	0.1
B $\geq$ 1	1607	15634	0.1
C $\geq$ 5	1232	3798	0.2
D $\geq$ 10	841	1050	0.4

E>=15	549	254	0.7
F>=20	513	120	0.8
G>=25	462	72	0.9
H>=30	441	68	0.9
I>=35	437	67	0.9
J>=40	434	67	0.9
K>=45	425	66	0.9
L>=50	422	66	0.9

Se identificaron un total de 238 proteínas candidatas, que fueron seleccionadas en función de su valor predictivo positivo (VPP) superior a 0.7. Las interacciones de estas proteínas candidatas se localizaron dentro de la red integrada basada en el Grado de Unión a Dengue (GUD). En esta red, se distinguieron tres grupos de proteínas: Den, que incluye los genes implicados en la respuesta a la infección por el virus del dengue (DENV); NoDen, que agrupa los genes no implicados en dicha respuesta; y las proteínas raíz, previamente identificadas como claves en la respuesta inmune frente al DENV. Estas proteínas, junto con sus interacciones asociadas, fueron extraídas para formar la red de interacciones de proteínas en respuesta a la infección por el DENV, proporcionando un marco funcional y topológico que puede ser utilizado para explorar la biología molecular subyacente a la patogénesis del dengue.

b. Análisis del contexto funcional de la red proteínas de humanos asociados a la respuesta a la infección por el virus del dengue.

El análisis de enriquecimiento funcional mediante términos de ontología génica (GO) aplicado a las proteínas humanas que integran la red de interacciones asociadas a la respuesta al virus del dengue reveló una sobrerrepresentación de procesos biológicos como la transducción de señales, respuesta al estrés, procesamiento de antígenos y catabolismo. Particularmente, se identificaron 15 proteínas asociadas a rutas de señalización implicadas en la megacariopoyesis (González *et al.*, 2011). De estas, siete ya habían sido reportadas como relacionadas con dengue: Tnfsf10, Pik3r1, Stat3, Stat5a, Jak2, Src y Eph3; las otras ocho restantes (Fgfr2, Notch1, Notch2, Notch3, Akt1, Rasa1, Itk y Fgr) se consideran proteínas candidatas por su papel en rutas relacionadas con la producción y maduración de megacariocitos; entre estas se destaca Matk (tirosina cinasa asociada a megacariocitos), la cual mostró múltiples interacciones con proteínas previamente asociadas tanto a dengue como a megacariopoyesis (**Figura 2**), incluyendo Tnfsf10, Itk, Jak2, Akt1, Rasa1, Fgfr2, Notch3, Eph3, Stat3, Stat5a, Pik3r1 y Src.

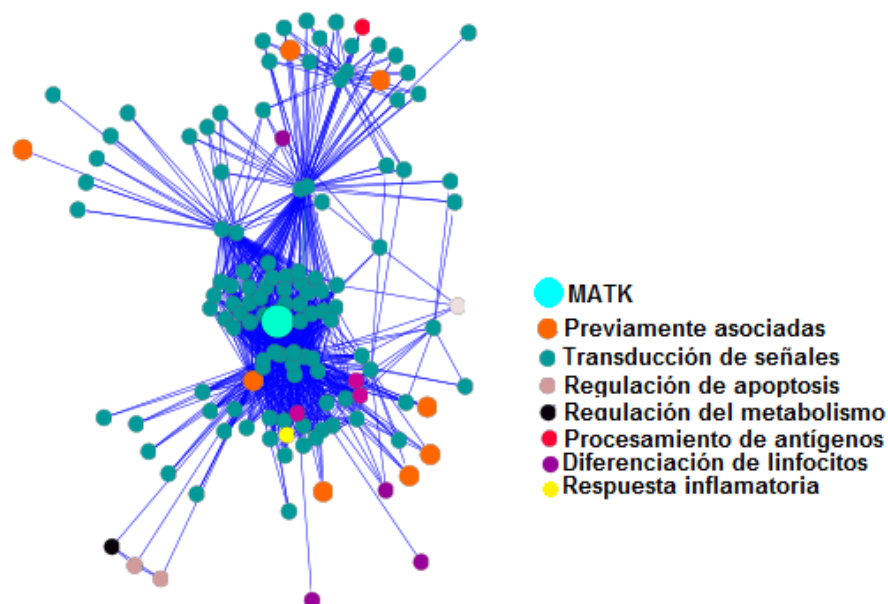


Figura 2. Agrupamiento de proteínas que interactúan con la Tirosina cinasa asociada a megacariocitos Matk

Así mismo, la proteína Dihidrolipoamida deshidrogenasa (Dld) presentó el valor de entrelazamiento más alto (0.32) dentro de la red, con 122 interacciones con proteínas implicadas en la respuesta al dengue. Esta proteína mitocondrial interconecta módulos funcionales asociados a señalización, procesamiento de antígenos y respuesta al estrés (**Figura 3**).

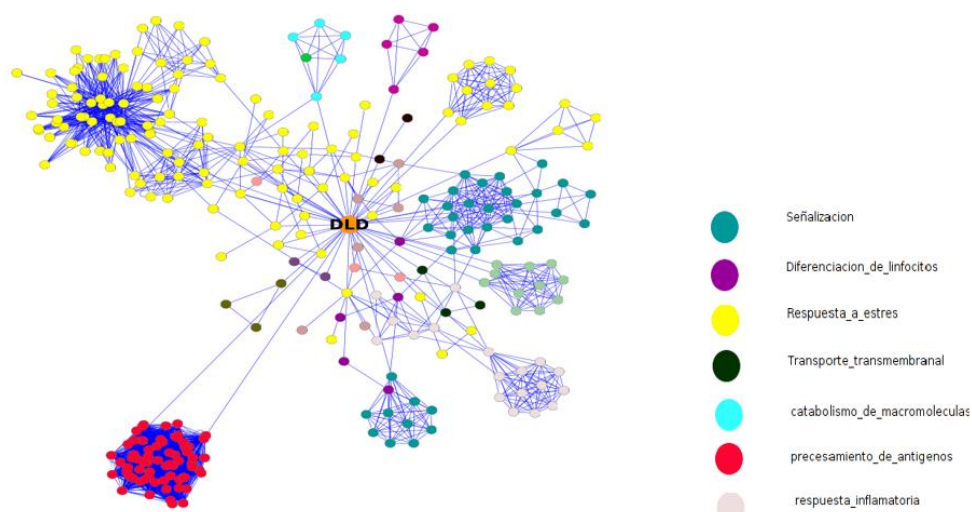


Figura 3. Agrupamiento de proteínas que interactúan con la Dihidrolipoamida dehidrogenasa Dld

La sobre-representación de proteínas implicadas en la transducción de señales concuerda con estudios experimentales previos, como el de Khadka *et al.* (2011), quienes observaron una abundancia de proteínas relacionadas con la coagulación, proceso en el que las plaquetas desempeñan un rol central. Las rutas de señalización asociadas a la coagulación han sido vinculadas a las formas graves de dengue (Martina *et al.*, 2009). La megacariopoyesis es un proceso regulado por diversas rutas de señalización. Según González *et al.* (2010), existen al menos tres rutas bien establecidas: (1) la señalización mediada por trombopoyetina (TPO), la cual incrementa la producción de megacariocitos y plaquetas (Bartley *et al.*, 1994; Kaushansky *et al.*, 1994); (2) la vía dependiente del receptor Gp130, estimulada por citocinas como IL-11 y LIF la cual promueven la maduración de megacariocitos (Zheng *et al.*, 2008); y (3) la ruta de Notch, cuya activación favorece la trombopoyesis frente a la eritropoyesis.

La relevancia de estas rutas en el contexto de dengue se evidencia por la asociación entre infección severa y trombocitopenia (Noisakran *et al.*, 2009), causada tanto por la disminución en la producción como por la destrucción de plaquetas (Oishi *et al.*, 2007). Esta última ha sido vinculada con activación del sistema del complemento y procesos auto-inmunes. Por otro lado, en modelos murinos, se ha demostrado que anticuerpos contra la proteína viral NS1 pueden inducir trombocitopenia por reacción cruzada con antígenos plaquetarios (Sun *et al.*, 2007).

Publicaciones previas manifiestan que la interacción de Dld con proteínas de rutas de señalización megacariocítica podría tener implicaciones relevantes; aunque su relación con la autoinmunidad en dengue aún no está bien establecida, es así que se ha reportado la presencia de anticuerpos anti-Dld en suero de pacientes con hepatitis C severa (Wu *et al.*, 2002), hecho significativo dado que más del 40 % de las proteínas implicadas en infección por DENV también están asociadas a infección por VHC (Khadka *et al.*, 2011). Estas evidencias sugerirían que Dld podría constituirse en un nodo clave tanto en la modulación inmune como en la disfunción plaquetaria observada en el dengue severo.

Conclusión

Se identificaron nuevas proteínas asociadas a la respuesta al dengue, incluyendo nueve candidatas implicadas en la producción de plaquetas, un proceso afectado en la fase grave de la enfermedad. Entre ellas, destaca Matk como una proteína con alta probabilidad de participación en la trombocitopenia inducida por la infección.

También se determinó que análisis funcional de la red PPI en respuesta al dengue muestra un enriquecimiento de rutas de señalización, especialmente aquellas vinculadas a la megacariopoyesis. Proteínas clave como Matk, Notch y Akt1 podrían estar implicadas en la trombocitopenia observada en casos graves. Además, Dld, con alto valor de entrelazamiento, destaca como posible regulador de procesos inmunes y hematológicos, lo que sugiere su potencial como blanco terapéutico.

Declaración de conflicto de intereses. Los autores declaramos no tener conflictos de intereses sobre la presente publicación.

Agradecimiento

Expresamos nuestro agradecimiento al núcleo científico del Centro de Biotecnología Genómica del Instituto Politécnico Nacional especialmente al Maestro Christian Lizarazo Ortega. Los resultados como trabajo de titulación de la Maestría en ciencias en Biotecnología Genómica en 2012.

Contribución de los autores: Agusto L.N. diseño del estudio, compilación de la información y redacción; Jhinson M.L. Análisis estadístico, y redacción; Nivia N.L. Analisis de resultados, redacción y edición

Referencias

1. Altschul, S. F., Gish, W., Miller, W., Myers, E. W., & Lipman, D. J. (1990). Basic local alignment search tool. *Journal of Molecular Biology*, 215(3), 403–410. [https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(05\)80360-2](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(05)80360-2)
2. Aragues, R., Sander, C., & Oliva, B. (2008). Predicting cancer involvement of genes from heterogeneous data. *BMC Bioinformatics*, 9(172).
3. Avraham, S., Jiang, S., Ota, S., Fu, Y., Deng, B., Dowler, L. L., White, R. A., & Avraham, H. (1995). Structural and functional studies of the intracellular tyrosine kinase MATK gene and its translated product. *Journal of Biological Chemistry*, 270(4), 1833–1842.
4. Barabási, A. L., & Oltvai, Z. N. (2004). Network biology: understanding the cell's functional organization. *Nature Reviews Genetics*, 5(2), 101–113.

5. Bartley, T. D., Bogenberger, J., Hunt, P., Li, Y. S., Lu, H. S., Martin, F., Chang, M. S., Samal, B., Nichol, J. L., Swift, S., et al. (1994). Identification and cloning of a megakaryocyte growth and development factor that is a ligand for the cytokine receptor Mpl. *Cell*, 77(7), 1117–1124.
6. Bielefeldt-Ohmann, H. (2000). Measuring virulence without a target. *Trends in Microbiology*, 8(6), 265–266.
7. Clyde, K., Kyle, J. L., & Harris, E. (2006). Recent advances in deciphering viral and host determinants of dengue virus replication and pathogenesis. *Journal of Virology*, 80(23), 11418–11431.
8. Chua, H. N., Sung, W. K., & Wong, L. (2007). An efficient strategy for extensive integration of diverse biological data for protein function prediction. *Bioinformatics*, 23(24), 3364–3373.
9. de Chassey, B., Navratil, V., Tafforeau, L., Hiet, M. S., Aublin-Gex, A., Agaue, S., Meiffren, G., Pradezynski, F., Faria, B. F., Chantier, T., et al. (2008). Hepatitis C virus infection protein network. *Molecular Systems Biology*, 4, 230.
10. Devignot, S., Sapet, C., Duong, V., Bergon, A., Rihet, P., Ong, S., Couissinier-Paris, P. (2010). Genome-wide expression profiling deciphers host responses altered during dengue shock syndrome and reveals the role of innate immunity in severe dengue. *PLoS One*, 5(7), e11671. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011671>
11. European Bioinformatics Institute. (n.d.). PCorral: Human protein-protein interaction prediction. European Bioinformatics Institute. Recuperado el enero 2012, de <https://www.ebi.ac.uk/Rebholz-srv/pcorral>
12. Fink, J., Gu, F., Ling, L., Tolfvenstam, T., Olfat, F., Chin, K. C., Hibberd, M. L. (2007). Host gene expression profiling of dengue virus infection in cell lines and patients. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 1(2), e86. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000086>
13. Fox, J. (2005). The R Commander: A Basic-Statistics Graphical User Interface to R. *Journal of Statistical Software*, 14(9), 1–42. <https://doi.org/10.18637/jss.v014.i09>
14. Gautier, V. W., Gu, L., O'Donoghue, N., Pennington, S., Sheehy, N., & Hall, W. W. (2009). In vitro nuclear interactome of the HIV-1 Tat protein. *Retrovirology*, 6, 47.
15. Genever, P. G., Wilkinson, D. J., Patton, A. J., Peet, N. M., Hong, Y., Mathur, A., Erusalimsky, J. D., & Skerry, T. M. (1999). Expression of a functional N-methyl-D-

- aspartate-type glutamate receptor by bone marrow megakaryocytes. *Blood*, 93(9), 2876–2883.
16. González Morales, J. E., Leal Villarreal, L., Guzman López, S., Guzman Trevino, G. M., & González Martinez, N. A. (2004). *Helicobacter pylori* and disease. *Revista Alergología México*, 51(6), 218–225.
17. González, J., Pérez, M., & Rodríguez, L. (2010). Regulación de la trombopoyetina y su impacto en la megacariopoyesis. *Revista de Hematología Clínica*, 25(3), 123–130. Recuperado de <https://www.scribd.com/document/602722207/Trombocitosis>.
18. Gubler, D. (2001). Dengue and West Nile virus—an interview with Duane Gubler, Sc.D., reported by Vicki Glaser. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 1(1), 81–88.
19. Gubler, D. J. (1987). Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas. *Puerto Rico Health Sciences Journal*, 6(2), 107–111.
20. Guha-Sapir, D., & Schimmer, B. (2005). Dengue fever: new paradigms for a changing epidemiology. *Emerging Themes in Epidemiology*, 2(1), 1.
21. Huang, D. W., Sherman, B. T., & Lempicki, R. A. (2009). Bioinformatics enrichment tools: Paths toward the comprehensive functional analysis of large gene lists. *Nucleic Acids Research*, 37(1), 1–13. <https://doi.org/10.1093/nar/gkn923>
22. Hitchcock, I. S., Skerry, T. M., Howard, M. R., & Genever, P. G. (2003). NMDA receptor-mediated regulation of human megakaryocytopoiesis. *Blood*, 102(4), 1254–1259.
23. Karaoz, U., Murali, T. M., Letovsky, S., Zheng, Y., Ding, C., Cantor, C. R., & Kasif, S. (2004). Whole-genome annotation by using evidence integration in functional-linkage networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.*, 101(9), 2888–2893. <https://doi.org/10.1073/pnas.0307326101>
24. Kaushansky, K., Lok, S., Holly, R. D., Broudy, V. C., Lin, N., Bailey, M. C., Forstrom, J. W., Buddle, M. M., Oort, P. J., Hagen, F. S., et al. (1994). Promotion of megakaryocyte progenitor expansion and differentiation by the c-Mpl ligand thrombopoietin. *Nature*, 369(6481), 568–571.
25. Khadka, S., Vangeloff, A. D., Zhang, C., Siddavatam, P., Heaton, N. S., Wang, L., Sengupta, R., Sahasrabudhe, S., Randall, G., Gribskov, M., et al. (2011). A physical interaction network of dengue virus and human proteins. *Molecular & Cellular Proteomics*, 10(12), M111 012187.

26. Khan, N. A., Azhar, E. I., El-Fiky, S., Madani, H. H., Abuljadial, M. A., Ashshi, A. M., Turkistani, A. M., & Hamouh, E. A. (2008). Clinical profile and outcome of hospitalized patients during first outbreak of dengue in Makkah, Saudi Arabia. *Acta Tropica*, 105(1), 39–44.
27. Mackenzie, J. S., Gubler, D. J., & Petersen, L. R. (2004). Emerging flaviviruses: the spread and resurgence of Japanese encephalitis, West Nile and dengue viruses. *Nature Medicine*, 10(12 Suppl), S98–S109.
28. Martina, B. E., Koraka, P., & Osterhaus, A. D. (2009). Dengue virus pathogenesis: an integrated view. *Clinical Microbiology Reviews*, 22(4), 564–581.
29. Murali, T. M., Wu, C. J., & Kasif, S. (2006). The art of gene function prediction. *Nature Biotechnology*, 24(12), 1474–1475; author reply 1475–1476. <https://doi.org/10.1038/nbt1206-1474>
30. Nascimento, E. J., Braga-Neto, U., Calzavara-Silva, C. E., Gomes, A. L., Abath, F. G., Brito, C. A., Marques, E. T., Jr. (2009). Gene expression profiling during early acute febrile stage of dengue infection can predict the disease outcome. *PLoS One*, 4(11), e7892. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007892>
31. Noisakran, S., Chokeyhaibulkit, K., Songprakhon, P., Onlamoon, N., Hsiao, H. M., Villinger, F., Ansari, A., & Perng, G. C. (2009). A re-evaluation of the mechanisms leading to dengue hemorrhagic fever. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1171(Suppl 1), E24–35.
32. O'Brien, K. P., Remm, M., & Sonnhammer, E. L. (2005). Inparanoid: a comprehensive database of eukaryotic orthologs. *Nucleic Acids Research*, 33(Database issue), D476–D480.
33. Oishi, K., Saito, M., Mapua, C. A., & Natividad, F. F. (2007). Dengue illness: clinical features and pathogenesis. *Journal of Infectious Chemotherapy*, 13(3), 125–133.
34. Rebholz-Schuhmann, D., Kirsch, H., & Couto, F. M. (2005). PCorral: A tool for predicting protein-protein interactions in humans. *Bioinformatics*, 21(6), 1022–1024. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bti062>
35. R Core Team. (2012). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/>

36. Robinson, D. R., Wu, Y. M., & Lin, S. F. (2000). The protein tyrosine kinase family of the human genome. *Oncogene*, 19(49), 5548–5557.
37. Roche, T. E., & Reed, L. J. (1974). Monovalent cation requirement for ADP inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 59(4), 1341–1348.
38. Rodriguez-Madoz, J. R., Bernal-Rubio, D., Kaminski, D., Boyd, K., & Fernandez-Sesma, A. (2010). Dengue virus inhibits the production of type I interferon in primary human dendritic cells. *Journal of Virology*, 84(9), 4845–4850. <https://doi.org/10.1128/JVI.00236-09>
39. Scott, M. S., & Barton, G. J. (2007). Probabilistic prediction and ranking of human protein-protein interactions. *BMC Bioinformatics*, 8, 239. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-8-239>
40. Shoemaker, B. A., & Panchenko, A. R. (2007). Deciphering protein-protein interactions. Part I. Experimental techniques and databases. *PLoS Computational Biology*, 3(3), e42.
41. Simmons, C. P., Farrar, J. J., Nguyen, V. V., & Wills, B. (2012). Dengue. *New England Journal of Medicine*, 366(15), 1423–1432. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1110265>
42. Skerry, T. M., & Genever, P. G. (2001). Glutamate signalling in non-neuronal tissues. *Trends in Pharmacological Sciences*, 22(4), 174–181.
43. Sun, D. S., King, C. C., Huang, H. S., Shih, Y. L., Lee, C. C., Tsai, W. J., Yu, C. C., & Chang, H. H. (2007). Antiplatelet autoantibodies elicited by dengue virus non-structural protein 1 cause thrombocytopenia and mortality in mice. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5(11), 2291–2299.
44. Van Dongen, S. (2000). Graph clustering by flow simulation [Tesis doctoral, Universidad de Utrecht]. Centros para Matemáticas e Informática (CWI).
45. Velandia, M. L., & Castellanos, J. E. (2011). Virus del dengue: estructura y ciclo viral. *Infection*, 15(1), 33–43. [https://doi.org/10.1016/S0123-9392\(11\)70074-1](https://doi.org/10.1016/S0123-9392(11)70074-1)
46. Vlasblom, J., & Wodak, S. J. (2009). Markov clustering versus affinity propagation for the partitioning of protein interaction graphs. *BMC Bioinformatics*, 10, 99.
47. Wu, Y. Y., Hsu, T. C., Chen, T. Y., Liu, T. C., Liu, G. Y., Lee, Y. J., & Tsay, G. J. (2002). Proteinase 3 and dihydrolipoamide dehydrogenase (E3) are major autoantigens in hepatitis C virus (HCV) infection. *Clinical and Experimental Immunology*, 128(2), 347–352.

48. Zheng, C., Yang, R., Han, Z., Zhou, B., Liang, L., & Lu, M. (2008). TPO-independent megakaryocytopoiesis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 65(3), 212–222.

© 2025 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).