

VIRUS DEL DENGUE. estructura, serotipos y epidemiología molecular

*Dengue virus: structure, serotypes and
molecular epidemiology*



Stephanie
Viridiana Laredo-Tiscareño^{1*},
Xianwu Guo¹,
Virgilio Bocanegra-García².

¹Instituto Politécnico
Nacional, Reynosa,
Tamaulipas, México.
Centro de Biotecnología
Genómica,
Laboratorio de
Biomedicina Molecular/
Laboratorio de Medicina de
Conservación.

*Autora para
correspondencia: Instituto
Politécnico Nacional. Centro
de Biotecnología Genómica,
Laboratorio de Biomedicina
Molecular. Blv. Del Maestro esq.
Elías Piña. Col. Narciso Mendoza,
Reynosa, Tamaulipas, México.
C. P. 88710.
slaredot1000@alumno.ipn.mx

RESUMEN

El dengue es una de las enfermedades virales más importantes en el mundo. El virus del dengue es transmitido a los humanos por la picadura de mosquitos del género *Aedes aegypti*. Este virus es el agente causal de la fiebre por dengue, así como sus formas severas: fiebre hemorrágica por dengue y síndrome de shock por dengue. Existen cuatro serotipos del virus del dengue. El virus se dispersa en dos

ciclos de transmisión y considerando el origen de estas infecciones, se clasifica como selvático y urbano. Durante la infección y replicación viral, ocho proteínas son las que están involucradas en la generación y liberación de los nuevos virus maduros e infecciosos. En México los primeros brotes del virus del dengue aparecieron en 1941, consiguiendo re-emergir en 1978. Recientemente se ha confirmado la circulación de los cuatro serotipos del virus del dengue en México. El artículo ilustra la importancia de los genotipos que componen a los serotipos del virus del dengue. Estos genotipos virales, contienen varias alteraciones en las secuencias nucleotídicas. El estudio de la distribución de estas variantes genómicas añade un nuevo nivel de complejidad al estudio de la infección por dengue en humanos.

PALABRAS CLAVE: Dengue, serotipos, genotipos, regiones endémicas, variantes genómicas.

ABSTRACT

Dengue fever is one of the most important viral diseases in the world. Dengue virus is transmitted to humans by *Aedes aegypti* mosquitoes. This virus is the causative agent of dengue fever and severe forms: dengue hemorrhagic fever and Dengue shock syndrome. There are four dengue virus serotypes. The virus spreads in two transmission cycles and considering the source of these infections, is classified as urban and sylvatic. During viral infection and replication, eight proteins are involved in the generation and release of new viruses mature and infectious. In Mexico the first outbreaks of dengue virus appeared in 1941, getting re-emerge in 1978. Recently circulation of all four serotypes of dengue virus in Mexico has been confirmed. Each serotype has different grades of genetic diversity that raise several genotypes. These viral genotypes, contain several alterations in the order of the nucleotidic sequences. The study of the distribution of these genomic variants adds another level of complexity to the study of dengue infection in humans. The article illustrates the importance of Epidemiological of dengue disease and the genotypes that make up the dengue virus serotypes.

KEY WORDS: Dengue, serotypes, genotypes, endemic regions, genomic variants.



INTRODUCCIÓN

El dengue es una de las enfermedades virales más importantes a nivel mundial en términos de morbilidad y mortalidad. Existen cuatro serotipos virales antigénicamente distintos pero genéticamente emparentados (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4). Los cuatro serotipos son transmitidos a los humanos por el principal vector del dengue, el mosquito *Aedes aegypti*. El virus del dengue (DENV) se mantiene en la naturaleza en dos ciclos de transmisión, el urbano que es de mayor importancia epidemiológica en el cual involucra al hombre y a mosquitos del género *Aedes* y el ciclo selvático en el cual participan primates no humanos y mosquitos como *Aedes furcifer*, *Aedes luteocephalus*. La infección por dengue se manifiesta en diversos cuadros clínicos como la fiebre por dengue (FD) y sus formas más severas, la fiebre hemorrágica por dengue/síndrome de shock por dengue (FHD/SSD). La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula cada año entre 50 y 100 millones de infecciones por el virus del dengue en el mundo, y esta enfermedad ahora es endémica en más de 100 países. El virus del dengue contiene una hebra de ARN de cadena sencilla y polaridad positiva con un genoma de aproximadamente 11 kb. Durante la infección el ARN viral es traducido en una poliproteína, la cual se divide en proteínas estructurales (C, M, E) y proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5) las cuales son expresadas dentro de la célula del hospedero infectada. En México el dengue apareció por primera vez en 1941 logrando erradicarse en 1963. Sin embargo,

dicha enfermedad re-emergió en 1978 debido al abandono de las medidas del control del vector y al aumento de la población; a la fecha se ha convertido en una amenaza para la salud pública. Por otro lado el identificar el serotipo es de gran importancia ya que estos difieren en la capacidad de causa por FHD/SSD. Además el virus del dengue presenta variación genética en cada serotipo y ha permitido su integración en genotipos y algunos de estos tienen mayor "potencial patogénico" que otros. En la actualidad se dispone de una base de datos en línea de las secuencias nucleotídicas de DENV aisladas a nivel mundial y nacional de los serotipos presentes del virus del dengue. El presente artículo aborda una revisión sobre la estructura, el genoma y las variantes genómicas que presenta el virus del dengue. Además algunos aspectos generales de la dinámica de transmisión e infección a causa del virus del dengue. Así como información actualizada sobre la trascendencia epidemiológica del dengue en nuestro país.

ESTRUCTURA DEL VIRUS DEL DENGUE

El virus del dengue pertenece al género Flavivirus dentro de la familia Flaviviridae. La partícula viral del DENV tiene un diámetro de 40-60 nanómetros (nm). La parte externa del DENV está formada por una nucleocápside esférica de 30 nm (Alcaraz-Estrada y col. 2010), la cual deriva de la bicapa lipídica de la célula hospedera (Smith y col. 2011). La nucleocápside recubre a la membrana lipídica y esta a su vez rodea a la cápside viral, que protege al material genético del virus (ARN).



La enfermedad del virus del dengue es endémica en más de 100 países

Fuentes: cortesía Demian Ayala.

GENOMA DEL VIRUS DEL DENGUE

El genoma viral del DENV tiene una talla aproximada de 11 Kb y codifica a una poliproteína ininterrumpida de aproximadamente 3000 residuos de aminoácidos (Shu y Huang, 2004) y está flanqueada por dos regiones no traducidas (RNT) (figura 1, modificada de Kuhn y col. 2002; Guzmán y col. 2010). La poliproteína da lugar a 3 proteínas estructurales (C, M, y E), 5 proteínas no estructurales, la NS1, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5 y dos regiones no traducidas (King y col. 2008). Todas estas proteínas juegan un papel en la replicación viral y en la unión a la célula del hospedero (figura 1). La proteína C actúa como un emisor de señales a través de la membrana, que permite su interacción con el ARN viral y favorece la formación de la nucleocápside. La proteína M, se localiza en los viriones inmaduros en forma intracelular. La glicoproteína E forma parte de la envoltura viral y constituye la principal proteína estructural de los Flavivirus, y aparece en la superficie del virión maduro.

La NS1 es una glicoproteína, y su principal función es participar en el ensamblaje viral (Dewi y col. 2009). Se han correlacionado niveles elevados de NS1 circulante en plasma en la fase temprana de la enfermedad con el desarrollo de

su forma severa, llamada FHD. A la proteína NS2 la conforman dos subunidades, la NS2A y NS2B, y puede encontrarse en la membrana y en posibles sitios de replicación del ARN. La proteína NS2B está asociada a la membrana, formando un complejo con NS3 y es componente de la maquinaria enzimática de replicación del ARN viral. La proteína NS4 da origen a NS4A y NS4B. Se considera que la proteína NS4 participa anclando componentes de la replicasa viral a la membrana celular (Welsch y col. 2009). NS5 es la última proteína codificada en el marco de lectura abierta, y tiene una actividad ARN polimerasa dependiente de ARN para la replicación del ARN viral (Faheem y col. 2011).

Existen cuatro distintos serotipos del virus del dengue (DENV I-IV) (Nukui y col. 2006). La infección por dengue varía en periodos de tres a 14 días, con un promedio de cuatro a siete días (Gubler, 1998). Su espectro clínico puede ser asintomático durante los primeros días o puede presentarse con diversos síntomas de severidad variable (Tomlinson y col. 2009). Los cuatro serotipos del virus pueden causar: Fiebre por Dengue, Fiebre Hemorrágica por Dengue y Síndrome de Shock por Dengue. De estos tres padecimientos, la Fiebre por Dengue es la más

común, y solo en caso grave se presentan los otros dos cuadros clínicos. El agravamiento de la enfermedad se ha asociado de acuerdo al serotipo (Martina y col. 2009), ya que una reinfección con un serotipo diferente al que estuvo presente en una primera infección, tiende a desencadenar la Fiebre Hemorrágica por Dengue. Durante una infección secundaria el gradiente de severidad de los serotipos varía y se considera que es en el siguiente orden: DENV2 > DENV3 > DENV1 > DENV4 (Guzmán y col. 2000).

DINÁMICA DE TRANSMISIÓN E INFECCIÓN DEL VIRUS DEL DENGUE

Los cuatro serotipos del DENV se mantienen en dos ciclos de transmisión ecológicos y evolutivamente distintos. El ciclo selvático y el ciclo urbano. El ciclo selvático involucra a primates no humanos y mosquitos arbóreos del género *Aedes*. Este foco de transmisión ha sido documentado en el este de África y la península de Malasia (Vasilaski y col. 2011). El ciclo urbano involucra a mosquitos del género *Aedes aegypti*, y mosquitos del género *Aedes albopictus*. El mosquito *A. albopictus* sirve como vector primario del dengue en países en donde *A. aegypti* está ausente. En cambio en áreas rurales *A. aegypti*

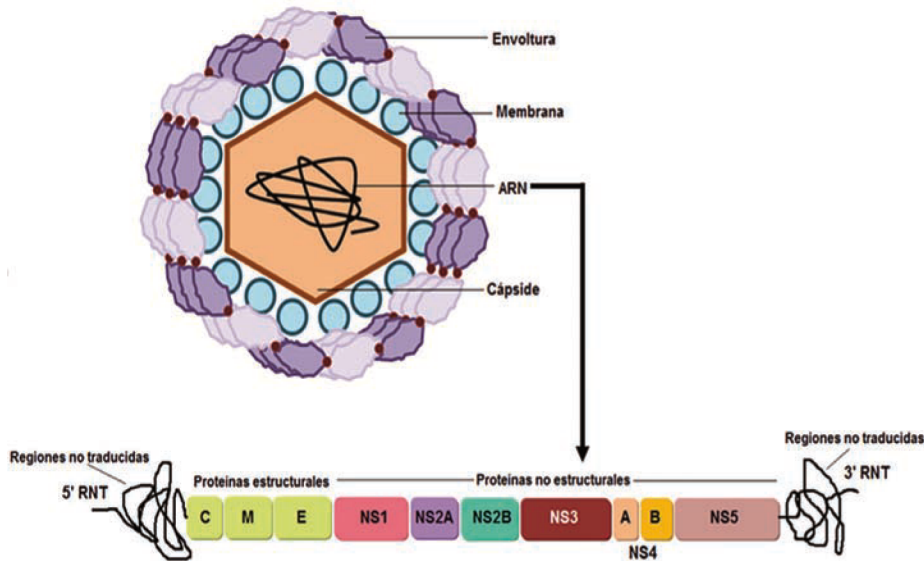


FIGURA 1

A) Estructura viral del DENV, B) genoma del virus del dengue (modificado de Kuhn y col. 2002; Guzmán y col. 2010).

Figure 1. A) Viral structure of DENV, B) dengue virus genome (modified Kuhn and col. 2002; Guzmán and col. 2010).

permanece como vector principal del dengue en donde ambas especies coexisten. En el ciclo urbano los humanos son los únicos hospederos definitivos conocidos donde el virus puede replicarse (Whitehead y col. 2007).

La infección por dengue comienza cuando el vector (mosquito) se alimenta de sangre del hospedero y el virus es introducido a este. La partícula viral se une a la célula a través de receptores de baja afinidad a la ubiquitina como DC-SIGN.

Después de la unión viral se produce la entrada del virión a la célula vulnerable del hospedero mediada por endocitosis (Clyde y col. 2006). Después la vesícula endocítica se acidifica, la nucleocápside entra al citoplasma y el genoma de RNA viral es liberado. El genoma es traducido a una poliproteína sencilla, la cual sufre modificaciones (Rodenhuis y col. 2010) por los componentes celulares del hospedero y las proteasas virales. El fin es producir en la célula proteínas para la replicación viral y empaquetamiento. La replicación viral se lleva a cabo en las membranas intracelulares y se unen al retículo endoplásmico. Nuevamente se vuelven a unir las partículas virales y son transportadas al aparato de Golgi. Por último las partículas maduras del virus son liberadas por exocitosis.

FACTORES PROBABLES QUE INVOLUCRAN LA PERMANENCIA DEL MOSQUITO DEL DENGUE

La dispersión del vector *A. aegypti* aún representa un serio riesgo en México. Aún con las aplicaciones de medidas de prevención promovidas por la Secretaría de Salud, el mosquito, vuelve a surgir, sí se presentan las condiciones adecuadas para su reproducción, el cual toma aproximadamente 10 días (Carrillo-Valenzo y col. 2010). Estos mosquitos tienen la característica de resistir grandes periodos de desecación, cuando se encuentran en condiciones no favorables. Esto se convierte en una epidemia difícil de erradicar. Debido a la inexistencia de una vacuna segura y

La dispersión del vector *A. aegypti* aún representa un serio riesgo en México

efectiva que proteja contra los cuatro serotipos del dengue (Ramos, 2010).

SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA, INCIDENCIA Y SEROTIPOS DEL DENGUE QUE HAN ESTADO PRESENTES EN MÉXICO

Se estiman de 50-100 millones de casos de FD y de 250 000 a 500 000 casos de FHD/SSD por año alrededor del mundo (Smith y col. 2011). Los primeros registros de epidemias por DENV, aparecieron en el sureste de Asia (King y col. 2008), propagándose debido al traslado inter-continental, el cual facilitó la dispersión del vector. En México, durante los últimos 71 años se ha extendido principalmente por las regiones tropicales y subtropicales del país. El primer registro que se tiene de la transmisión del virus del dengue en México data de 1941, donde se informó de 6955 casos por cada 100 000 habitantes (Narro-Robles y col. 1995). Para el año 1963, los casos descendieron, debido a las campañas de erradicación del mosquito. En 1978 se presentó la primera re-emergencia de DENV-1 en Tapachula, Chiapas con 38 casos, a consecuencia del abandono de las actividades de exterminación del mosquito. En 1984 se reportaron 5 000 casos de FD y por FHD. En 1985, FD fue diagnosticada en 25 de los 32 estados con los serotipos DENV-1-2-4. Posteriormente en 1995 se demostró la circulación viral de más de un serotipo al mismo tiempo en 27 de los 32 estados de la República Mexicana (Narro y col. 1995). En 1998-2002 se reportaron 52 876 casos de FD, de los cuales 1 637 se identificaron como FHD, presentados en Nuevo León, Tamaulipas, Veracruz y Oaxaca (Pérez y col. 2009). En el 2002 nuevamente se registró un aumento en casos de FHD/SSD con más de 1000 casos. Del 1 de enero al 1 de mayo, se reportaron un total de 3 394 casos, de estos casos 2 333 corresponde a FD y 1061 casos a FHD. Los serotipos detectados

ESTADO	SEROTIPO				TOTAL
	1	2	3	4	
Campeche	98	10	0	0	108
Chiapas	2	6	0	0	8
México	1	2	0	0	3
Michoacán	12	18	0	2	32
Tabasco	0	1	0	0	1
Veracruz	0	1	0	0	1
Yucatán	32	65	0	0	97
TOTAL	145	103	0	2	250

TABLA 1

Serotipos aislados de casos estimados de dengue por entidad federativa, México 2012 (SSA, 2012b).

Table 1. Serotypes isolated from cases of dengue estimates by state, Mexico 2012 (SSA, 2012b).

Aislamientos reportados por InDRE hasta la semana 18 del 2012.

Fuente: SINAVE/DGE/SALUD/Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de Dengue.

La presencia de genotipos variables del Dengue ha elevado la transmisibilidad ya sea en poblaciones humanas y/o en mosquitos

Fuente: cortesía Demian Ayala.

De acuerdo a una consulta en red, en la página electrónica del NCBI (National Center Biotechnology Information), realizada el 03 de Junio del 2012, se han reportado en México 219 secuencias nucleotídicas de DENV que van desde el año 1980 hasta el 2008 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/VirusVariation/Database/nphselect.cgi>, 2012). Cada una de estas secuencias corresponde a los diferentes genes que conforman el genoma del DENV. Estas secuencias provienen de diversas zonas endémicas y regiones de riesgo medio de transmisión por dengue en el país. De las 219 secuencias de DENV reportadas en México, el serotipo que se encuentra mayormente distribuido en el país es el DENV-2 con 107 secuencias, seguido de DENV-1 con 93 secuencias reportadas, disminuyendo con 12 secuencias de DENV-3 y por último el DENV-4 con 7 secuencias nucleotídicas. Solo 13 de las 219 secuencias han reportado ser causa de FD y solo 3 secuencias para FHD en México. Estas secuencias se clasifican dentro de genotipos de acuerdo a las variaciones que pueden presentar en el orden de la secuencia total del genoma del DENV (Gardella y col. 2008). En consecuencia las variaciones que presentan las secuencias han posibilitado el incremento de adaptación del virus y de genotipos como el Asiático, Americano y

DENV-1	I	Sudeste Asiático, China, Este de África
	II	Tailandia
	III	Cepas Selváticas aisladas en Malasia
	IV	Islas del oeste del Pacífico y Australia
	V	América, Oeste de África y algunas Asiáticas
DENV-2	Americano	América Latina, Caribe, India e islas del Pacífico
	Asiático 1	Malasia y Tailandia
	Asiático 2	Vietnam, China, Taiwan, Sri Lanka y Filipinas
	Americano/Asiático	Tailandia, Vietnam, América
DENV-3	Cosmopolita	Amplia distribución
	I	Indonesia, Malasia, Caribe, India e Islas del Pacífico
	II	Tailandia, Vietnam, Bangladesh
	III	Sri Lanka, África, India, Samoa
DENV-4	IV	Puerto Rico, América central, América Latina, Tahití
	I	Tailandia, Sri Lanka, Filipinas, Japón
	II	Indonesia, Malasia, Tahití, Caribe, América
	III	Tailandia
	IV	Selváticas

TABLA 2

Distribución geográfica mundial de los genotipos de DENV, modificado de Quintero y col. (2010).

Table 2. Global geographical distribution of genotypes of DENV, as amended by Quintero and col. (2010).

Asiático/Americano desde la re-aparición de 1978 en México.

CONCLUSIONES

Con todo lo anterior la re-aparición del dengue

y del dengue hemorrágico ha representado un problema importante de salud pública en México. En adición la posibilidad de infecciones consecutivas con dos o más serotipos de DENV lo que aumenta el riesgo de padecer la versión

REFERENCIAS

- Alcaraz-Estrada, S.L., Yocupicio-Monroy, M. y Del Angel, R.M. (2010). "Insights into dengue virus genome replication". *Future Virology*. 5 (5): 575-592.
- Amarilla A.A., De Almeida, F.T., Jorge, D.M., Alfonso, H.L., De Castro-Jorge, L.A., Nogueira, N.A., Figueiredo, L.T. y Aquino, V.H. (2009). "Genetic diversity of the E protein of dengue type 3 virus". *Viol J*. 6:113.
- Carrillo-Valenzo, E., Danis-Lozano, R., Velasco-Hernández, J.X., Sánchez-Burgos, G., Alpuche, C., López, I., Rosales, C., Baronti, C., de Lamballerie X., Holmes, E.C. y Ramos-Castañeda, J. (2010). "Evolution of dengue virus in Mexico is characterized by frequent lineage replacement". *Arch Virol*. 155(9): 1401-1412.
- Clyde, K., Kyle, J.L. y Harris, E. (2006). "Recent advances in deciphering viral and host determinants of dengue virus replication and pathogenesis". *J Virol*. 80(23): 11418-11431.
- Dewi, B.E., Takasaki, T., Tajima, S., Sudiro, T.M., Larasati, R.P., Corwin, A.L. y Kurane, I. (2009). "Genotypic and phenotypic characteristic of DENV-3 isolated from patients with different disease severities in Indonesia". *Dengue Bulletin*. 33: 45-58.
- Faheem, M., Raheel, U., Riaz, M.N., Kanwal, N., Javed, F., us Sahar Sadaf Zaidi, N. y Qadri, I. (2011). "A molecular evaluation of dengue virus pathogenesis and its latest vaccine strategies". *Mol Biol Rep*. 38(6): 3731-3740.
- Gardella-García, C.E., Pérez-Ramírez, G., Navarrete-Espinosa, J., Cisneros, A., Jiménez-Rojas, F., Ramírez-Palacios, L.R., Rosado-León R., Camacho-Nuez, M. y Muñoz Mde, L. (2008). "Specific genetic markers for detecting subtypes of dengue virus serotype-2 in isolates from the states of Oaxaca and Veracruz, Mexico". *BMC Microbiol*. 8:117 Pp.
- Gubler, J.D. (1998). "Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever". *Clinical Microbiology Reviews*. 3: 480-496.
- Guzmán, M.G., Halstead, S.B., Artsob, H., Buchy, P., Farrar, J., Gubler, D.J., Hunsperger, E., Kroeger, A., Margolis, H.S., Martínez, E., Nathan, M.B., Pelegrino, J.L., Simmons, C., Yoksan, S. y Peeling, R.W. (2010). "Dengue: a continuing global threat". *Nat Rev Microbiol*. 8(12 suppl s 12):7-16.
- Guzmán, M.G., Kouri, G., Valdés, L., Bravo, J., Álvarez, M., Vazquez, S., Delgado, I., Halstead, S.B. (2000). "Epidemiologic studies on Dengue in Santiago de Cuba, 1997". *Am J Epidemiol*. 152(9):793-799.
- Holmes, E.C. y Twiddy, S.S. (2003). "The origin, emergence and evolutionary genetics of dengue virus". *Infect Genet Evol*; 3(1): 19-28.
- King, C.C., Chao, D.Y., Chien, L.J., Chang, G.J., Lin, T.H., Wu, Y.C. y Huang, J.H. (2008). "Comparative analysis of full genomic sequences among different genotypes of dengue virus type "3". *Viol J*. 5:63 Pp.
- Kuhn, R.J., Zhang, W., Rossmann, M.G., Pletnev, S.V., Corver, J., Lenches, E., Jones, C.T., Mukhopadhyay, S., Chipman, P.R., Strauss, E.G., Baker, T.S. y Strauss, J.H. (2002). "Structure of dengue virus: implications for flavivirus organization, maturation, and fusion". *Cell*. 108(5): 717-725.
- Lambrechts, L., Chevillon, C., Albright, R.G., Thaisomboonsuk, B., Richardson, J.H., Jarman, R.G. y Scott, T.W. (2009). "Genetic specificity and potential for local adaptation between dengue viruses and mosquito vectors". *BMC Evol Biol*. 9: 160 Pp.
- Martina, B.E., Koraka, P. y Osterhaus, A.D. (2009). "Dengue virus pathogenesis: an integrated view". *Clin Microbiol Rev*. 4: 564-581.
- Narro-Robles, J. y Gómez-Dantés, H. (1995). "Dengue in Mexico: a priority problem of public health". *Salud Pública Mex*. 37(suppl s): 12-20.
- National Center Biotechnology Information (2012). Secuencias genómicas de dengue en México. [En línea]. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/VirusVariation/Database/nphselect.cgi>. Fecha de consulta: 03 Junio de 2012.
- Nukui, Y., Tajima, S., Kotaki, A., Ito, M., Takasaki, T., Koike, K. y Kurane, I. (2006). "Novel dengue virus type 1 from travelers to Yap State, Micronesia". *Emerg Infect Dis*. 2: 343-346.
- Pérez-Ramírez, G., Díaz-Badillo, A., Camacho-Nuez, M., Cisneros, A. y Muñoz Mde, L. (2009). "Multiple recombinants in two dengue virus, serotype-2 isolates from patients from Oaxaca, México". *BMC Microbiol*. 9: 260 Pp.
- Quintero, D., Osorio, J. y Martínez, M. (2010). "Competencia vectorial: consideraciones entomológicas y su influencia sobre la epidemiología del Dengue". *Iatreia*. 23(2): 146-156.
- Ramos, G.E. (2010). "La fiebre por dengue en México: un problema creciente de salud pública", en *Hypatia*. 33. [En línea]. Disponible en: <http://hypatia.morelos.gob.mx/>. Fecha de consulta: 26 Mayo de 2012.
- Rodenhuis-Zybert, I.A., Wilschut, J. y Smit, J.M. (2010). "Dengue virus life cycle: viral and host factors modulating infectivity". *Cell Mol Life Sci*. 67(16): 2773-2786.
- Secretaría de Salud (2012a). Boletín semanal de vigilancia epidemiológica. [En línea]. Disponible en: http://www.dgepi.salud.gob.mx/denguepano/PANORAMAS_2012/Pano_dengue_sem20_2012.pdf. Fecha de consulta: 20 Mayo de 2012.
- Secretaría de Salud (2012b). Serotipos circulantes en México. [En línea]. Disponible en: http://www.dgepi.salud.gob.mx/denguepano/PANORAMAS_2012/Pano_dengue_sem18_2012.pdf. Fecha de consulta: 30 Abril de 2012.
- Shu P.Y. y Huang JH. (2004). "Current advances in dengue diagnosis". *Clin Diagn Lab Immunol*. 11(4): 642-50.
- Smith, K.M., Nanda, K., Spears, C.J., Ribeiro, M., Vancini, R., Piper, A., Thomas, G.S., Thomas, M.E., Brown, D.T. y Hernández, R. (2011). "Structural mutants of dengue virus 2 transmembrane domains exhibit host-range phenotype". *Viol J*. 8: 289 Pp.
- Tomlinson, S.M., Malmstrom, R.D. y Watowich, S.J. (2009). "New approaches to structure-based discovery of dengue protease inhibitors". *Infect Disord Drug Targets*. 9(3): 327-343.
- Vasilakis, N., Cardosa, J., Hanley, K.A., Holmes, E.C. y Weaver, S.C. (2011). "Fever from the forest: prospects for the continued emergence of sylvatic dengue virus and its impact on public health". *Nat Rev Microbiol*. 9(7): 532-541.
- Welsch, S., Miller, S., Romero-Brey, I., Merz, A., Bleck, C.K., Walther, P., Fuller, S.D., Antony, C., Krijnse-Locker, J. y Bartenschlager, R. (2009). "Composition and three-dimensional architecture of the dengue virus replication and assembly sites". *Cell Host Microbe*. 5: 365-375.
- Whitehead, S.S., Blaney, J.E., Durbin, A.P. y Murphy, B.R. (2007). "Prospects for dengue virus vaccine". *Nat Rev Microbiol*. 5(4): 518-528.

hemorrágica de la enfermedad. El DENV-2 se encuentra más ampliamente distribuido en el territorio mexicano y se asocia generalmente con la severidad de FHD. Por consiguiente el estudio de los diferentes serotipos del virus permite entender los patrones epidémicos de distribu-

ción. Además, demostrar la presencia de cepas hemorrágicas responsables de los casos más graves de la enfermedad. La presencia de genotipos variables ha elevado la transmisibilidad ya sea en poblaciones humanas y/o en mosquitos (Carrillo-Valenzo y col. 2010). Por lo tanto una

vigilancia epidemiológica adecuada debe incluir el monitoreo de genotipos circulantes que permita predecir y prevenir la expansión de brotes de enfermedad severa. ||