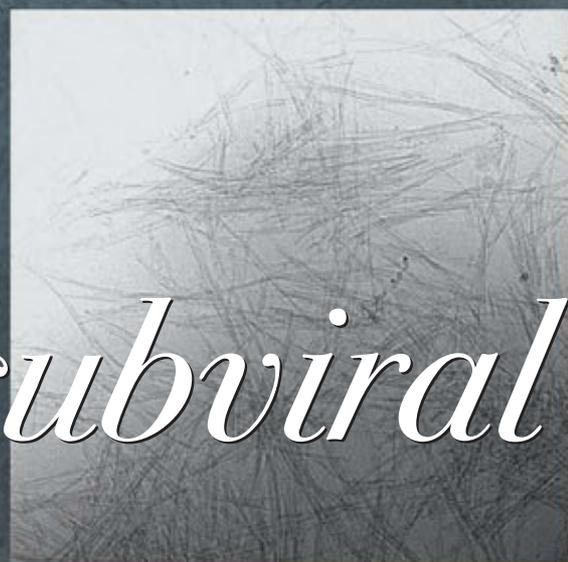
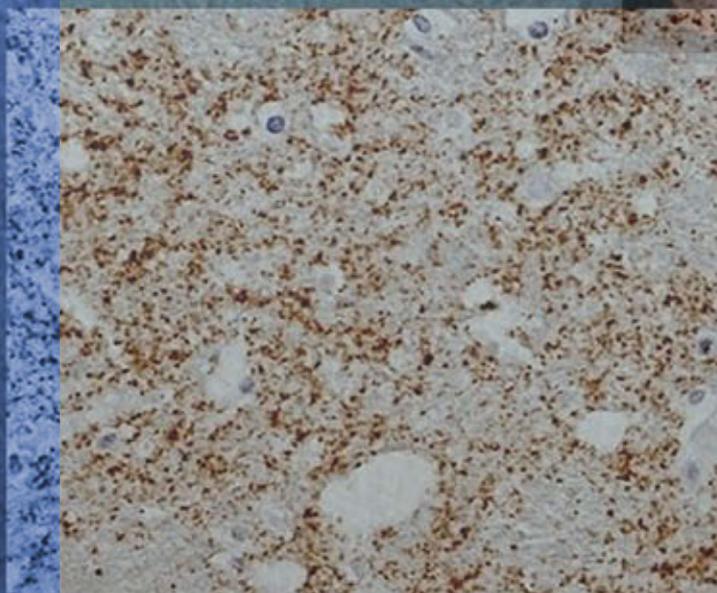
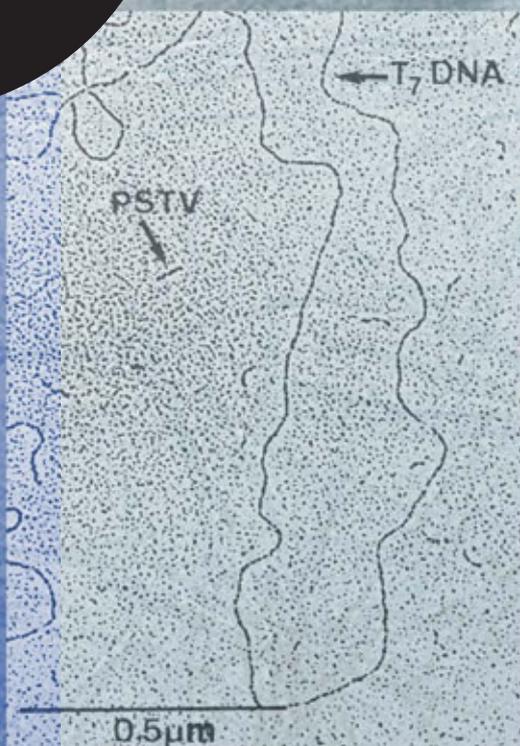




VIROLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Española de Virología

Volumen 14
Número 3/2011



El mundo subviral



VIROLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Española de Virología
Volumen 14 - Número 3/2011

Sumario

▶ PRESENTACIÓN POR EL PRESIDENTE DE LA SEV ➡

▶ NOTICIAS DE ACTUALIDAD

NOTICIAS COMENTADAS 4 ➡

■ Declaración mundial de erradicación de la primera enfermedad vírica animal en 2011: la peste bovina...4
Por RAFAEL NÁJERA MORRONDO

■ Erradicación mundial de la peste bovina: Un éxito de la cooperación internacional... y de las vacunas...5
Por JOAN PUJOLS Y ROSA ROSELL

■ Pospuesta la destrucción del virus de la viruela 6
Por MARÍA DEL MAR LORENZO Y RAFAEL BLASCO

■ La pandemia gripal: y ahora, ¿qué? 7
Por JUAN ORTÍN

■ Virófagos: un escalón más en la complejidad evolutiva 8
Por JOSÉ ANTONIO LÓPEZ GUERRERO

■ Uso e interpretación de los marcadores de infección por virus de la hepatitis B 9
Por JUAN GARCÍA COSTA Y JOSÉ MANUEL ECHEVARRÍA

■ *Treinta años no es nada?* Próximos retos y oportunidades para la investigación en VIH/SIDA 11
Por ÁLVARO ARJONA

■ Virus Bagaza en perdices y faisanes 12
Por RAFAEL NÁJERA MORRONDO

■ TWiV.Virología en Internet 13
Por JUAN JOSÉ LÓPEZ-MOYA

TESIS DOCTORALES 14 ➡

CONGRESOS Y REUNIONES CIENTÍFICAS 19 ➡

■ 20ª Reunión del European Network for Diagnostics of "Imported" Viral Diseases (ENIVD) 19
Por JUAN GARCÍA COSTA, ANTONIO TENORIO Y LETICIA FRANCO

■ 4th Conference of the International Working Group on Legume and Vegetable Viruses (IWGLV) 20
Por JESÚS NAVAS-CASTILLO, ENRIQUE MORIONES Y JAVIER ROMERO

■ XI Congreso Nacional de Virología Granada 2011 21
Por ALFREDO BERZAL HERRANZ

■ 6º Simposio internacional en enfermedades porcinas emergentes y reemergentes 22
Por ELISABET RODRÍGUEZ GONZÁLEZ

■ 36th Annual International Herpesvirus Workshop 23
Por JOSÉ ANTONIO LÓPEZ GUERRERO

■ Anuncio 9º Congreso de la Sociedad Europea de Virología Veterinaria (ESVV) y 15º Congreso

de la Sociedad Europea de Virología Clínica (ESCV) 24
Por ESPERANZA GÓMEZ-LUCÍA Y JAVIER BUESA GÓMEZ

CURSOS Y JORNADAS EN VIROLOGÍA 25 ➡

■ II Jornadas Monográficas de la Sociedad Española de Virología 25
Por MARÍA ÁNGELES MUÑOZ

■ X Jornadas sobre prevención y tratamiento de la infección por VIH en recién nacidos y niños y I Curso de la Cohorte Nacional Pediátrica, coRISpe 26
Por MARÍA ÁNGELES MUÑOZ

■ Éxito de la primera edición del Máster en Virología... 27
Por ESPERANZA GÓMEZ-LUCÍA

▶ HISTORIA DE LA VIROLOGÍA ➡

■ Hepatitis B: un apasionante camino de investigación 28
Por JOSÉ MANUEL ECHEVARRÍA

NOTICIAS 38
Por RAFAEL NÁJERA MORRONDO

▶ ARTÍCULOS DE REVISIÓN ➡

■ Descendiendo por la escala biológica hacia la frontera y el origen de la vida: los viroides 39
Por RICARDO FLORES PEDAUYÉ

■ Priones, más de 200 años de historia 48
Por NATALIA FERNÁNDEZ-BORGES Y JOAQUÍN CASTILLA

▶ VIROLOGÍA Y SOCIEDAD ➡

■ MÁS ALLÁ DE LA VIROLOGÍA: Democracia y vacunas 55
Por ROSARIO SABARIEGOS Y ANTONIO MAS

■ FILOSOFÍA Y CIENCIA: Virus de RNA y mimesis 57
Por ROSA DÍAZ-TOLEDANO E ISABEL CACHO

■ MÁS VALE UNA IMAGEN: La Niña de la Pata de Palo 60
Por JESÚS NAVAS-CASTILLO Y ELVIRA FIALLO-OLIVÉ

■ LA VIDA Y LAS PALABRAS: La vacuna, Balmis, una oda 61
Por CARLOS BRIONES

▶ COMENTARIOS DE ARTÍCULOS ➡

■ La inmunidad antiviral mediada por silenciamiento génico en *A. thaliana* requiere la amplificación de pequeños RNAs virales interferentes de 21 nt y la actividad de las argonautas 1 y 2 63
Por JUAN-ANTONIO DÍAZ PENDÓN

S umario

- Inducción de síntomas y actividad de pequeños RNAs virales: nuevas evidencias sobre el papel del silenciamiento inducido por virus en la patogénesis viral en plantas 64
Por CÉSAR LLAVE
- Dinámica de la multiplicidad de infección celular en virus 64
Por JUAN JOSÉ LÓPEZ-MOYA
- Potencial antiviral del ácido valproico frente a virus con envoltura 65
Por MIGUEL A. MARTÍN-ACEBES
- XMRV: de posible patógeno humano a inesperado contaminante de laboratorio 66
Por LUIS MENÉNDEZ-ARIAS

- Un paso importante, pero no definitivo, en la lucha frente al virus de la hepatitis C 67
Por PABLO GASTAMINZA

▶▶ LIBROS RECOMENDADOS



- *Vaccination: a History. Encephalitis Lethargica. During and After the Epidemic* 68
Por RAFAEL NÁJERA MORRONDO

▶▶ CRÉDITOS





Esteban Domingo
Presidente de la SEV

© Servicio de Fotografía, CBMSO



Presentación

Por el Presidente de la SEV

La publicación del tercer número de la revista de la SEV en su etapa electrónica (contando un primer número ordinario y un número monográfico dedicado a Historia de la Virología) es una buena noticia por lo que representa de proceso de consolidación de la revista en su nuevo formato. La continuidad suele dar resultados positivos. Precisamente uno de los problemas de la ciencia española, sobre el que he insistido las pocas veces en que he tenido la oportunidad, es la dificultad de forjar una tradición de grandes objetivos con trabajo continuado, en el que se vayan engarzando nuevos desarrollos teóricos y procedimientos experimentales. Como ejemplos, en el Reino Unido, Cambridge evoca generaciones de ilustres expertos en química y biología estructural, y Glasgow una excelente escuela de Virología sostenida en el tiempo. En España las estrategias del investigador deben a menudo dirigirse a sobrevivir más que a planificar a largo plazo, en detrimento de la continuidad.

Estas reflexiones vienen a cuento de que, a un nivel mucho más modesto y cotidiano, desde que fui elegido Presidente de la SEV, me inquietó la posibilidad de iniciar sin terminar, de imaginar sin realizar y de planificar sin concretar. Este temor se ha desvanecido gracias al trabajo de mis colegas de Junta Directiva de nuestra Sociedad y también a la colaboración de otros virólogos. Su actividad se ha reflejado en la organización de Congresos, Jornadas y un excelente Máster de Virología que, afortunadamente, están teniendo continuidad en el tiempo. Si a ello añadimos las interesantes y prolíficas iniciativas de nuestro Grupo de Historia de la Virología, que coordina Rafael Nájera, y la reciente creación del Grupo de Hepatitis Víricas que coordinará Antonio Mas, el sentimiento de realizaciones concretas en la SEV se va afianzando.

A este sentimiento también contribuye la revista que hoy emite su número 3, preparado con todo cuidado por la Editora Jefa Ana Doménech y su equipo editorial, con excelentes contribuciones de varios autores y la importantísima colaboración de Editorial Hélice. En este número el lector encontrará gran variedad de noticias y artículos de interés y actualidad. No voy a destacar ninguno en concreto, pero resulta evidente que en su contenido se reflejan aspectos novedosos de investigaciones sobre distintos niveles de organización biológica, desde priones a elementos subvirales y a los virus más complejos e impactantes desde el punto de vista sanitario y económico. Dudo que pueda haber algún lector que no encuentre varios artículos que le interesen. Se trata de una atractiva combinación de ciencia actual e historia de nuestra ciencia, idónea para informar y formar.

Si se me permite un punto de crítica (y autocrítica) la revista tiene una carencia. Ni uno de nuestros lectores, virólogos o no, profesionales o estudiantes, ha escrito ninguna carta dirigida al Presidente de la SEV, relativa

a cualquier asunto de actualidad, a pesar de haber anunciado de modo explícito la sección de “Cartas al Presidente” en el primer número de la revista. ¿A qué puede deberse? ¿Falta de tiempo? ¿Falta de interés? ¿Falta de problemas de la virología y de la ciencia en España? Imposible que sea lo último. Me temo que la falta de cartas refleje un pesimismo cada vez más enraizado entre nuestros investigadores que aceptan que la ciencia española tiene un futuro sombrío y que, hagamos lo que hagamos, escribamos lo que escribamos al Presidente de la SEV, resulta imposible revertir la tendencia hacia un creciente deterioro.

Algunos de nuestros centros de investigación afrontan un futuro incierto y nos consta que laboratorios de colegas virólogos están al borde del desmantelamiento debido a la falta de fondos. Dada la urgencia con la que nuestro país necesita a la Ciencia, los recortes presupuestarios avisan de que España es actualmente un país sin rumbo. España recorta ciencia, sanidad, educación y cultura, pero hay graves descompensaciones en los presupuestos para los distintos Ministerios como lo prueba la estadística de 2010 publicada por Alicia Rivera en *El País* del 2 de abril de este año 2011. Aunque los trasvases presupuestarios entre Ministerios no son excepcionales, el balance para la ciencia es negativo. En efecto, resulta que fondos oficialmente destinados a Ciencia e Innovación en realidad pasan, por ejemplo, al Ministerio de Defensa y no para investigación básica. Si a ello añadimos que tan solo el 76% del presupuesto disponible para Ciencia en 2010 fue realmente ejecutado (véase el mismo artículo de *El País*), van quedando claros los orígenes de la situación que vivimos actualmente (véase también el artículo de Miguel González en *El País* del 21 de agosto de este año). No queda claro que se esté dando una verdadera rectificación, al menos según las medidas de ajuste descritas en el artículo de Manuel V. Gómez, publicado en *El País* del 25 de septiembre de 2011. Aterra que España haya comprado aviones de combate (o participado en su construcción) a sabiendas de que el coste de cada uno de ellos (véanse cifras en el artículo de Miguel González) permitiría mantener activas varias Universidades durante décadas o solventar graves problemas educativos. Tenemos graves deficiencias en formación de nuestros jóvenes y una de las tasas de fracaso escolar más altas de la Unión Europea (UE), solamente subsanable con una mejor formación de nuestros profesores y un aumento de la relación entre el número de profesores y alumnos en las clases.

Por si lo que acabo de decir no fuera suficiente para estimular un debate en nuestra revista, pasemos a la Ciencia, de la que nuestra Virología forma parte. Los países que tienen un sólido sistema de ciencia y tecnología no viven la actual crisis del mismo modo que nosotros. Debe quedar claro que me refiero a ciencia básica, de la cual a veces se derivan aplicaciones prácticas originales y realmente rentables; no me refiero a la ciencia que busca una aplicación práctica de lo que han inventado otros. Vivimos una crisis global pero sus efectos no son homogéneos para distintos países. Pongo a los países escandinavos como ejemplo, ya que casualmente he tenido ocasión de tener intercambio con científicos de allí durante estos últimos años: ¿Por qué España no invierte decididamente en ciencia básica para convertirnos en un país económicamente solvente? Mi respuesta: Porque inversiones serias en ciencia básica darían sus frutos a nivel económico al cabo de 20 años o más de ser implementadas, y los políticos tienen como objetivo principal ganar las próximas elecciones que suelen ser al cabo de

cuatro años o menos. ¿Todavía no os entran ganas de debatir en la revista de la SEV? Pues sigo un parrafito más, con el ánimo de que los futuros números de esta revista aúnen calidad científica con pulsaciones de debate. Voy a sugerir señales de que las cosas pueden cambiar a mejor.

Hay dos síntomas que abren un resquicio a la esperanza. Cada vez son más las publicaciones y foros sociales que denuncian la inadecuación de nuestros presupuestos y reconocen la necesidad de apoyar el desarrollo de España mediante la investigación científica. En el libro *Reacciona*, escrito por José Luis Sampedro y otros autores (Santillana Ediciones Generales, S.L., 2011, con prólogo de Stéphane Hessel, autor de *Indignez vous*, Indigène Editions, 2011) se hacen varias referencias críticas al nivel actual de gastos militares y a la necesidad de la investigación básica como cimiento del futuro de un país. Lo mismo se recoge en un número cada vez mayor de artículos periodísticos, como, por ejemplo, en uno de debate sobre el futuro de la Universidad escrito por Josep M. Vilalta y publicado en *La Vanguardia* del 16 de septiembre de este año.

El segundo síntoma de esperanza es corolario del anterior y se basa en que los argumentos dados anteriormente van penetrando en la opinión pública. Según una encuesta publicada por José Pablo Ferrándiz en *El País* del 21 de agosto de este año, los españoles han manifestado que el colectivo que les inspira más confianza son los científicos (¡nosotros!), seguidos de los médicos. El estamento que les merece el menor nivel de confianza son los políticos, seguidos de partidos políticos, bancos, el actual Gobierno del Estado y los obispos. Es decir, parece que la actual crisis (que, obviamente, no se nos oculta que tiene muchos componentes adicionales a los esbozados aquí) está propiciando un cambio de opinión del que los virólogos no nos podemos sentir ajenos. Practicamos una disciplina que tiene un notable impacto social y, paradójicamente, en España la Virología no es reconocida ni como área de conocimiento a nivel académico ni como especialidad a nivel sanitario. Ello se debe en buena medida al estilo de nuestra política científica: los intereses de los grupos de presión prevalecen sobre las necesidades reales de España. Como tantos otros aspectos de la ciencia y de la educación, también la falta de reconocimiento de la virología nos distingue negativamente de los otros países de la UE.

Desde aquí pido a los virólogos debate, ideas y propuestas. Debemos contribuir con el resto de la opinión pública a que los políticos no acepten presiones por parte de poderes fácticos y que entren en una dinámica de rectificación. Ello les permitiría escalar posiciones entre bancos, obispos, etc. para ir acercándose a los grupos merecedores de la confianza de los españoles. Como diría Enrique Tierno Galván, los políticos deberían guiarse por ideales y no por intereses. España no puede permitirse recortes en las subvenciones públicas a la ciencia, sanidad, educación y cultura, porque de estas cuatro actividades depende nuestro futuro. Espero comentarios.

Esteban Domingo
edomingo@cbm.uam.es
Presidente de la SEV



COORDINADORES

Fernando Rodríguez. Fernando.Rodriguez@cresa.uab.cat
Ana Doménech. domenech@vet.ucm.es

NOTICIAS COMENTADAS



Declaración mundial de erradicación de la primera enfermedad vírica animal en 2011: la peste bovina

Rafael Nájera Morrondo
rafael.najera@isciii.es

**Mota y Qaranyo, ¿por qué no están arando?
... he venido hasta aquí sin ver un buey...***

La Conferencia Anual de la FAO celebró una Sesión Especial en Roma el pasado 28 de junio con asistencia de los ministros de Agricultura de los países miembros, para adoptar oficialmente la declaración FAO-OIE de la erradicación global de la peste bovina. La alocución de dedicatoria fue pronunciada por el Prof. Peter C. Doherty, de Melbourne, Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1996.

Se centró en dar la enhorabuena a los técnicos y a los políticos, a los administradores y a los líderes de los distintos Estados Miembros, a los veterinarios y al personal de laboratorio, a los medios de comunicación, a los agricultores y a los pastores, ya que entre todos se ha conseguido eliminar esta terrible peste.

Se refirió a que el concepto de “un mundo”, formado por la medicina veterinaria y humana, especialmente donde es más claro y relevante es en el área de las enfermedades microbianas: Ébola, rabia, SARS, Nipah, etc., que se transmiten al hombre a través de un amplificador animal. Erradicada la peste bovina, hizo votos por la pronta erradicación de su hermano, el sarampión, al que los movimientos antivacunación, retrasan que se elimine.

Finalmente, se refirió al camino esperanzador que queda por delante al aplicar las modernas tecnologías al conocimiento de estas enfermedades que todavía se resisten, como la gripe o el VIH/SIDA, pero que, con la moderna tecnología molecular y el concepto unitario de “un mundo”, venceremos en un futuro cercano.



Algunos signos clínicos de peste bovina en una vaca infectada por el morbilivirus: aspecto abatido, lagrimeo mucopurulento intenso y salivación abundante. Otros síntomas son fiebre alta, congestión de las mucosas oral, nasal, ocular y genital, dolores gastrointestinales, diarrea y debilidad, previos a la muerte del animal. Fuente: CDC/ Brian W.J. Mahy, BSc, MA, PhD, ScD, DSc.

Conexiones Telemáticas

- Morens, D. M. *et ál.* (2011). «Global Rinderpest eradication: lessons learned and why humans should celebrate too». *J. Inf. Dis.* **204**: 502-505.

Rafael Nájera Morrondo, fundador y director del Instituto de Salud Carlos III, Jefe de Servicio de Virología, impulsó el Grupo de Virología dentro de la Sociedad Española de Microbiología; fue promotor y primer presidente de la SEV y, más recientemente, de la Sociedad Española Interdisciplinaria del SIDA (SESIDA). Es Profesor Emérito de la Escuela Nacional de Sanidad en el Instituto Carlos III, y Presidente del Grupo de Historia de la Virología de la SEV.



Erradicación mundial de la peste bovina: Un éxito de la cooperación internacional... y de las vacunas

Joan Pujols

joan.pujols@cresa.uab.cat

Rosa Rosell

rosa.rosell@cresa.uab.cat

Parece increíble que en pleno siglo XXI esta sea, únicamente, la segunda vez en la que se puede anunciar la erradicación global de una enfermedad. Si bien hace décadas le correspondió a la viruela, ahora le ha llegado el turno a una enfermedad que exclusivamente afecta a los animales: la peste bovina.

El programa mundial para la erradicación de la peste bovina, iniciado en 1994 y coordinado por la FAO en colaboración con la OIE (Organización Mundial de Sanidad Animal) y la ONU, ha sido la herramienta organizativa que ha logrado encauzar los esfuerzos realizados por los distintos países para lograr con éxito su control y erradicación. Para Bernat Vallat, Director General de la OIE, se trata del mayor éxito conseguido no solo de la ciencia, sino de la cooperación entre las organizaciones internacionales. Aún más, puntualiza, el control progresivo de la peste bovina es un éxito sin parangón que ha de atribuirse a los servicios veterinarios de los países afectados que, en muchas ocasiones, han tenido que trabajar con gran escasez de recursos.

La erradicación de la peste bovina es una noticia doblemente esperada por ser un enemigo histórico en Sanidad Animal. A sus primeras descripciones en tiempo de los romanos, le siguieron continuas epidemias a lo largo de la historia, capaces de diezmar hasta el 90% del ganado vacuno. Tanto es así, que sus graves efectos condujeron a la creación de las primeras Facultades de Veterinaria en Europa. En 1889 apareció en África a través de la importación de animales procedentes de la India, causando la desaparición de entre el 80%-90% del ganado bovino y las consecuentes hambrunas en una zona ya de por sí muy castigada por otras muchas enfermedades. El salto de la enfermedad desde el continente africano a Brasil (como consecuencia de la importación de un cebú infectado), junto con el recuerdo de las continuas epidemias desatadas por esta enfermedad, disparan definitiva e irreversiblemente el inicio de la cooperación internacional para luchar contra las enfermedades animales, desembocando en la creación de la OIE en 1924.

El descubrimiento en 1957 de una vacuna eficaz frente al *Morbillivirus* causante de la peste bovina (de la misma familia que el virus del sarampión o que el virus del moquillo canino), basada en la utilización de una cepa viral viva atenuada, permitió iniciar el proceso de erradicación de la enfermedad. En un primer esfuerzo internacional realizado durante los años 60 y 70, y apoyada en una campaña de vacunación masiva, la peste bovina pudo ser controlada en Asia y África. Sin embargo, la persistencia del virus en poblaciones aisladas, no solo de bóvidos, sino en otras especies animales tales como ovejas, cabras y cerdos que podían actuar como reservorios naturales del virus, facilitó de nuevo la aparición de la enfermedad en África, volviéndose a difundir por Asia en los años 80. Desde entonces, los nuevos y mejorados programas globales de vacunación y vigilancia han permitido la erradicación definitiva de la enfermedad.

Actualmente el riesgo de reemergencia quedaría reducido al riesgo latente de posibles accidentes o roturas de la seguridad de los laboratorios de investigación y producción de vacunas que aún albergasen el virus, abriendo un nuevo debate al estilo del que todavía hoy existe sobre la conveniencia o no de mantener los stocks del virus de la viruela (véase noticia posterior). Pero esta es otra historia.

Joan Pujols es investigador del IRTA adscrito al CReSA, especialista en el campo de la transmisión de enfermedades de animales de producción y en el establecimiento de modelos infecciosos *in vivo* e *in vitro*. **Rosa Rosell** pertenece al Departament d'Agricultura Ramaderia i Pesca de la Generalitat de Catalunya y está adscrita al CReSA como Responsable del diagnóstico virológico de enfermedades de declaración obligatoria de Catalunya, incluyendo el diagnóstico de peste porcina clásica, enfermedad vesicular porcina, enfermedad de Aujeszky y lengua azul.

Conexiones
Telemáticas

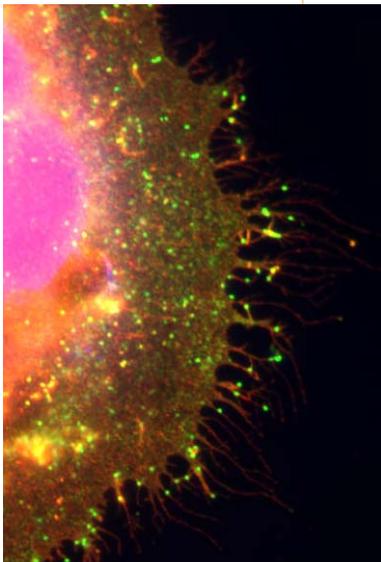




Pospuesta la destrucción del virus de la viruela

María M. Lorenzo
gilsanz@inia.es

Rafael Blasco
blasco@inia.es



Inmunofluorescencia de una célula infectada por el virus *vaccinia* (Cortesía del autor).

La asamblea anual de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha decidido, el pasado 24 de mayo, posponer hasta 2014 la decisión de fijar la fecha para destruir los *stocks* existentes del virus de la viruela, mantenidos en Estados Unidos y Rusia. Desde la erradicación de la viruela, la OMS ya ha pospuesto en varias ocasiones la decisión de eliminar el virus, permitiendo el mantenimiento temporal de los *stocks* virales para objetivos de investigación definidos. A pesar del aparente consenso de que el virus debe ser destruido, no parece haber acuerdo en concretar una fecha para llevarlo a cabo.

La viruela, una de las enfermedades más devastadoras de la historia, fue causante durante siglos de incontables epidemias, con una mortalidad en ocasiones de hasta el 30%, dejando además a muchos supervivientes con las típicas marcas en la cara de por vida. Irónicamente, y por fortuna, esta enfermedad está empezando a ser una gran desconocida en el ámbito clínico, ya que tiene el honor de haber sido la primera enfermedad erradicada deliberadamente por el hombre. La campaña de erradicación, auspiciada por la OMS y apoyada en la práctica de la vacunación, acabó con los casos naturales de viruela en 1977.

La suspensión de la vacunación desde los años 80 conlleva un aumento paulatino del riesgo asociado a una eventual reaparición del virus, por ejemplo, por escape de un repositorio oficial. Significativamente, el último caso de viruela humana fue consecuencia de un escape de virus de un laboratorio. Ocurrió en Gran Bretaña en 1978, cuando una fotógrafa de la Universidad de Birmingham, que trabajaba en la planta superior a un laboratorio en el que se manejaba el virus de la viruela, se vio expuesta al virus a través del sistema de ventilación del edificio.

Un aspecto crítico del éxito de la erradicación de una enfermedad a largo plazo es la ausencia de reservorios del virus en la naturaleza. Así, tras la erradicación de la viruela, hubo un periodo de supervisión para detectar cualquier reemergencia del virus. Una vez comprobada la inexistencia de reservorios naturales, parecía lógico proceder a la destrucción de los *stocks* de viruela para eliminar el riesgo de reintroducir la enfermedad por escape. Ya en 1986, la OMS recomendó la destrucción del virus, y más tarde fijó 1993 como el año para consumar la destrucción, una decisión que ha sido retrasada posteriormente en varias ocasiones.

Ahora, un equipo de expertos de salud pública designados por la OMS ha concluido que la única razón que justifica el mantenimiento del virus es la de cumplir con requisitos para aprobar nuevas vacunas o fármacos antivirales. El problema de fijar la fecha para la destrucción es que existen dos posturas enfrentadas entre los expertos. Por un lado, los que piensan que, dada la amenaza que supone la existencia de este virus, aun en condiciones de confinamiento en alta seguridad, las muestras almacenadas en EE.UU. y Rusia deberían ser destruidas definitivamente. Por otro, están los que argumentan que es esencial mantener el virus viable por si en algún momento en el futuro fuera necesario llevar a cabo ensayos ante una posible amenaza biológica. Además, disponer del virus infeccioso puede ser útil para desarrollar y ensayar nuevas vacunas, fármacos antivirales, pruebas diagnósticas o para investigar los mecanismos involucrados en la extraordinaria patogenicidad de este virus.

Finalmente, cabe preguntarse si la destrucción de los *stocks* oficiales es la solución definitiva al problema de la reemergencia. De hecho, la principal preocupación entre muchos expertos y gobiernos es que el virus reaparezca como arma biológica procedente de *stocks* secretos, sintetizado en un laboratorio o por evolución de otros virus estrechamente relacionados con la viruela.

En cualquier caso, y en tanto no se ejecute la condena a muerte del virus, sería conveniente impulsar la investigación con el fin de desarrollar suficientes herramientas por si la humanidad se ve en la necesidad de derrotar al virus de nuevo.

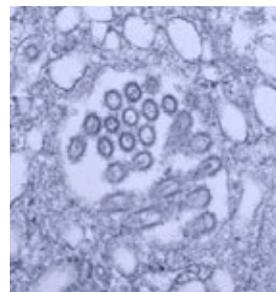
María M. Lorenzo y Rafael Blasco pertenecen al Grupo de *Poxvirus* del Departamento de Biotecnología del INIA. Este grupo se centra en el estudio de distintos aspectos de la biología del virus vacunal (*vaccinia*), virus prototipo de la familia *Poxviridae* al que pertenece el virus de la viruela.



La pandemia gripal: y ahora, ¿qué?

Juan Ortín Montón
jortin@cnb.csic.es

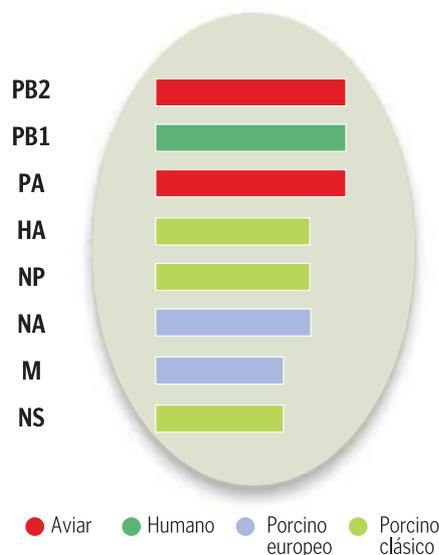
Durante febrero de 2009 se detectó en Veracruz (México) un brote de infecciones respiratorias que se extendió rápidamente por todo el país. Usando muestras de pacientes de México y California, el agente causal de dichas infecciones fue identificado el 23 de abril como un nuevo virus gripal, tanto por el cdc (Atlanta, EE.UU.) como por las autoridades sanitarias del Canadá. La infección se expandió en cuestión de días a diversos países a través de portadores procedentes de México, y se registró una transmisión sostenida en todos los continentes, por lo que la oms declaró el nivel 6 de alerta pandémica el 11 de junio de 2009. Desde entonces, se han registrado millones de casos, con un pico de infecciones en noviembre en el hemisferio norte. Lamentablemente, el pico de la pandemia se solapó con la primera disponibilidad de la vacuna específica. Por esta razón y por los temores a una vacuna nueva que contenía adyuvantes, la proporción de población que se pudo vacunar fue muy limitada. La mayor parte de las infecciones tuvieron patología leve, pero se detectó un número considerable de infecciones graves, en comparación con gripes estacionales anteriores, de pacientes que requirieron hospitalización en UCI, y fallecimientos, muchos de ellos en adultos jóvenes y algunos en personas sin patologías previas conocidas. Queda por determinar si los casos graves fueron consecuencia de infección por una pequeña fracción de la población viral con alta patogenicidad, a la influencia de factores dependientes del huésped o una combinación de ambas circunstancias.



Viriones del virus de la gripe H1N1 en una muestra de tejido, vistos al microscopio electrónico de transmisión. Fuente: CDC/ C. Goldsmith y D. Rollin.

En el invierno 2010-2011 ha tenido lugar la primera temporada gripal posterior a la pandemia y ya podemos evaluar la evolución del virus y de la infección. En esta ocasión, la vacuna estacional estándar incluyó la cepa pandémica, además de las cepas H3N2 y un virus tipo B, por lo que la población diana de vacunación pudo ser protegida. Sin embargo, el número de individuos susceptibles fue suficiente para registrar una epidemia anual típica, con gran preponderancia de la cepa pandémica H1N1. Además, se registró de nuevo un considerable número de pacientes con patología grave que necesitaron ingreso en UCI, aunque el número de fallecimientos fue más limitado que en la fase pandémica.

Nuevo virus pandémico H1N1



Composición génica de los nuevos virus pandémicos. Las barras de colores indican el virus original del que se derivaron cada uno de los genes del virus.

El análisis de los virus aislados desde el inicio de la pandemia ha mostrado una acumulación de mutaciones en los genes implicados en la replicación, polimerasa y nucleoproteína (NP), datos compatibles con su adaptación al huésped humano. Además, se han registrado bastantes sustituciones de aminoácido en la hemaglutinina (HA), sin que de momento se haya identificado un cambio antigénico biológicamente relevante, lo que es compatible con que una mayoría de infecciones se produjeran en población sin contacto previo (*naïve*). Además, se han detectado mutaciones en el gen de la neuraminidasa (NA) que inducen resistencia a oseltamivir, aunque las cepas mutantes no se han impuesto entre los virus circulantes. Es esperable que en las próximas epidemias se produzca una rápida evolución antigénica que requiera una renovación de la vacuna actual.

El análisis de los virus aislados desde el inicio de la pandemia ha mostrado una acumulación de mutaciones en los genes implicados en la replicación, polimerasa y nucleoproteína (NP), datos compatibles con su adaptación al huésped humano. Además, se han registrado bastantes sustituciones de aminoácido en la hemaglutinina (HA), sin que de momento se haya identificado un cambio antigénico biológicamente relevante, lo que es compatible con que una mayoría de infecciones se produjeran en población sin contacto previo (*naïve*). Además, se han detectado mutaciones en el gen de la neuraminidasa (NA) que inducen resistencia a oseltamivir, aunque las cepas mutantes no se han impuesto entre los virus circulantes. Es esperable que en las próximas epidemias se produzca una rápida evolución antigénica que requiera una renovación de la vacuna actual.

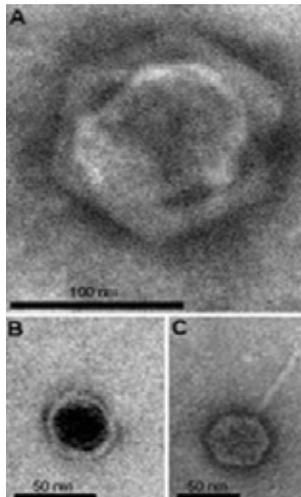
Juan Ortín Montón es Profesor de Investigación del CSIC en el Centro Nacional de Biotecnología (CNB). Su grupo investiga los procesos de transcripción y replicación del virus de la gripe.



Virófagos: un escalón más en la complejidad evolutiva

José Antonio López Guerrero

jal@cbm.uam.es



Virus del Lago Orgánico (OLV). Virófago (abajo e izquierda) y su "víctima" (imagen superior). Más información, referencias 1 y 5. Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: ["'Virus-eater' discovered in Antarctic lake". Virginia Gewin. *Nature News*. Nature Publishing Group. Mar 28. 2011].

En la escuela –por lo menos en la de antes– nos enseñaban que la máxima resolución que podía alcanzar un microscopio estaba limitada por la longitud de onda de la fuente con la que se iluminaba. Por ello, un microscopio óptico convencional difícilmente llegaba más allá de los 200 nm. Sin embargo, el desarrollo de lentes de inmersión sólida nanoescalada, microscopía de fluorescencia molecular o –tal y como refleja un reciente artículo aparecido en *Nature Communication*– un nuevo nanoscopio que utiliza microesferas ópticamente transparentes [4], han sido capaces de reducir el poder de resolución hasta los 50 nm; escala suficiente para el estudio de la mayoría de las familias virales.

Algo muy distinto ocurre con los denominados virus gigantes –*Giant Viruses*– tales como los del género *Mimivirus* u otros virus grandes relacionados. Poseen las cápsidas y genomas más grandes y complejos conocidos, comparados con otras familias. Están a “un hervor” de la autonomía biológica y su tamaño –podría acercarse a la micra en su conjunto– les permiten ser observados por microscopios ópticos convencionales. Estos virus gigantes, o *Giruses*, fueron descubiertos hace dos décadas como parásitos de amebas y se enmarcan dentro de los denominados Virus ADN Grandes Nucleocitoplásmicos (NCLDV, *Nucleocytoplasmic Large DNA Viruses*) donde se incluyen otros agentes como el infeccioso de zooplancton [2] denominado *Virus Cafeteria roenbergensis* (CRV) o los atacantes de algas de la familia *Phycodnaviridae*.

Una característica recientemente descubierta que comparten los tres miembros de los NCLDV mencionados es su capacidad para, sorprendentemente, ser dianas de otros virus, esto es, virus atacantes de virus o virófagos. El primero de ellos fue descubierto en París, en una torre de refrigeración por agua en 2008 por el mismo equipo que describió por primera vez a los mimivirus [3]. Desde entonces, otros virófagos están siendo analizados. Un virófago caracterizado recientemente es el marino *Mavirus*, que tendría como diana al ya mencionado CRV. Según se publica en la revista *Science* [2], el genoma de este virus es similar al de ciertos transposones eucarióticos. Además, los organismos infectados se volverían “inmunes” ante la infección por virus similares.

El último de los virófagos acaba de ser descrito en la revista *PNAS* [5], con comentario editorial de Virginia Gewin en *Nature* [1], de donde procede la foto al margen. El nuevo parásito de parásitos fue aislado y caracterizado mientras se analizaba la presencia de entidades biológicas en el inhóspito Lago Orgánico del Este Antártico –de ahí el nombre de virófago del Lago Orgánico (OLV)–. El OLV es capaz de bloquear el ciclo de los ficodnavirus, protegiendo a las algas, dianas de estos virus gigantes. Los estudios sugieren, además, que la presencia de estas formas orgánicas puede ser más frecuente de lo que se pensaba.

Finalmente, y según comenta el coordinador del *PNAS* sobre OLV, Ricardo Cavicchioli, los virófagos, tal y como se pensó con los bacteriófagos en lo que atañe a la salud humana, podrían colaborar con la supervivencia de algunas especies de zooplancton o algas tan interesantes como las que se encuentran en estos salvajes lagos antárticos.

Conexiones Telemáticas

[1] Gewin, V. (2011). «'Virus-eater' discovered in Antarctic lake». *Nature News*. doi:10.1038/news.2011.188.

[2] Fischer, M. G. y Suttle, C.A. (2011). «A virophage at the origin of large DNA transposons». *Science* **332**: 231-234.

[3] La Scola, B. et ál. (2008). «The virophage as a unique parasite of the giant mimivirus». *Nature* **455**: 100-104.

[4] Wang, Z. et ál. (2011). «Optical virtual imaging at 50 nm lateral resolution with a white-light nanoscope». *Nat. Commun.* **2**: 218.

[5] Yau, S. et ál. (2011). «Virophage control of antarctic algal host-virus dynamics». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **108**: 6163-6168.

José Antonio López Guerrero es Profesor titular de Microbiología (Departamento de Biología Molecular) en la Universidad Autónoma de Madrid; investigador y director de un pequeño grupo sobre neurovirología; Director de Cultura Científica del Centro de Biología Molecular «Severo Ochoa». Colabora con diferentes medios de comunicación escritos y audiovisuales, y es autor de 8 libros de divulgación y más de 100 artículos entre científicos y de difusión científica.



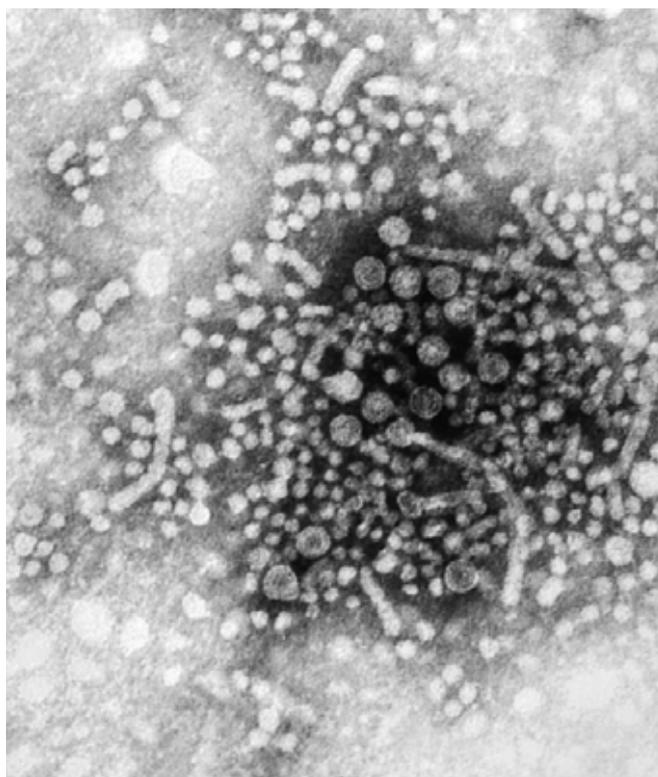
Uso e interpretación de los marcadores de infección por virus de la hepatitis B

Juan García Costa
juan.garcia.costa@sergas.es

José Manuel Echevarría Mayo
jmecheva@isciii.es

El virus de la hepatitis B (VHB) es un agente capaz de producir hepatitis aguda. La enfermedad se presenta en una proporción minoritaria de los individuos que sufren la infección, pero un 5-10% del total queda persistentemente infectado. La infección persistente se prolonga de por vida y puede causar hepatitis crónica, cirrosis hepática y cáncer primario de hígado.

El VHB basa su estrategia de persistencia en el bloqueo de la respuesta inmune específica mediante la excreción de dos proteínas propias que interactúan, respectivamente, con los anticuerpos neutralizantes y con los linfocitos T citotóxicos específicos: el antígeno de superficie y el antígeno «e» del VHB (HBsAg, HBeAg) [1]. Cuando se rompe parcialmente ese bloqueo (seroconversión para anti-HBe, **fase inmunorreactiva**), la infección persistente suele prolongarse tras la selección de variantes que no sintetizan el HBeAg [2] y que parecen inducir muy baja expresión de epítopos T sobre la superficie celular. La región del genoma que codifica el HBsAg incluye un promotor de transcripción propio, y la célula infectada puede así producir abundantemente el HBsAg en ausencia total de replicación viral, situación que se conoce como «**estado de portador sano**». En un estudio reciente [3], el 11% de los 193 donantes de sangre de primera intención que se cribaron para HBsAg y ADN viral y que resultaron positivos para uno u otro, se hallaban en esta última situación, en tanto que el 85% mostraban una **infección crónica** con replicación viral activa.



Viriones del virus de la hepatitis B (HBV), también llamadas partículas Dane, en tinción negativa al microscopio electrónico de transmisión. (Fuente: CDC/ Betty Partin). El virólogo británico David M. S. Dane fue el primer microscopista electrónico que fotografió al virus responsable de la hepatitis sérica. Experimentos anteriores realizados por el grupo de Bauch Blumberg ya apuntaban al «antígeno Australia» como marca distintiva del virus responsable de este tipo de hepatitis, finalmente determinado como antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) por el grupo de Alfred Prince [Más información en el artículo «Hepatitis B: un apasionante camino de investigación», en el apartado de Historia de esta misma revista].

Durante la última década, el estudio del fenómeno conocido como «**infección oculta por VHB**» (IOB) [4] ha llevado a proponer que el virus podría también persistir a través de un mecanismo de latencia, y que la IOB reflejaría la viremia discreta y pasajera que se asociaría a la recurrencia de dicha infección latente bajo el control eficaz de la respuesta inmune [3]. El fallo en dicho control originaría lo que se viene conociendo desde tiempo atrás como «**reactivación de la hepatitis B**», un fenómeno nada raro en pacientes inmunodeprimidos [5]. En el estudio mencionado anteriormente [3], la incidencia de la IOB en el subgrupo de donantes citado fue del 3%, lo que sugiere que la recurrencia sería un fenómeno moderadamente frecuente entre quienes sufrieron y superaron en el pasado la infección aguda.

Todas estas situaciones pueden caracterizarse estudiando marcadores específicos en el suero de los pacientes. En la tabla de la página siguiente se resume una propuesta de algoritmo para el estudio y la interpretación de esos marcadores (primarios y complementarios) a la luz del conocimiento actual.

Tipo de infección	Marcadores primarios			Marcadores complementarios			
	HBsAg	Anti-HBc total	Anti-HBs	Anti-HBc IgM	HBeAg	Anti-HBe	ADN viral
Ausencia de infección previa	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
Aguda (ventana) ¹	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Pos
Aguda (incubación)	Pos	Neg	Neg	Neg	Neg/Pos	Neg	Pos
Aguda (fase sintomática)	Pos	Neg/Pos	Neg	Pos	Pos	Neg	Pos
Aguda (resolución)	Pos	Pos	Neg	Pos	Neg	Neg/Pos	Neg
Pasada resuelta	Neg	Pos	Pos	Neg	Neg	Pos/Neg	Neg
Remota	Neg	Pos	Neg	Neg	Neg	Pos/Neg	Neg
Oculto ²	Neg	Pos	Pos/Neg	Neg	Neg	Pos/Neg	Pos ³
Reactivada ^{4,5}	Pos	Pos	Pos	Pos/Neg	Pos/Neg	Neg/Pos	Pos
Vacunación muy reciente ⁶	Pos	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
Vacunación	Neg	Neg	Pos ⁷	Neg	Neg	Neg	Neg
Crónica (fase de inmunotolerancia)	Pos	Pos	Neg	Neg	Pos	Neg	Pos
Crónica (fase inmunorreactiva) ⁸	Pos	Pos	Neg	Neg	Neg	Pos	Pos
Crónica (portador sano)	Pos	Pos	Neg	Neg	Neg	Pos/Neg	Neg

Algoritmo de interpretación de los marcadores habituales para el diagnóstico de laboratorio de la infección por VHB. Pos: positivo; Neg: negativo.

¹ Solo se procede a su investigación, sobre una base voluntaria, en donaciones de sangre y órganos.

² Se tiende a interpretar actualmente como la recurrencia de una infección latente bajo control inmune eficaz.

³ Por lo general, solo detectable mediante métodos con umbral de detección inferior a 100 UI/ml.

⁴ En pacientes inmunodeprimidos, se tiende a interpretar como recurrencia de una infección latente con fallo del control inmune.

⁵ En individuos sanos con historia de vacunación previa, sugiere infección por una variante resistente a la neutralización (variantes "a-defectivas").

⁶ La reactividad para HBsAg es de muy bajo nivel y puede prolongarse hasta tres semanas después de la administración de la vacuna.

⁷ Solo puede garantizarse protección con valores iguales o superiores a 10 UI/l.

⁸ Implica con frecuencia la selección de variantes pre-C defectivas.

Conexiones Telemáticas

[1] Echevarría, J. M. (2006). «Etiología y patogenia de las hepatitis víricas». *Enferm. Infec. Microbiol. Clín.* **24**: 45-56.

[2] Funk, M. L., Rosenberg, D. M. y Lok A. S. F. (2002). «World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants». *J. Viral Hepat.* **9**: 52-61.

[3] González, R. et al (2010). «Efficacy of hepatitis B virus DNA screening and characterization of acute and occult HBV infections among blood donors from Madrid, Spain». *Transfusion* **50**: 221-230.

[4] Hollinger, F. B. (2008). «Hepatitis B virus infection and transfusion medicine: science and the occult». *Transfusion* **48**: 1001-1026.

[5] Hoofnagle, J. H. (2009). «Reactivation of hepatitis B». *Hepatology* **49**: S156-165.

Juan García Costa realizó su formación en Virología en Francia: Cátedra de Virología de la Universidad de Montpellier; Instituto Pasteur de Paris; Asistente Responsable del Laboratorio de Virus no VIH del Hospital de Enfermedades Infecciosas de Francia Bichat Claude Bernard; Asistente Responsable del Laboratorio de Aislamiento, Cultivo e Identificación de VIH; y Hospital Saint Vincent de Paul. Actualmente es el responsable del Laboratorio de Virología y Biología Molecular del Complejo Hospitalario de Orense, y miembro de la Junta Directiva de la SEV.

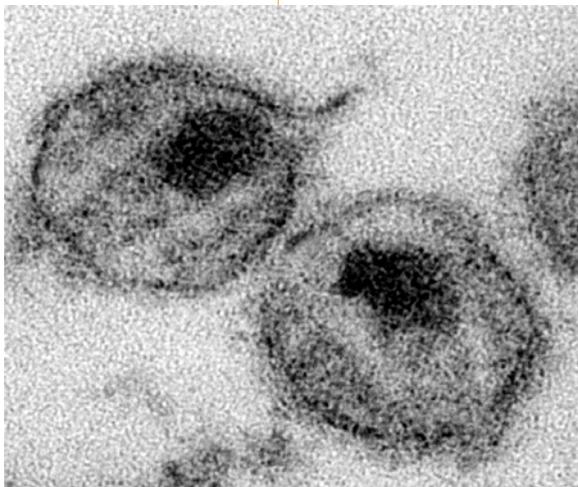
José Manuel Echevarría Mayo es en la actualidad Jefe de Área de Virología del Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III de Madrid, donde ha desarrollado su carrera profesional como virólogo desde el año 1976. Tras dedicar atención preferente a las infecciones víricas congénitas y del embarazo, a las del sistema nervioso central y, por un breve período, al SIDA, ha centrado su actividad durante los últimos veinte años en las hepatitis víricas, con especial interés en las hepatitis B y C y, más recientemente, en la hepatitis E. Es socio fundador de la SEV y de la ESCV y fue en su día secretario de la Junta Gestora de nuestra sociedad.



¿Treinta años no es nada? Próximos retos y oportunidades para la investigación en VIH/SIDA

Álvaro Arjona

alvaro.arjona@thomsonreuters.com



Detalles ultraestructurales de viriones del VIH, en tinción negativa al microscopio electrónico de transmisión. Fuente: CDC/Dr. A. Harrison; Dr. P. Feorino.

Hace ya tres décadas desde que en varias ciudades norteamericanas se describieran los primeros casos de una misteriosa y letal enfermedad. Desde entonces, se estima que su agente causal, el VIH, ha producido 60 millones de infecciones a nivel mundial y que más de 25 millones de personas infectadas han muerto debido al síndrome de inmunodeficiencia asociado que ahora conocemos como SIDA. Si bien en estos 30 años se han producido avances muy significativos en la comprensión, tratamiento y prevención de la infección por VIH y el SIDA, la comunidad científica continúa afrontando el reto de controlar la propagación de la infección y, en última instancia, de poner fin a esta enfermedad. En un artículo publicado en la revista *Annals of Internal Medicine*^{*}, Carl Dieffenbach y Anthony Fauci, ambos del *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (EE.UU.), proponen y discuten tres ejes fundamentales que, según ellos, compondrían la

agenda investigadora necesaria para lograr, a largo plazo, el objetivo global de poner fin a la pandemia de VIH/SIDA.

Dieffenbach y Fauci centran el primer eje de esta agenda en la necesidad de acelerar y expandir el uso generalizado de las herramientas diagnósticas, terapéuticas y profilácticas que existen actualmente (y cuya eficacia ha sido demostrada) para hacer frente al VIH. La clave del éxito de esta medida radicaría en conseguir ampliar los programas de pruebas diagnósticas voluntarias para **identificar de manera más eficiente a un mayor número de personas infectadas**, optimizando así una atención adecuada y la administración de los tratamientos antirretrovirales disponibles. Este aspecto resulta crítico, especialmente en países no desarrollados, donde se considera que el acceso temprano a las terapias antirretrovirales por parte del mayor número posible de personas infectadas representa aún un área claramente mejorable. El segundo eje propuesto por los autores gira alrededor de la búsqueda de enfoques innovadores para **curar la infección** por VIH, entendiendo como cura la erradicación o la supresión de forma permanente del virus en las personas infectadas, acabando así con la necesidad de terapia antirretroviral durante toda la vida. Esta cura podría llegar a través de la eliminación del reservorio de linfocitos infectados persistentemente, o por medio de la inducción de un fenotipo inmunológico controlador, cuyas bases moleculares se han descrito en ciertas personas infectadas provistas de respuestas inmunes capaces de controlar la infección de manera natural (*elite controllers*). Finalmente, el tercer eje de esta agenda se basa en **aumentar el desarrollo y la aplicación de estrategias eficaces de prevención** de la infección por VIH. Si bien el desarrollo de una vacuna eficaz y segura frente al VIH es capital para una estrategia global de prevención, también resulta fundamental seguir construyendo sobre los éxitos acumulados en los últimos años y continuar incidiendo en las áreas de profilaxis pre y posexposición, microbicidas, educación, etc. para llevar a cabo un plan de prevención del VIH que sea integral y sostenible.

En su artículo, Dieffenbach y Fauci exploran los desafíos y las oportunidades asociadas a cada uno de estos tres ejes, teniendo en cuenta que, para frenar con éxito la pandemia de VIH/SIDA en el futuro, se necesitaría una estrategia integrada que combine una gran variedad de instrumentos eficaces en todos los ámbitos de la salud pública. Muchos de esos instrumentos, así como las bases para muchos de los que vendrán, han surgido del esfuerzo que la comunidad científica ha realizado en las últimas décadas. Por lo que quizás, a ritmo de tango, podríamos decir que 30 años *sí han sido algo*.

Álvaro Arjona es Editorial Manager y Editor-in-Chief en Thomson Reuters; Visiting Assistant Professor en la Yale School of Medicine.

Conexiones Telemáticas

* Dieffenbach, C. W. y Fauci, A. S. (2011). «Thirty years of HIV and AIDS: Future challenges and opportunities». *Annals of Internal Medicine* **154**:1-6.



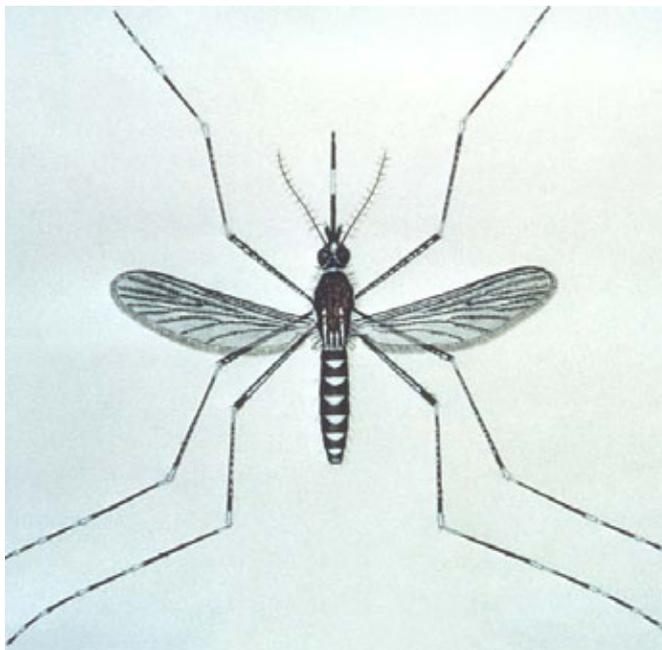
Virus Bagaza en perdices y faisanes

Rafael Nájera Morrondo
rafael.najera@isciii.es

Se ha publicado en *Emerging Infectious Diseases* que, en septiembre de 2010, se observó una alta mortalidad especialmente en perdices en distintas fincas de Cádiz, producida por el flavivirus Bagaza, identificado mediante secuenciación completa del genoma. El virus Bagaza (Bagaza, República Centroafricana, 1966) se identificó a partir de mosquitos *Culex* y, posteriormente, en mosquitos en África e India. Es homólogo al virus de la meningoencefalitis de pavos de Israel (Israel y África del Sur), estando ambos virus muy relacionados con el virus Ntaya (tres personas seropositivas con fiebre y síntomas neurológicos y alteraciones de la visión). El virus podría ser patógeno para otras aves y otros vertebrados, e incluso para la especie humana.



Localización de Bagaza, República Centroafricana. El flavivirus BAGV se distribuye geográficamente en el África subsahariana e India. Se especula con que la diseminación del virus hasta nuestro país esté asociada a movimientos migratorios de aves, industria avícola o incluso a tráfico de aves exóticas.



Vista dorsal del mosquito *Culex*, vector de transmisión de numerosas enfermedades infecciosas, entre ellas la provocada por el virus Bagaza en aves (Fuente: CDC). El control de insectos es muy complejo por las características de su biología, ecología y por el limitado número de productos autorizados que se pueden utilizar. Los productos de acción insecticida y, por tanto, letal sobre el mosquito presentan el inconveniente de que para su uso en animales necesitan tener una autorización por parte de la Agencia del Medicamento (AEM), para lo cual es preciso que tengan establecidos Límites Máximos de Residuos (LMR) y además es necesario respetar un tiempo de supresión. En España existen productos ectoparasiticidas de uso externo que están autorizados por la AEM; sin embargo, ninguno incluye entre sus indicaciones autorizadas su uso frente a *Culex* [Extraído de «DESINSECTACIÓN DE ANIMALES, LOCALES Y MEDIOS DE TRANSPORTE», Ministerio de Medio Ambiente y Medio Rural y Marino (MARM)].

Conexiones Telemáticas

Agüero, M. et ál. (2011) «Bagaza Virus in Partridges and Pheasants, Spain, 2010». *Emerg. Infect. Dis.* **17**: 1498-1500.

Rafael Nájera Morrondo, fundador y director del Instituto de Salud Carlos III, Jefe de Servicio de Virología, impulsó el Grupo de Virología dentro de la Sociedad Española de Microbiología; fue promotor y primer presidente de la SEV y, más recientemente, de la Sociedad Española Interdisciplinaria del SIDA (SESIDA). Es Profesor Emérito de la Escuela Nacional de Sanidad en el Instituto Carlos III, y Presidente del Grupo de Historia de la Virología de la SEV.



TWiV. Virología en Internet

Juan José López-Moya

juanjose.lopez@cragenomica.es

Vincent Racaniello es un profesor de la Universidad de Columbia con una destacada trayectoria como virólogo. En los inicios de su carrera, en el laboratorio de David Baltimore, llevó a cabo un trabajo pionero construyendo el primer clon completo infectivo de un virus, el de la polio. Desde que se estableció como investigador independiente, de su laboratorio han seguido saliendo importantes contribuciones al conocimiento. Pero la razón de traerle hoy a este comentario es que, entre sus actividades de difusión de la disciplina, se encuentra un blog y un *netcast* semanal de virología. Ambas iniciativas han logrado un éxito notable, en particular el *netcast* TWiV (*This Week in Virology*). La historia la ha contado recientemente el propio investigador en un artículo*. Ya han alcanzado 141 entregas gratuitas de TWiV, y el número de descargas acumuladas no deja de aumentar.

El éxito de esta iniciativa de divulgación es, por una parte, sorprendente, pero al mismo tiempo, explicable. El público que sigue el *netcast* es muy variado, y a juzgar por las cartas que se leen durante el programa, incluye a estudiantes, investigadores, profesionales de la salud y una gran cantidad de gente inquieta, aficionada a la biología y a la buena ciencia. A pesar de que no es precisamente un tema de masas, está claro que la calidad acaba por ser reconocida y valorada por el público. Desde que en septiembre de 2008 se inició la andadura de TWiV, lo que hace atractiva esta hora larga de conversación sobre temas de virología es el tono distendido, de tertulia académica, entre auténticos expertos. Es como asistir a una reunión de científicos en el despacho del profesor Racaniello. Frente a los tertulianos habituales en programas de radio, capaces de hablar de cualquier cosa con un perfecto desconocimiento, Vincent ha ido reuniendo a un grupo de colaboradores (Dickson Despommier, Alan Dove y Rich Condit) que hablan de lo que conocen bien, de virus. Y que, además, ponen pasión y espíritu crítico para analizar artículos y trabajos científicos.

El programa es semanal, y se estructura como los clásicos programas temáticos de la radio pública americana. Hay invitados ocasionales, entrevistas y a veces alguna grabación con público en directo aprovechando reuniones o congresos científicos. Se comentan publicaciones recientes, se habla de temas de actualidad y, finalmente, se lee una selección de la abundante correspondencia que reciben los huéspedes de TWiV, contestando a preguntas de la audiencia. El programa finaliza con una selección personal de los participantes, que recomiendan libros, películas o páginas web con contenidos relacionados con el mundo científico en general. Mi recomendación en este caso es simple: visita <http://www.twiv.tv> y prueba a escuchar.

Conexiones Telemáticas



* Racaniello, V. R. (2010). «Social media and microbiology education». *PLoS Pathog.* **6**: e1001095.

Juan José López-Moya es Investigador Científico del CSIC en el Centre de Recerca en Agrigenòmica (CRAG) CSIC-IRTA-UAB-UB en Bellaterra, Barcelona. Su actividad científica se centra en el estudio de los mecanismos de transmisión de virus de plantas por insectos, buscando desarrollar estrategias de control de las enfermedades que causan.



Caracterización de las proteínas P1 y HCPro del ipomovirus del moteado suave de la batata (sweet potato mild mottle virus, SPMMV) en supresión de silenciamiento génico

La tesis describe un trabajo llevado a cabo en el Laboratorio de Virología Vegetal del CRAG en Barcelona, así como en estancias realizadas por la doctoranda en la Universidad de Helsinki (Finlandia) y en el Centro de Biotecnología Agraria (ABC) de Gödöllő (Hungría). El trabajo se centró en la caracterización funcional de las proteínas P1 y HCPro del virus SPMMV, analizando su capacidad de supresión de silenciamiento génico. Se determinó que la actividad supresora se localiza en la proteína P1, empleando un mecanismo de acción diferente al caracterizado en otros supresores de virus relacionados. En particular se comprobó que P1 es capaz de bloquear la actividad de RISC programado. Mediante mutagénesis dirigida se pudo asociar supresión de silenciamiento con la propiedad de P1 de unir proteínas AGO (componente esencial del complejo RISC) gracias a la presencia en su secuencia de motivos conservados conteniendo triptófano-glicina (motivos WG/GW). Estos motivos habían sido previamente identificados en proteínas celulares que interaccionan con AGO, y de forma independiente se han encontrado también en el supresor de silenciamiento de un virus no relacionado. La identificación de este nuevo modo de acción amplía el catálogo de mecanismos utilizados por los patógenos virales para escapar de las respuestas defensivas del huésped.

- **Doctorando:** Ana Giner Rubio.
- **Director:** Dr. Juan-José López-Moya.
- **Centro de trabajo:** Centre de Recerca en Agrigenòmica (CRAG), CSIC-IRTA-UAB-UB, Bellaterra, Cerdanyola del Vallès, Barcelona.
- **Fecha y lugar de lectura:** 13 de septiembre de 2010. Departament de Bioquímica i Biologia Molecular, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona.

Obtención de productos vacunales frente al Síndrome Reproductor y Respiratorio Porcino mediante técnicas de ingeniería genética

El síndrome reproductor y respiratorio porcino (SRRP) está considerado actualmente como el problema sanitario con mayor repercusión económica en la industria porcina. Por esta razón se han desarrollado varias medidas encaminadas a prevenir y controlar la enfermedad causada por la infección del virus del SRRP (VSRRP). Estas medidas han estado principalmente encaminadas al desarrollo de productos vacunales, fundamentalmente de dos tipos: vacunas inactivadas, con serios problemas de eficacia; y vacunas vivas modificadas, que han resultado ser más eficaces pero con graves problemas de seguridad. Ante esta situación, se están realizando grandes esfuerzos en investigación para lograr superar los problemas de ambos tipos de vacunas y en este marco se encuadra la mencionada tesis doctoral. Así, en una primera fase se obtuvo una vacuna de subunidades basada en la expresión de la glicoproteína GP5 del VSRRP en *E. coli*. Por otro lado, se desarrolló un vector vacunal basado en un virus de la enfermedad de Aujeszky recombinante capaz de expresar la glicoproteína GP5, así como diferentes fragmentos de dicha glicoproteína en los que se eliminó la secuencia responsable de producir fenómenos de apoptosis. Estos productos vacunales desarrollados fueron contraprobados en cerdos valorando tanto su eficacia como la seguridad de su uso.

- **Doctorando:** Francisco Díez Fuertes.
- **Directores:** Drs. Cinta Prieto Suárez y José M^a Castro Arganda.
- **Centro de trabajo:** Departamento de Sanidad Animal. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid.
- **Fecha y lugar de lectura:** 11 de noviembre de 2010. Departamento de Sanidad Animal. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid.

Aproximaciones a la obtención de cápsidas más estables del virus de la fiebre aftosa y estudio de la generación de mutaciones compensatorias

La primera parte de este estudio sobre el virus de la fiebre aftosa (VFA) se encaminó a la generación de variantes víricas más resistentes frente a su disociación térmica en subunidades, que fueran normalmente infecciosos y genéticamente estables. Se obtuvieron mediante ingeniería de proteínas y se analizaron diferentes virus modificados de forma racional. Dos de estos virus presentaron las características deseadas, y permiten contemplar el desarrollo de una vacuna contra la fiebre aftosa que sea menos dependiente del perfecto funcionamiento de una cadena de frío. En la segunda parte de este estudio se estudió la respuesta genética del VFA a la introducción de mutaciones letales en las interfases entre subunidades. Los resultados mostraron que el VFA acepta de modo general la aparición de mutaciones compensatorias en la cápsida como mecanismo para restaurar la infectividad perdida a causa de mutaciones que afectan residuos en las interfases de la cápsida. No obstante, aunque la diversidad de las mutaciones compensatorias encontradas es muy elevada, muchas de estas se localizan en unas pocas posiciones ("hot spots") de la cápsida.

- **Doctorando:** Eva Luna García.
- **Director:** Dr. Mauricio García-Mateu.
- **Centro de trabajo:** Centro de Biología Molecular «Severo Ochoa» (CSIC- Universidad Autónoma de Madrid). Canto Blanco, Madrid.
- **Fecha y lugar de lectura:** 11 de noviembre de 2010. Departamento de Biología Molecular. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid.

Estudio ecoepidemiológico de zoonosis bacterianas, parasitarias y víricas en animales silvestres y de producción de la provincia de Burgos

Se investigan infecciones víricas transmitidas por roedores (robovirus), hantavirus y virus de la coriomeningitis linfocitaria (VCML); artrópodos ectoparásitos y enfermedades transmitidos por ellos, rickettsias y hemoprotozoos (*Babesia*, *Theileria* y *Hepatozoon*). Se han examinado 363 animales silvestres de 22 especies y 162 domésticos de cuatro especies, obteniendo muestras para diagnóstico microbiológico y parasitológico, mediante técnicas serológicas (IFI y *Western blot*), moleculares (PCR y RT-PCR) y taxonómicas.

Existe circulación de robovirus, con una mayor prevalencia para los hantavirus (7,6%) frente al VCML (3,1%). En los carnívoros se encontraron el mayor número de especies con anticuerpos específicos y se detectaron los títulos más elevados para hantavirus. La seroprevalencia en jabalí y sus características ecológicas, nos induce a valorar su papel como bioindicador viral.

Observamos una elevada parasitación por garrapatas (39,6%) y pulgas (28%), *I. ricinus* y *D. reticulatus*, y *P. irritans* y *C. felis*, respectivamente. Existe una seroprevalencia importante frente a *Rickettsia*, tanto en silvestres (31%) como en domésticos (15,3%). Reseñamos la identificación molecular de *Rickettsia felis* en pulgas (*C. felis*) de una garduña.

La prevalencia de *Theileria* (17,8%) es notable frente a la ausencia de *Babesia*, aportando nuevas secuencias de *T. buffeli* y *T. sergenti* en vacuno, *T. annae* en asnos, y un nuevo piroplásmido en tejón (20%). Destacamos el hallazgo de *Hepatozoon* spp. en nuevas especies de ácaros y pulgas.

- **Doctorando:** Gerardo Domínguez Peñafiel.
- **Directoras:** Dras. María Isabel Gegúndez Cámara, Consuelo Giménez Pardo y Lourdes Lledó García.
- **Centro de trabajo:** Departamento de Microbiología y Parasitología. Universidad de Alcalá. Madrid.
- **Fecha y lugar de lectura:** 26 de noviembre de 2010. Facultad de Farmacia. Universidad de Alcalá. Madrid.

Obtención de antígenos recombinantes del virus del Nilo Occidental en larvas de insecto: aplicación diagnóstica y capacidad inmunogénica y protectora en el modelo murino

El virus del Nilo Occidental (VNO) es un flavivirus cuyo ciclo se desarrolla entre mosquitos (vectores) y aves (hospedadores), si bien también puede infectar otros vertebrados, principalmente équidos y humanos, en los que puede ocasionar graves secuelas e incluso la muerte. El diagnóstico serológico se realiza mediante ELISAs basados en virus inactivado, lo que requiere la utilización de instalaciones de contención biológica de nivel 3, y no existen vacunas humanas comerciales.

En esta tesis doctoral, se estableció que: i) la infección con el VNO continúa expandiéndose por México, al detectarse por primera vez anticuerpos específicos en muestras séricas de caballos de Chiapas y Puebla; ii) la proteína de la envuelta (E) del VNO, y su dominio III (DIII), expresadas en células y en larvas de insecto infectadas con los baculovirus recombinantes correspondientes, son reconocidas por sueros de animales infectados de forma natural y experimental; iii) que el ELISA puesto a punto con la rE presenta una muy buena sensibilidad y especificidad, y una buena concordancia con el ELISA basado en virus inactivado y con los títulos de PRNT; iv) que las rE y rDIII originan títulos elevados de anticuerpos neutralizantes en ratones inmunizados, los cuales resultan protegidos frente al VNO; v) que la inmunidad adquirida por ratonas gestantes inmunizadas con rE y rDIII se transmite verticalmente a su descendencia, tanto a través de la placenta como por lactancia, confiriéndole protección frente a la infección con el VNO.

- **Doctorando:** Julio Alonso Padilla.
- **Directores:** Drs. Juan Carlos Saiz Calahorra y Estela Escribano Romero.
- **Centro de trabajo:** Departamento de Biotecnología. INIA. Madrid.
- **Fecha y lugar de lectura:** 16 de diciembre de 2010. Departamento de Biología Molecular. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid.

Dendrímeros de estructura carbosilano. Estudios de biocompatibilidad y eficacia en la prevención y tratamiento de la infección por el VIH

En la última década, más de 3.500 publicaciones contienen referencias de dendrímeros aplicados a distintos campos de la Ciencia. En 2010, más de 30 publicaciones describen a estos polímeros nanoscópicos potencialmente útiles en nanomedicina. El principal objetivo de esta tesis ha sido estudiar el papel de dendrímeros de estructura carbosilano en la infección por el VIH. Estos dendrímeros constan de una estructura basada en el silicio, presente en otros tipos de biomateriales los cuales presentan una biocompatibilidad elevada con baja inmunogenicidad.

En la tesis se estudia la capacidad de unión de los dendrímeros carbosilano catiónicos a ácidos nucleicos (ODN principalmente) para generar dendriplexes (complejos ADN-dendrímero), así como caracterizar la estabilidad de dicha unión en solución acuosa en distintas condiciones (pH del medio, tiempo de unión e interacción con proteínas plasmáticas). Finalmente se analiza su papel como transportadores de ODN antisentido del VIH y la influencia de estos dendriplexes en el ciclo replicativo del VIH utilizando diferentes líneas celulares y cultivos primarios susceptibles a la infección por el VIH. Además se estudia el papel de los dendrímeros aniónicos en la prevención de la transmisión del VIH o como microbicidas en líneas vaginales y cultivos primarios susceptibles a la infección por el VIH.

- **Doctorando:** Louis Chonco Jiménez.
- **Directora:** Dra. M^a Ángeles Muñoz Fernández.
- **Centro de trabajo:** Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
- **Fecha y lugar de lectura:** 11 de marzo del 2011. Departamento de Biología Molecular. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid.

Papel de la proteína MRP4 y de la prostaglandina E₂ en la infección por el VIH

El empleo de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) no está exento de problemas: por un lado, los efectos secundarios derivados de su uso; y por otro, la aparición de resistencias. Estudios recientes sugieren el estudio de diferentes factores y proteínas celulares como posibles dianas terapéuticas para el tratamiento de la infección por VIH.

La proteína MRP4 está implicada en la aparición de resistencias a antirretrovirales inhibidores de la retrotranscriptasa análogos de nucleósido (NRTIs) y recientemente se ha descrito como nueva diana farmacológica de algunos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). En esta tesis se ha descrito que algunos AINE como el ibuprofeno y la indometacina actúan bloqueando la actividad de la bomba MRP4, incrementando las concentraciones citoplasmáticas de algunos NRTIs, y aumentando así su eficacia.

Pacientes infectados por VIH presentan altos niveles séricos de prostaglandinas; sin embargo, el papel de la prostaglandina E₂ (PGE₂) en la infección por el VIH es bastante controvertido e incluso contradictorio. En este trabajo, se ha estudiado el efecto de la PGE₂ en la infección por el VIH, observándose una disminución de la replicación viral, como consecuencia de alteraciones en el proceso de transporte de las proteínas virales a los lugares de ensamblaje viral.

- **Doctorando:** María Isabel Clemente Mayoral.
- **Directoras:** Dras. M^a Ángeles Muñoz Fernández y Susana Álvarez Losada.
- **Centro de trabajo:** Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
- **Fecha y lugar de lectura:** 5 de mayo de 2011. Departamento de Biología Molecular. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid.

Vacunas recombinantes frente al virus de la lengua azul: Establecimiento de un nuevo modelo animal para evaluar estrategias vacunales

En este trabajo de investigación se ha establecido un modelo de animal de laboratorio, basado en los ratones modificados IFNAR (-/-), para estudiar la infección de los orbivirus lengua azul (BTV) y peste equina africana (AHSV), y evaluar las estrategias de vacunación antes de su aplicación en su hospedador natural. Este modelo animal permitirá un avance más rápido en el desarrollo de nuevas vacunas.

Se ha demostrado que la estrategia de vacunación combinada, basada en DNA desnudo y la cepa atenuada MVA del virus *vaccinia* que expresan las proteínas VP2, VP5 y VP7 de BTV-4, es capaz de proteger a ratones IFNAR (-/-) frente a un desafío homólogo con BTV-4. Estas vacunas recombinantes son marcadoras y se ha iniciado el desarrollo de un sistema de diagnóstico DIVA. Además, la inmunización con los mismos vectores vacunales que expresan las proteínas VP2, VP7 y NS1, induce una protección heteróloga frente a otros serotipos de BTV.

Por último, se ha estudiado en los ratones IFNAR (-/-) la transmisión oral de BTV, que recientemente ha sido observada en la naturaleza, identificando al esófago y al paladar blando como los tejidos que el virus utiliza como puerta de entrada en la transmisión oral.

- **Doctorando:** Eva Calvo Pinilla.
- **Director:** Dr. Javier Ortego Alonso.
- **Centro de trabajo:** Centro de Investigación en Sanidad Animal (CISA-INIA). Valdeolmos (Madrid).
- **Fecha y lugar de lectura:** 6 de mayo de 2011. Departamento de Biología Molecular. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid.

Epidemiología molecular de virus causantes de gastroenteritis y hepatitis A en Cataluña

Se realizó un estudio cuantitativo del río Llobregat con el objetivo de conocer el papel de Snorovirus (NoV) y sapovirus (SaV) como contaminantes biológicos del mismo. Ambos se detectaron en elevadas concentraciones durante el período estudiado (2007-2009) siendo más abundantes durante la estación fría. Ambos se mostraron parcialmente resistentes a la depuración de aguas residuales. El genotipo de SaV más prevalente fue el GI.2. El genotipo más prevalente de NoV fue el GI.4. También se detectaron por primera vez en el medioambiente algunas variantes de la cepa pandémica NoV GI.4. Estos datos resaltan la importancia de estos virus como contaminantes biológicos del río Llobregat.

Paralelamente, se estudió la epidemiología molecular y las características antigénicas de cepas del virus de la hepatitis A circulantes en Cataluña en el período 2005-2009. La mayoría de cepas aisladas se caracterizaron como importadas desde áreas endémicas o circulantes en la población de hombres homosexuales. Se detectó un conjunto de cepas genéticamente equidistantes de los subgenotipos IA y IB que podría constituir un nuevo subtipo. Las características antigénicas de las variantes víricas detectadas durante este estudio indican que éstas podrían propagarse a individuos vacunados tras ser seleccionadas en un individuo parcialmente inmunosuprimido e inadecuadamente vacunado.

- **Doctorando:** Unai Pérez Sautu.
- **Directores:** Drs. Albert Bosch Navarro y Rosa María Pintó Solé.
- **Centro de trabajo:** Grupo de Virus Entéricos. Departamento de Microbiología. Universidad de Barcelona. Barcelona.
- **Fecha y lugar de lectura:** 2 de junio de 2011. Facultad de Biología. Universidad de Barcelona.

Modulación de las vías moleculares de ubiquitina y SUMO por la infección viral

Los virus modulan distintas vías moleculares de la célula huésped, como las implicadas en la conjugación a ubiquitina o SUMO, con el objetivo de favorecer su replicación. En este trabajo se abordan dos aspectos relacionados con dicha modulación: 1) la explotación de la maquinaria de SUMO y ubiquitina por la proteína E3 del virus *vaccinia*; y 2) la modificación por SUMO de una proteína celular en respuesta a la infección viral, y cómo esta modificación afecta a las funciones de dicha proteína.

La proteína E3 del virus *vaccinia* es una proteína multifuncional para la que no se han descrito mecanismos de regulación a nivel postraduccional. En este trabajo demostramos que la proteína E3 se modifica por SUMO y esta modificación ejerce un efecto negativo sobre su actividad transcripcional. Además, demostramos que E3 interactúa con SUMO de forma no covalente y esta interacción regula la estabilidad, y localización subcelular de la proteína viral.

PTEN es un supresor de tumores cuya actividad se encuentra fuertemente regulada. En este trabajo identificamos una nueva modificación postraduccional de PTEN, su *sumoilación*, que tiene lugar en respuesta a la infección viral. Dicha modificación favorece la actividad fosfatasa de la proteína y su control sobre la infección con determinados agentes virales.

- **Doctorando:** José González Santamaría.
- **Directora:** Dra. Carmen Rivas.
- **Centro de trabajo:** Centro Nacional de Biotecnología (CSIC). Campus de Cantoblanco. Madrid.
- **Fecha y lugar de lectura:** 10 de junio de 2011. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.

Papel de las quimioquinas en la patogénesis del virus de la septicemia hemorrágica viral (VHSV) en trucha arco-iris: posibles aplicaciones prácticas

El funcionamiento y los mecanismos de regulación del sistema inmune de peces teleosteos permanecen aún sin esclarecer en gran medida. En este contexto, resulta fundamental el estudio de las quimioquinas, un grupo de citoquinas con capacidad quimiotáctica, que no solo promueven la movilización leucocitaria sino que, además, regulan las funciones inmunes de las células reclutadas, por lo que juegan un papel clave en la respuesta inmunitaria.

Los experimentos llevados a cabo en esta tesis doctoral aportan nuevos datos sobre el papel de las quimioquinas frente al virus de la septicemia hemorrágica viral (VHSV) en trucha arco-iris (*Oncorhynchus mykiss*). Tras una primera aproximación a la modulación de la transcripción de un amplio número de quimioquinas en respuesta al virus en diferentes tejidos, se profundizó en la actividad biológica de dos de ellas con un papel potencial en la respuesta antiviral: CK6, asociada a órganos inmunes, y CK12, asociada a mucosas. Por último, se realizaron experimentos para evaluar algunas quimioquinas como posibles adyuvantes en la vacunación ADN frente a VHSV.

Un mayor conocimiento de la función y regulación de estas moléculas supone un gran avance en el desarrollo de vacunas frente a virus causantes de grandes pérdidas en la acuicultura mundial.

- **Doctorando:** Jana Laia Montero Calle.
- **Directora:** Dra. Carolina Tafalla Piñeiro.
- **Centro de trabajo:** Centro de Investigación en Sanidad Animal (CISA-INIA). Valdeolmos (Madrid).
- **Fecha y lugar de lectura:** 15 de junio de 2011. Departamento de Sanidad Animal. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid.

Análisis mutacional de propiedades estructurales y mecánicas del virus diminuto del ratón, y de sus implicaciones biológicas

Se ha realizado mediante ingeniería de proteínas y microscopía de fuerzas atómicas (AFM) un estudio de las propiedades mecánicas de un virus modelo, el virus diminuto del ratón (MVM), y de sus posibles implicaciones biológicas. La rigidez o elasticidad mecánica de diferentes regiones de diferentes partículas víricas (cápsidas y viriones) mutantes se ha determinado cuantitativamente mediante AFM. Los resultados revelan que las interacciones entre el ADN genómico y regiones de la pared interna de la cápsida refuerzan anisotrópicamente la partícula vírica; y los residuos en la base de los poros de la cápsida contribuyen a preservar una elevada flexibilidad mecánica alrededor de los poros. Estos y otros resultados apoyan un modelo mecánico de MVM según el cual las interacciones cápsida-ADN incrementan la rigidez de ciertas regiones, dificultando un cambio conformacional improductivo y aumentando la resistencia del virión frente a la inactivación; y la ausencia de ADN unido cerca de los poros, junto a residuos seleccionados en la base de estos, mantienen estas regiones lo suficientemente flexibles mecánicamente como para permitir cambios conformacionales productivos que son necesarios para la infectividad del virión. Los resultados apoyan la hipótesis de una implicación biológica de las propiedades mecánicas de una partícula vírica.

- **Doctorando:** Milagros Castellanos Molina.
- **Director:** Dr. Mauricio García-Mateu.
- **Centro de trabajo:** Centro de Biología Molecular «Severo Ochoa» (CSIC- Universidad Autónoma de Madrid). Canto Blanco, Madrid.
- **Fecha y lugar de lectura:** 17 de junio de 2011. Departamento de Biología Molecular. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid.

Modelo de análisis in vivo de patologías asociadas a virus del papiloma humano oncogénicos

Los virus del papiloma humano (VPH) son virus ADN de la familia *Papillomaviridae* que infectan epitelios estratificados, y están asociados a cáncer de piel (VPH5) o cérvix (VPH16). Los resultados de la tesis demuestran que la proteína E7 de VPH5 es capaz de unirse a la proteína del retinoblastoma pRb, y reduce los niveles de pRb y p107 de forma dependiente de un motivo de unión LxCxE intacto. Se hicieron trasplantes de piel humana reconstituida en cultivo e infectada retroviralmente con E7 de VPH5 (5E7) y VPH16 (16E7) sobre ratones *nu/nu*, que demostraron expresión estable del transgén durante el período de análisis (3 a 6 meses). Examen histológico de la epidermis de 16E7 mostró similitudes con neoplasia intraepitelial de cérvix humana (acantosis, mitosis suprabasal, papilomatosis, hiperqueratosis y atipia nuclear) y desorganización de la diferenciación. Se observó frecuentemente proliferación suprabasal y reentrada en ciclo en las pieles 16E7 pero focalmente en 5E7. Análisis de expresión de biomarcadores de tumores infectados con VPH demostró que la expresión de E7 en piel humana reconstituida y trasplantada en ratones inmunodeficientes es un buen modelo *in vivo* de lesiones pretumorales y tumorales, y que podría ser usado para análisis preclínico de terapias antitumorales y antivirales.

- **Doctorando:** Águeda M^a Buitrago Pérez.
- **Directores:** Drs. Jesús M^a Paramio González y Ramón García Escudero.
- **Centro de trabajo:** Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT). Madrid.
- **Fecha y lugar de lectura:** 28 de junio de 2011. Departamento de Biología Molecular. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid.

Distribución espacial de la incidencia de gripe declarada por la Red Centinela Sanitaria de Castilla y León

En este trabajo se emplearon técnicas geoestadísticas (*krigeaje*) y de cartografía de enfermedades sobre datos de incidencia de síndrome gripal, declarados por la Red Centinela Sanitaria de Castilla y León entre 2001-02 y 2007-08. Se evaluó la utilidad de estas técnicas para describir la distribución espacial de la gripe estacional y se analizó la validez interna, mediante validación cruzada, y externa de los resultados, por comparación con las Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO).

Los hallazgos en Castilla y León discreparon de aquellos trabajos que concluyen que el *krigeaje* ordinario pudiera ser útil para describir la distribución espacial de la gripe. Tales discrepancias probablemente se debieron a la mayor amplitud de la serie estudiada y a las características sociodemográficas de la población castellano-leonesa. En este trabajo se introdujo por primera vez el uso de las EDO en el análisis de la validez de los resultados, obteniéndose indicadores escasamente aceptables. El mejor rendimiento del método se dio cuando las tasas fueron más elevadas.

Finalmente, este análisis sirvió para identificar las áreas de mejora para que la aplicación de técnicas geoestadísticas sea de utilidad en la vigilancia del síndrome gripal: representatividad sociodemográfica y espacial, colaboraciones entre territorios colindantes y adecuación de los métodos.

- **Doctorando:** Sonia Tamames Gómez
- **Directores:** Drs. J. Javier Castrodeza Sanz y Raúl Ortiz de Lejarazu Leonardo.
- **Centro de trabajo:** Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León. Valladolid.
- **Fecha y lugar de lectura:** 18 de julio de 2011. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.

Ensamblaje in vitro de la cápsida del virus de la inmunodeficiencia humana, y su inhibición por péptidos diseñados racionalmente

Se han realizado estudios sobre el ensamblaje de la cápsida del virus VIH-1 y su inhibición mediante péptidos capaces de mimetizar diferentes elementos estructurales implicados en la interacción entre subunidades de la cápsida. Los resultados obtenidos permiten concluir que: i) la hexamerización de la proteína de la cápsida durante el ensamblaje de la cápsida madura de VIH-1 requiere el reordenamiento conformacional previo del dominio C-terminal; ii) la acción de pequeños inhibidores de ensamblaje se reduce en condiciones de aglomeración macromolecular similares a las fisiológicas; iii) se han diseñado racionalmente varios péptidos que son capaces de inhibir eficazmente el ensamblaje de la cápsida madura de VIH-1. Combinaciones de estos péptidos presentan una significativa actividad antiviral en células infectadas por VIH-1; y iv) residuos muy conservados en la región MHR de la proteína de la cápsida son importantes para la estabilidad conformacional de esta proteína, y no para su dimerización alternativa mediante intercambio de dominios. Los resultados permiten avanzar en el conocimiento del ensamblaje de VIH-1 y estrategias para el desarrollo de nuevos agentes antivirales basados en la inhibición de este proceso.

- **Doctorando:** Rebeca Bocanegra Rojo.
- **Director:** Dr. Mauricio García-Mateu.
- **Centro de trabajo:** Centro de Biología Molecular «Severo Ochoa» (CSIC- Universidad Autónoma de Madrid). Canto Blanco, Madrid.
- **Fecha y lugar de lectura:** 22 de julio de 2011. Departamento de Biología Molecular. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid.





20ª Reunión del European Network for Diagnostics of “Imported” Viral Diseases (ENIVD) (Grupo financiado por ECDC)

12-14 de mayo de 2011
Antalya. Turquía

Juan García Costa¹
juan.garcia.costa@sergas.es

Antonio Tenorio Matanzo²
atenorio@isciii.es

Leticia Franco Narváez²
francolet@isciii.es

¹ Complejo Hospitalario de Orense.

² Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda. Madrid

La 20ª reunión de “ENIVD-CLRN” se celebró en Antalya (Turquía) del 12 al 14 de mayo de 2011. Este grupo, formado en 1955, está integrado por representantes de todos los países de la Unión Europea y de invitados de otras naciones, además de representantes de instituciones como el ECDC o la OMS. El coordinador del grupo es el Dr. Matthias Niedrig del Instituto Robert Koch (RKI).

La mañana del primer día se dedicó a la reunión del Comité de Dirección de la red. Durante la tarde, se celebraron dos sesiones paralelas. En la primera sesión se trató la situación del programa piloto EUPHEM de formación de Microbiólogos europeos en Salud Pública, y se analizaron sus condiciones de incorporación como programa permanente del ECDC. La segunda sesión paralela, abierta a todos los miembros de la ENIVD, se dedicó a los grupos de trabajo de hantavirus, flebovirus, virus transmitidos por garrapatas y, finalmente, virus del oeste del Nilo. Entre las presentaciones que se hicieron este día cabe destacar la de Rainer Ulrich, que presentó el incremento de casos de hantavirus en Alemania durante 2010, o la de Francesca Rovida, quien reportó el primer caso de hantavirus en Cuba, importado a Italia en el mismo año. En cuanto a los flebovirus, lo más resaltado de la sesión fue el hallazgo en Grecia de un nuevo virus encontrado en flebotominos recolectados en la isla de Lefkas. Finalizó la sesión con la presentación, por parte de Anna Papa, del brote de virus del oeste del Nilo linaje 2 ocurrido en Grecia durante el verano de 2010 con una gran cantidad de casos neurológicos y muertes.

Al día siguiente se dio inicio a la primera parte de la reunión anual de la ENIVD-CLRN que forma parte del contrato con el ECDC, con las presentaciones de las actividades realizadas por los cinco *work-packages* de la red de respuesta de laboratorios colaboradores del ECDC. Seguidamente se dio paso a la sesión de vigilancia de arbovirus en la Unión Europea (Italia, Alemania, Francia y Bélgica): entre las presentaciones más destacadas cabe subrayar la de Marc Grandadam, del Instituto Pasteur de París, quien comentó la emergencia del virus del

dengue en la Costa Azul francesa en 2010, y la alarmante situación del virus del oeste del Nilo en Europa, comentada por Norbert Nowotny.

El último día se habló de tres nuevos ensayos diagnósticos: para el virus de la fiebre hemorrágica Crimea-Congo (CCHF), el del dengue y el Chikungunya. Y, finalmente, en la última sesión de la reunión, los miembros informaron de la aparición de brotes ocurridos en el año anterior, resaltándose aquí la presentación de Isabelle Leparç Goffart sobre las características del virus Chikungunya asociadas a la emergencia detectada en Francia, así como de la caracterización molecular del virus del dengue, que circuló de forma autóctona en Croacia también durante el verano de 2010.



Foto: Cortesía de ENIVD





IWGLVV

4th Conference of the International Working Group on Legume and Vegetable Viruses (IWGLVV)

17-20 de mayo de 2011
Antequera (Málaga)

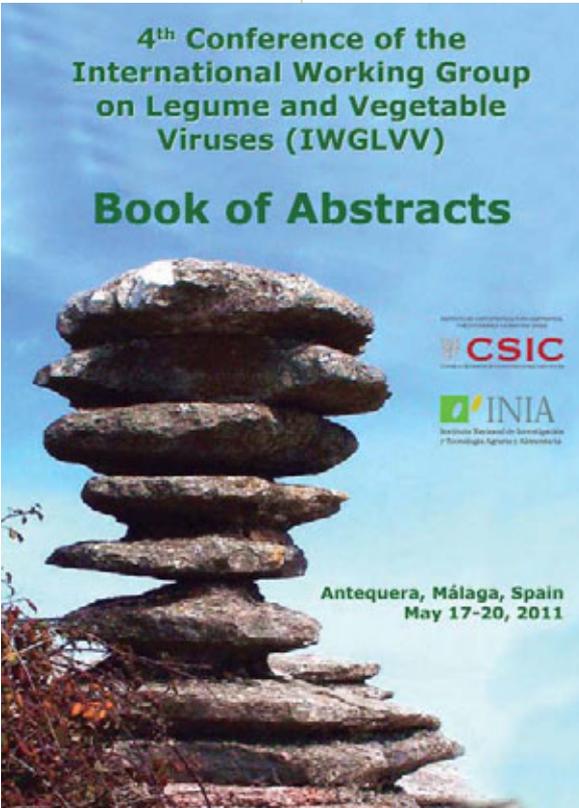
Jesús Navas-Castillo¹
jnavas@eelm.csic.es

Enrique Moriones¹
moriones@eelm.csic.es

Javier Romero²
romero@inia.es

¹ Instituto de Hortofruticultura Subtropical y Mediterránea "La Mayora" (IHSM-UMS-CSIC) Algarrobo-Costa (Málaga)

² INIA, Madrid



Cortesía de Irene Lemos Ucha

El Centro Cultural Santa Clara de Antequera (Málaga), un antiguo convento de las monjas Clarisas Franciscanas desde 1603 hasta 1841, acogió del 17 al 20 de mayo de 2011 la celebración de la 4ª Conferencia del *International Working Group on Legume and Vegetable Viruses* (IWGLVV), que contó con la participación de alrededor de 100 investigadores de 25 países.

Las sesiones científicas se dedicaron fundamentalmente a presentar avances recientes en el campo del diagnóstico, identificación, variabilidad genética y epidemiología de virus que afectan a cultivos de leguminosas y hortalizas. Se celebraron, además, sesiones sobre transmisión viral, supresión de silenciamiento génico, resistencia y control. Los resúmenes de las comunicaciones pueden consultarse pulsando en la foto contigua del libro de *abstracts*. Los asistentes también tuvieron la oportunidad de observar *in situ* algunas de las enfermedades que las infecciones virales causan en los cultivos intensivos protegidos del sudeste peninsular en la visita técnica a la comarca del Campo de Níjar del levante almeriense, organizada por el Dr. Dirk Janssen (IFAPA, Centro "La Mojonera").

La organización de la Conferencia corrió a cargo de los socios de la SEV Jesús Navas-Castillo y Enrique Moriones del IHSM-UMA-CSIC, y Javier Romero del INIA, quienes junto con Scott Adkins (USDA-ARS-USHRL, Fort Pierce, FL, EE.UU.), Miguel A. Aranda (CEBAS-CSIC, Murcia) y Rodrigo A. Valverde (*Louisiana State University*, Baton Rouge, LA, EE.UU.), integraron el Comité Científico. El Ministerio de Ciencia e Innovación y el INIA colaboraron en la organización de esta reunión, que estuvo asi-

mismo patrocinada por el Ayuntamiento de Antequera, la Diputación de Málaga y las empresas del sector Adgen, *Phytodiagnosics*, *Agdia Biofords*, *AgriTest*, *Bioreba*, *DICSA*, *DSMZ*, *Enza Zaden*, *Loewe Biochemica*, *Monsanto* y *Rijk Zwaan*.

El IWGLVV se reúne cada tres años y su próxima Conferencia se celebrará en 2014 en Holanda.



Foto: Cortesía de Celia Guiu Aragonés



XI Congreso Nacional de Virología

29 de mayo-1 de junio de 2011

Granada

Alfredo Berzal Herranz

aberzalh@ipb.csic.es

Instituto de Parasitología y Biomedicina «López-Neyra» (CSIC)

Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud

Armillá, Granada

Durante los pasados 29 de mayo a 1 de junio del presente, en el Parque de las Ciencias en la ciudad de Granada tuvo lugar el XI Congreso Nacional de Virología, Congreso oficial de la Sociedad Española de Virología (SEV).

Durante esos días un total de 313 participantes presentaron y debatieron los últimos resultados y avances en distintos aspectos de la virología y áreas afines a la misma, cubriendo ámbitos de la virología humana, veterinaria y vegetal. Las 243 comunicaciones presentadas dieron contenido a un congreso estructurado en un total de seis sesiones plenarias, 12 sesiones paralelas temáticas y dos sesiones de presentación de paneles, en los que se abordaron aspectos desde la virología más básica a estudios de virología clínica humana, de interés veterinario o agronómico y de virología ambiental. El contenido científico del congreso se completó con 16 conferencias impartidas por ponentes invitados nacionales y extranjeros de primer nivel. El congreso se inauguró con la conferencia “El virus respiratorio sincitial 25 años después”, a cargo del Dr. José Antonio Melero, quien recibió el homenaje de la SEV a toda su carrera científica, y siguió con la conferencia extraordinaria “*Flaviviral host factors: an RNA-centric view*”, impartida por el Dr. Mariano García-Blanco. La conferencia de clausura fue pronunciada por el Dr. Joaquín Castilla bajo el título “Priones. Dualidad entre una irreductible simplicidad y una compleja estructura”, un reconocimiento de la SEV a su proyección científica en los últimos años, en calidad de investigador independiente con grupo propio en nuestro país. Durante la jornada de clausura se entregaron un total de cinco premios a los

autores de las mejores comunicaciones presentadas en el congreso. Los premios recayeron en los investigadores Sara Landeras Bueno, Jazmina L. González Cruz, Ariel Rodríguez, Mireia Giménez Barcons y Elena Pascual Vega.

Durante la Sesión de Clausura el Dr. Carlos Briones Llorente, presidente del Comité organizador del XII Congreso Nacional de Virología, avanzó los aspectos fundamentales de la próxima edición que tendrá lugar en Burgos en junio de 2013, invitando a todos los presentes a participar en el mismo.

El congreso fue clausurado por el presidente de la Sociedad Española de Virología, el Dr. Esteban Domingo Solans.

La realización de este XI Congreso Nacional de Virología contó con subvenciones del Ministerio de Ciencia e Innovación, la Consejería de Economía, Innovación y Ciencia de la Junta de Andalucía y del INIA, subvenciones que fueron cofinanciadas con fondos FEDER de la UE. El congreso también contó con el patrocinio de la fundación FIPSE, de las empresas Roche, BIO-RAD, Siemens, Rovi, Francisco Soria Melguizo, Alere, bioMérieux, Panreac, Pfizer y LabClinics, la Caja Rural de Granada, el Patronato de la Alhambra y el Generalife y del Parque de las Ciencias de Granada.

La organización del Congreso corrió a cargo de los Drs. Alfredo Berzal Herranz, Investigador Científico del CSIC, y José María Navarro Marí, jefe del servicio de Microbiología del Hospital Virgen de las Nieves, como responsables del Comité Organizador.



VIROLOGÍA
Publicación Oficial de la Sociedad Española de Virología



Crédito: zurda's design

El libro de resúmenes, que constituye el número 1 extraordinario del volumen 14 de la revista SEV de este año 2011, puede consultarse completo en la web de la SEV (pulsar en la portada).



6º Simposio Internacional en enfermedades porcinas Emergentes y Reemergentes

12-15 junio de 2011
Barcelona

Elisabet Rodríguez González

elisabet.rodriguez@cresa.uab.cat

Responsable de Comunicación del CReSA



Más de 1.000 personas asistieron al 6º Simposio Internacional en Enfermedades porcinas Emergentes y Reemergentes que tuvo lugar del 12 al 15 de junio en el Palacio de Congresos de Catalunya, en Barcelona. Durante cuatro días, veterinarios y científicos procedentes de todo el mundo presentaron la información más reciente y relevante en este ámbito, especialmente en el síndrome respiratorio y reproductivo porcino (PRRS), la circovirus (PMWS) y la influenza porcina (SI).

El Simposio, organizado cada cuatro años en un país diferente, llegó a Barcelona de la mano del Centre de Recerca en Sanitat Animal (CReSA). El Dr. Joaquim Segalés, investigador del mismo centro y profesor titular de la Facultad de Veterinaria de la Universitat Autònoma de Barcelona, recogió el relevo de Cracovia (Polonia) y se encargó de coordinar la organización del congreso.

El éxito se confirmó con la asistencia de un total de 1.016 personas procedentes de 62 países de los cinco continentes, 11 ponencias magistrales, 35 comunicaciones orales y 257 pósteres científicos.

El acto de inauguración del congreso contó con la presencia de Margarita Arboix (Directora General de Recursos Agrícolas y Ganaderos del Ministerio de Medio Ambiente y Rural y Marino) y

Miquel Molins (Director General de Agricultura y Ganadería del Departamento de Agricultura, Ganadería, Pesca, Alimentación y Medio Natural de la Generalitat de Catalunya), encargados de dar el pistoletazo de salida del congreso.

Los tres días siguientes del congreso se organizaron de acuerdo con las enfermedades que se debían abordar: el lunes, todas las comunicaciones giraron alrededor de la circovirus porcina y las infecciones víricas emergentes; el martes fue el turno del PRRS y de las enfermedades víricas reemergentes; y el miércoles, de la influenza porcina (SI). El contenido está disponible en versión electrónica a la que se accede pulsando en la portada del libro de

Proceedings.

Como en todos los congresos, hubo momentos para evadirse y disfrutar entre todos los asistentes. El primer día se organizó una recepción para los congresistas en los jardines del Hotel Juan Carlos I, mientras que el martes por la noche y en un espacio único como es la Sala Oval del Museu Nacional d'Art de Catalunya (MNAC), se celebró la cena de despedida del congreso.

El acto de clausura sirvió para conocer el nombre del próximo país organizador del congreso. En 2015 nos volveremos a ver todos en Japón.

Foto: Cortesía de Josep Rexach Fumaña



Cena de gala en la Sala Oval del Museu Nacional d'Art de Catalunya (MNAC).



36th Annual International Herpesvirus Workshop

24-28 julio de 2011. Gdansk (Polonia)

José Antonio López Guerrero

jal@cbm.uam.es

Centro de Biología Molecular «Severo Ochoa» (CSIC-UAM)

Campus de Cantoblanco. Madrid

Se ha celebrado en la ciudad hanseática de Gdansk, junto a la costa báltica polaca, el 36º Congreso Internacional de virus herpes. En torno a 500 expertos, la mayoría norteamericanos o germanos, han debatido a lo largo de cinco días sobre todos los aspectos moleculares, celulares y clínicos de los principales géneros de la gran familia *Herpesviridae*.

Concretamente las presentaciones, tanto orales como a través de pósteres, se organizaron de acuerdo a los siguientes aspectos virales y del hospedador: glicoproteínas y entrada, expresión génica, replicación del ADN y maduración, ensamblaje y salida viral, aspectos inmunológicos, intervención, tratamiento y prevención, latencia viral, patogénesis y, algo más general, interacción entre el virus y la célula.

Difícil tarea la de resumir aspectos científicos específicos tratados, aunque no me resisto, al menos, a mostrar varios “botones”. Desde la Universidad de Bolonia, Gabriella Campadelli-Fiurne expuso, como lección magistral, nuevas rutas de entrada viral a través de la endocitosis mediada por la integrina $\alpha v \beta 3$. Asimismo, se mostró un posible tratamiento efectivo –en modelos murinos, de momento– mediante el bloqueo del oncogén *Her-2* –causante del 25-30% de los tumores de ovario y mamaros– por la construcción de un virus *Herpes simplex* (HSV) recombinante con una gD modificada, capaz de reconocer y bloquear a dicho factor de la familia de los receptores ErbB. Por otra parte, casi desde un punto de vista opuesto, Klaus Osterrieder, del Instituto de Virología de la Universidad Libre de Berlín, presentó la más que posible integración de algunos miembros de los herpesvirus –centrado, no obstante, en el alfavirus de la enfermedad de Marek (MDV), inductor de tumores y parálisis en gallinas–, principalmente en zonas teloméricas de los cromosomas de las células infectadas. Este hecho abriría el camino hacia la posible malignificación celular.

En cuanto a la representación española en el congreso, si bien no fue muy extensa, tampoco fue, ni mucho menos, despreciable. Desde el laboratorio de Antonio Alcamí –Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa” (CSIC-UAM) –, Nadia Martínez-Martín, bajo la atenta supervisión de Abel Viejo-Borbolla, presentó una nueva estrategia inmunorreguladora de la glicoproteína G –concretamente gG– de HSV como moduladora de las señales y tráfico de los

receptores de quimioquinas. Por otra parte, mencionar, entre otros tantos investigadores con colaboraciones internacionales, la participación de Enrique Tabarés (UAM) en un proyecto de la universidad belga de Gante sobre el virus de la pseudorrabia. Finalmente, nuestro grupo presentó un trabajo sobre el efecto de la diferenciación de los oligodendrocitos humanos sobre la infección por HSV-1. Al parecer, y al contrario de lo caracterizado en otras líneas celulares derivadas del sistema nervioso central, el receptor viral principal podría ser HVEM –*Herpesvirus Entry Mediator*– y no nectina-1.

Ahora, a esperar impacientes al próximo congreso internacional que tendrá lugar en Calgary, Canadá, o, quizás el de Kioto, Japón –de momento solo una propuesta–, para el 2013.

Foto: Cortesía del autor





ANUNCIO: 9º Congreso de la Sociedad Europea de Virología Veterinaria (ESVV) y 15º Congreso de la Sociedad Europea de Virología Clínica (ESCV)

5-7 septiembre de 2012
Madrid

M^a Esperanza Gómez-Lucía Duato
duato@vet.ucm.es

Miembro del Comité Científico y Organizador, 9º CONGRESO ESVV
Grupo de Retrovirus Animales. Departamento de Sanidad Animal
Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid

Javier Buesa Gómez
javier.buesa@uv.es

Presidente del Comité Organizador, 15º CONGRESO ANUAL ESCV
Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina,
Universidad de Valencia



«Los Portadores de la Antorcha» (Anna Hyatt Huntington), estatua frente a la Facultad de Medicina de la UCM.

Durante el mes de septiembre de 2012 van a tener lugar en Madrid el 9º CONGRESO DE LA SOCIEDAD EUROPEA DE VIROLOGÍA VETERINARIA (ESVV) (del 5 al 7 de septiembre), que se celebrará en la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense, y el 15º CONGRESO ANUAL DE LA SOCIEDAD EUROPEA DE VIROLOGÍA CLÍNICA (ESCV) (del 4 al 7 de septiembre), que tendrá lugar en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense. Ambas sociedades celebrarán el último día una REUNIÓN CONJUNTA en la Facultad de Medicina.

La ESVV se reunió por primera vez en 1989 y actualmente está constituida por más de 170 miembros veterinarios de otras disciplinas relacionadas con la virología, que provienen de unos 21 países. Se reúne anualmente en un congreso que intenta promover el intercambio de conocimientos y metodologías, así como la colaboración entre instituciones y grupos de investigación. El Congreso de 2012 llevará por título "One World, One Health, One Virology" y algunos de los temas que se tratarán serán: Virus emergentes, zoonosis virales; epidemiología, análisis de riesgo y modelización; infecciones virales enzoóticas; vacunas, antivirales e inmunología viral; diagnóstico virológico; virología clínica; evolución genómica; e interacciones virus-hospedador.

En las reuniones anuales de la ESCV (que surgió en 1997 de la fusión de la Sociedad Europea frente a las Infecciones Víricas y del Grupo Europeo de Diagnóstico Viroológico Rápido) se tratan temas de interés en relación con las infecciones virales en humanos. En la reunión de Madrid se abordarán de forma preferente aspectos relacionados con hepatitis víricas, especialmente hepatitis C, virus y trasplantes, infecciones por *Herpesviridae*, VIH, virus respiratorios y calicivirus. También se tratarán las nuevas tecnologías diagnósticas en virología clínica, metagenómica e identificación de nuevos virus, epidemiología molecular en virología, así como avances en antivirales y vacunas.

En esta ocasión se dará la oportunidad por vez primera de realizar una reunión conjunta de ambas sociedades, en la que se discutirán aspectos de interés común acerca de las infecciones virales zoonóticas, incluyendo aspectos básicos, de diagnóstico, de epidemiología y control. Se estudiarán especialmente los mecanismos que utilizan los virus para saltar las barreras entre especies, las infecciones por virus gripales animales y humanos, los virus del Nilo Occidental, de la fiebre del valle del Rift, de la fiebre hemorrágica Crimea-Congo, así como las relaciones entre virus y murciélagos y las infecciones por virus de la hepatitis E.

Más información en:



Secretaría Técnica del 15º CONGRESO ANUAL ESCV: Grupo Pacífico





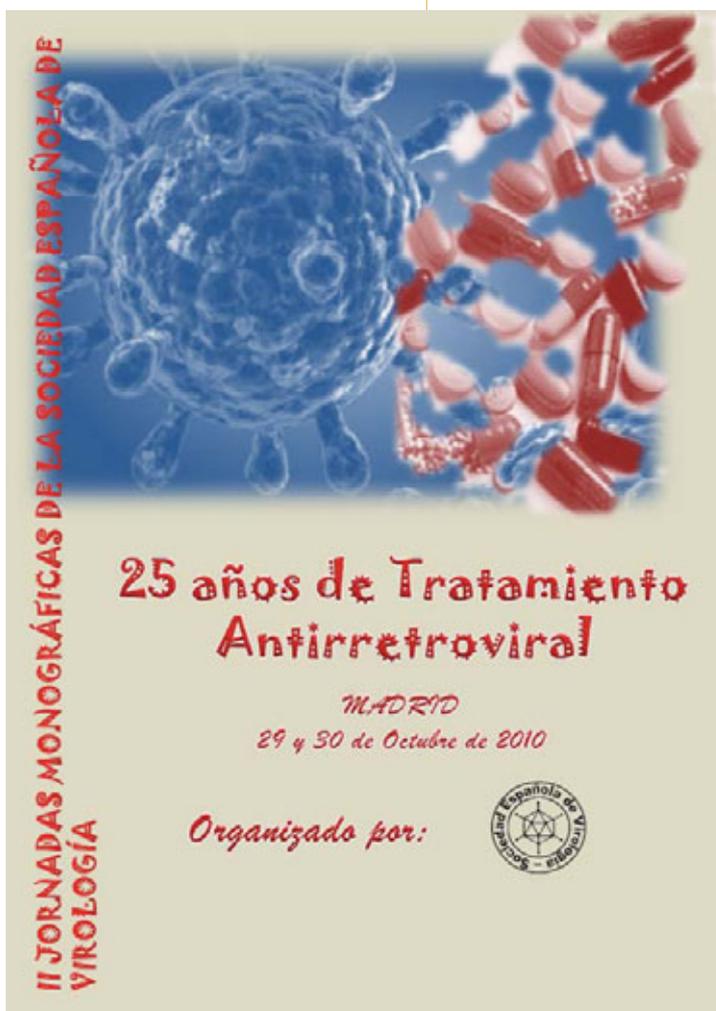
María Ángeles Muñoz Fernández
 mmunoz.hgugm@salud.madrid.org
 Laboratorio de Inmunobiología
 Molecular
 Hospital General Universitario
 Gregorio Marañón
 Universidad Complutense de Madrid

II Jornadas Monográficas de la Sociedad Española de Virología: 25 años de tratamiento antirretroviral

El 29 y 30 de octubre del 2010 se celebraron las II Jornadas Monográficas de la Sociedad Española de Virología en el Salón Imperial del Hotel La Habana, situado en el Paseo de la Habana, en Madrid. El contenido de las Jornadas se centró en los 25 años de tratamientos antirretrovirales, desde el inicio de la pandemia de VIH hasta nuestros días. El objetivo de estas jornadas fue la actualización de los conocimientos sobre tratamientos de la infección por el VIH, en especial los antirretrovirales. Estas Jornadas van dirigidas a titulados superiores con o sin formación especializada y a todos los profesionales interesados en el campo del tratamiento contra el VIH/SIDA, de tal forma que puedan participar estudiantes predoctorales, doctores, biólogos, virólogos, inmunólogos, médicos, farmacéuticos, químicos, etc. Son unas Jornadas muy activas y participativas, basadas en clases teóricas y divulgativas en las que al final del día nos hacemos una pregunta: ¿qué hemos aprendido? y la respuesta es una discusión y un resumen de todas las clases y ponencias impartidas, creando un ambiente de contribución y participación muy agradable y fructífero.

En primer lugar se llevó a cabo una presentación sobre el ciclo biológico del VIH y las posibles dianas terapéuticas que podrían ser encontradas; cómo han avanzado los tratamientos antirretrovirales, desde una perspectiva histórica hasta el papel de los inhibidores de la integrasa o los antagonistas de los correceptores de quimiocinas como nueva familia de fármacos. Este recorrido de los tratamientos fue presentado y discutido no solo para adultos sino también para niños y adolescentes.

Así mismo, se hizo un repaso del papel tan importante que juegan las mutaciones que confieren resistencias a los diferentes fármacos antirretrovirales. Se habló sobre el reservorio viral, los mecanismos moleculares de la latencia viral, cómo reactivar al VIH, y también sobre nuevas técnicas o técnicas más sensibles para cuantificar la replicación vírica persistente en individuos VIH con carga viral suprimida. Además, a un nivel más básico, se presentó el papel del citoesqueleto y la dinámica de membranas en la entrada e infección por el VIH, el papel de las proteínas de la envuelta tanto en la entrada como en la patogénesis y la transmisión del virus, así como las nuevas estrategias para identificar nuevos factores del hospedador implicados en la replicación y la transmisión del VIH. Finalmente, se hizo un recorrido sobre la investigación en vacunas frente al VIH tras 25 años de tratamiento antirretroviral, sobre el estado de la terapia génica y microbicidas en la prevención y tratamiento de la infección por el virus y las enseñanzas de otros sistemas virales, así como los mecanismos de resistencias a agentes mutagénicos.



X Jornadas sobre prevención y tratamiento de la infección por VIH en recién nacidos y niños, I Curso de la Cohorte Nacional Pediátrica (coRISpe)

X JORNADAS SOBRE PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIH EN RECIÉN NACIDOS Y NIÑOS

I CURSO DE LA COHORTE NACIONAL PEDIÁTRICA

CoRISpe

Miércoles, 1 de diciembre 2010
De 9 a 18:30 horas

AULA MAGNA DEL PABELLÓN DOCENTE
H.G.U. GREGORIO MARAÑÓN
C/ IBIZA, 45. 28007 MADRID

COORDINACIÓN CIENTÍFICA:

Dra. M^a Luisa Navarro Sección de Enfermedades Infecciosas H. Materno Infantil Gregorio Marañón	Dra. M^a Dolores Gurbindo Jefa de Sección de Inmuno-Pediatría H. Materno Infantil Gregorio Marañón	Dra. M^a Ángeles Muñoz Laboratorio de Inmuno-Pediatría H. U.U. Gregorio Marañón
--	---	--

SECRETARÍA CIENTÍFICA
Laboratorio Inmuno-Biología Molecular
Carmen Arroyo de Castro
Hospital Gregorio Marañón
C/ Dr. Castelo, 47- 28007 – Madrid
Fax: 91 5868018

INSCRIPCIÓN GRATUITA
Teléfono (91 5868565)
E-mail
(caray@salud.madrid.org)

Logos: Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Comunidad de Madrid, RIS, IISG-M, Abbott Laboratories Bristol-Myers Squibb, and the Spanish Society of Pediatrics (Sociedad Española de Pediatría).

Con motivo del día internacional del SIDA y en colaboración con la SEV, el 1 de diciembre de 2010 se celebraron, en el aula Magna del Pabellón Docente del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, las X Jornadas sobre prevención y tratamiento de la infección por VIH en recién nacidos y niños, I Curso de la Cohorte Nacional Pediátrica (coRISpe).

La temática se centró principalmente en la historia del diagnóstico y tratamiento antirretroviral, estudios clínicos-epidemiológicos, aspectos virológicos y tratamiento no antirretroviral; cómo viven la infección por el VIH los niños y los profesionales de otros países, las consecuencias del paso de niño a adolescente, la calidad de vida del niño infectado por el VIH, y el papel del BioBanco VIH en la infección pediátrica. Se fue discutiendo, paso a paso: cómo han cambiado los métodos diagnósticos y de seguimiento; qué guías de tratamientos antirretrovirales hay, cómo aplicarlas, cuál es la mejor estrategia para comenzar, y cuáles son los fármacos posibles en un futuro; cómo afecta a la calidad de vida de los niños el enterarse de que están infectados por el VIH, el tener que tomar la medicación de por vida, en qué se puede ayudar durante los pasos de niño a adolescente y a adulto; y examinar

el significado predictivo de la carga viral o el estado del sistema inmunitario de un niño infectado. También se discutió sobre la relevancia de tener bases de datos o una cohorte nacional pediátrica para poder llevar a cabo estudios clínico-epidemiológicos y el tener muestras asociadas a esos datos para hacer estudios básicos o de traslación a la clínica, tales como: el estudio de resistencia a antirretrovirales, la importancia de los subtipos virales en la clínica y el tratamiento, posibilidades de la terapia génica en el tratamiento de enfermedades infecciosas, y el problema de las células de memoria latentemente infectadas para lograr una curación. Las Jornadas y el Curso fueron muy dinámicos, con más de 150 participantes entre los que se encontraban pediatras especialistas en infección por VIH, psicólogos, biólogos, virólogos, farmacéuticos, químicos, estadísticos, personal de enfermería, estudiantes, residentes, etc. Una gran parte de los asistentes comentaron la relevancia que supone este tipo de actividad que reúne a profesionales de distintos campos, y alabaron la calidad de las comunicaciones y, sobre todo, lo beneficioso de las preguntas y discusiones que hubo tanto dentro como fuera de la sala. Las Jornadas y el Curso terminaron con un gran aplauso, esperando que las siguientes tengan el mismo éxito.



M^a Esperanza Gómez-Lucía
Duato

duato@vet.ucm.es

Catedrática de la Facultad de
Veterinaria de la UCM

Miembro de la Junta Directiva de la SEV
Coordinadora General del Máster en
Virología



Éxito de la Primera edición del Máster en Virología

La primera edición del Máster en Virología ha sido, a juzgar por los comentarios de alumnos y de profesores, un éxito. Hemos tenido un total de 30 estudiantes matriculados, un número muy adecuado para ser la primera vez, y que nos ha dado oportunidad de conocerlos a todos y de entablar conversaciones con ellos. Han procedido de diferentes licenciaturas: CC. Biológicas (11), Veterinaria (11), Biotecnología (4), Bioquímica (3), Tecnología Química (1); y de distintos países: España (25), México (1), Perú (2), Bulgaria (1) y República Centroafricana (1). La mayoría de los estudiantes han cursado el Máster en un único año; pero un estudiante lo cursa en dos, por interferir con su horario de trabajo. Hubo un abandono por motivos de salud. El número de alumnos fue insuficiente para que se impartieran las asignaturas de *Virus de microorganismos*, *Virus en la célula vegetal*, y *Los virus en agricultura*.

Si el Máster ha tenido tanto éxito ha sido gracias al gran panel de profesores con el que hemos tenido la fortuna de contar, verdaderos expertos en sus temas a nivel mundial. Los comentarios de los estudiantes eran unánimes: qué gran fortuna recibir clase de científicos tan renombrados. Este año han participado 162 profesores, de los cuales alrededor del 80% procedían de Madrid. La Sociedad Española de Virología se ha hecho cargo de los gastos de viajes del 20% de profesores de fuera, ya que, desgraciadamente, la Universidad Complutense de Madrid no contribuye económicamente, de manera específica para ello, con los gastos de los másteres que oferta. Desde estas líneas queremos agradecer a todos los profesores, pero muy especialmente a aquellos que salieron temprano de su lugar de trabajo en alguna provincia diferente de Madrid, invirtieron gran parte del día entre ida y vuelta del transporte, e impartieron su clase de 90 o 120 minutos.

Aparte de que los profesores han participado en las asignaturas, afortunadamente también han ofrecido sus laboratorios para que los alumnos pudieran realizar la parte correspondiente a Prácticas y al Trabajo Fin de Máster. De esta forma, los estudiantes han acudido al CBMSO (4), CIB (2), CISA-INIA (1), CNB (2), Instituto de Salud Carlos III (7), Facultad

de Veterinaria (4), Hospital Gregorio Marañón (2), INIA (2) y Laboratorio Central de Veterinaria de Algete (2). Todos los estudiantes han realizado trabajos muy interesantes, y en el apartado de "Valoración personal" en la Memoria han indicado, sin excepción, lo que les ha ayudado a crecer la experiencia del Trabajo Fin de Máster, puesto que han necesitado organizar sus experimentos, aportar hipótesis, analizar los resultados y realizar una búsqueda bibliográfica intensa para avalar o rebatir sus resultados. Esperamos que los directores de estos Trabajos Fin de Máster estén igual de satisfechos con la experiencia como los propios alumnos... y que sigan ofertando sus laboratorios y conocimientos desinteresadamente para formar a estos estudiantes con los que se beneficiará la Virología en general.

Foto: Cortesía de Fernando Ortíz Martínez de Carnero



Primera promoción del Máster en Virología, acompañados de algunos profesores del mismo.



Historia de la Virología

COORDINADOR

Rafael Nájera Morrondo. rafael.najera@isciii.es

Hepatitis B: un apasionante camino de investigación

A la memoria de Baruch Samuel Blumberg, premio Nobel de Medicina, fallecido de un infarto a la edad de 85 años el día 5 de abril de 2011



Retrato de Tom Trower (NASA, 1999). Wikipedia

por Jose Manuel Echevarría

“La amarillez aguda se extiende rápidamente... la orina muestra un sentimiento rojo... fiebre alta, incomodidad y picores... El paciente muere entre cuatro y diez días después.”

*De las Enfermedades
Hipócrates de Kos (460-356 a. C.)*

Así describió Hipócrates la hepatitis aguda fulminante hace dos milenios y medio. Se dice que en su obra *De las Epidemias* describió también una epidemia de hepatitis A –¿por qué no E?– en Atenas. En *De la Cirugía*, habló de los «miasmata», que podían causar enfermedades tras penetrar en el cuerpo a través de las heridas; especificó cómo el cirujano debía recortar sus uñas para trabajar, y recomendó que sus ayudantes trabajasen en silencio. Casi podría decirse que Hipócrates logró reunir en su mente todas las piezas del rompecabezas, que solo le faltó poner en orden miasmas, enfermedad y epidemias para completar una imagen enfocada de la realidad. ¿Quizá lo hizo?; tal vez sí. No nos legó esa reflexión en ningún escrito del que tengamos noticia, eso es todo lo que podemos decir. En todo caso, sus detallados testimonios nos permiten concluir, con bastante base, que al menos alguno de los dos virus de transmisión oral-fecal productores de hepatitis que conocemos hoy, causaba ya problemas en la Grecia clásica.

Sin embargo, algo llama la atención. La hepatitis A aguda fulminante es bastante rara, y la hepatitis E fulminante solo es frecuente en las mujeres embarazadas, un detalle que a buen seguro no hubiese escapado al fino ojo del médico de Kos, descendiente directo del mismísimo Heracles según la tradición local. ¿Sufrían, acaso, aquellos enfermos griegos una hepatitis B fulminante? ¿Quizás una sobreinfección por virus delta?

El misterio de la hepatitis B

La caracterización molecular de las cepas de virus de la hepatitis B (VHB) que hoy infectan a los amerindios de Sudamérica y a los nativos de las islas más orientales del Pacífico Sur, le vino a dar la razón al antropólogo Thor Heyerdahl, el intrépido tripulante de la expedición Kon-Tiki. Él sostuvo en los años treinta del siglo pasado que los indígenas americanos lograron navegar miles de kilómetros hacia el oeste en embarcaciones de totora hasta alcanzar esas islas, y que dejaron su huella en el arte y en las tradiciones de

Todo parece indicar que los *Hepadnaviridae* fueron, en su origen, virus de aves, y que el linaje de mamíferos que terminó por generar ese ancestro evolucionó en América y entre los roedores

La aparición del ancestro común a todos los ortohepadnavirus de primates hominoideos, cuyo linaje más antiguo corresponde al genotipo F del VHB, habría tenido lugar hace solo tres mil años

sus habitantes actuales mucho antes de que los castellanos llegasen al Perú.

En tanto que las cepas de VHB propias de los nativos del Pacífico Occidental pertenecen al linaje del genotipo C, las de los nativos orientales pertenecen con frecuencia al del genotipo F, un linaje evolutivo a todas luces americano. Heyerdahl demostró con su travesía que la hazaña era posible, y la biología molecular vino a demostrar más tarde que el genotipo F del VHB completó realmente esa singladura muchos años atrás. Pero, ¿cuántos años? Esta pregunta nos interesa para responder a las anteriores, porque la filogenia nos dice que ese linaje viral es el más antiguo de todos los conocidos, el más cercano al ancestro común a los linajes humanos y al linaje que evolucionó en los primates del Nuevo Mundo, representado este último por el hepadnavirus del mono lanudo americano, *Lagothrix lagotricha*. Veamos, pues, qué más nos dice.

Todo parece indicar que los *Hepadnaviridae* fueron, en su origen, virus de aves, y que el linaje de mamíferos que terminó por generar ese ancestro evolucionó en América y entre los roedores. La marmota canadiense (*Marmota monax*) y sus parientes cercanos, las ardillas terrestres americanas, son los únicos mamíferos no primates en los que se conocen ortohepadnavirus, que es el género que alberga los *Hepadnaviridae* de mamíferos. Al margen del virus del mono lanudo mencionado antes, el resto de los ortohepadnavirus se ha aislado exclusivamente de primates hominoideos (gibones, orangutanes, gorilas y chimpancés), y se consideran todos como VHB, es decir, como miembros del linaje al que pertenecen los genotipos humanos. Si lo pensamos bien, hay, sin embargo, algo extraordinario en todo esto.

En América no existe ni ha existido nunca, hasta donde sabemos, otro primate hominoideo más que nuestra es-

pecie; todos los demás fueron nativos de África o Eurasia y jamás llegaron allí. La separación de los linajes ancestrales de los primates del Viejo y el Nuevo Mundo sucedió hace más de sesenta millones de años como consecuencia de la formación del océano Atlántico. Si no existen ortohepadnavirus en otros primates del Viejo Mundo distintos de los hominoideos, y si el genotipo F del VHB representa su linaje más antiguo y más próximo al del virus del mono lanudo, debemos concluir que el linaje del VHB comenzó en América como un linaje humano, y que los linajes de los virus que infectan hoy a gibones, orangutanes, gorilas y chimpancés son más recientes y derivan de él. Estamos, pues, hablando de un proceso que hubo de iniciarse necesariamente dentro de los últimos catorce mil años, el tiempo que puede pensarse que lleva nuestra especie viviendo en América.

VHB: ¿una vuelta al mundo en tres mil años?

El panorama de las relaciones filogenéticas entre los *Hepadnaviridae* se ha enriquecido con los resultados de los análisis de reloj molecular. La alta variabilidad que deriva de la replicación de sus genomas por una ADN polimerasa que presenta actividad de retrotranscriptasa, limita más el significado de esos análisis que para el caso de cualquier otro virus ADN, pero, aún así, lo cierto es que las conclusiones de los estudios están muy de acuerdo con todo lo razonado antes ^[1].

Según dichas conclusiones, los primeros *Hepadnaviridae* aviarios habrían aparecido hace treinta mil años, y los primeros ortohepadnavirus lo habrían hecho hace unos diez mil como virus de roedores en el Nuevo Mundo. La aparición del ancestro común a todos los ortohepadnavirus de primates hominoideos, cuyo linaje más antiguo corresponde al genotipo F del VHB, habría tenido lugar hace solo tres mil años. Los virus humanos se habrían

separado después en dos clados: uno para los genotipos B y E (linajes oriental-continental y africano-subsahariano) y otro para los genotipos C, A y D (linajes oriental-oceánico y euro-mediterráneo-asiático, englobando este los dos últimos genotipos). Los restantes se separarían también en dos clados, africano (chimpancé gorila) y asiático (gibón-orangután).

Una lectura simple de todo esto nos llevaría a dos conclusiones: la primera, que parece poco probable que un virus que hubo de salir de América hace tres mil años produjese casos de hepatitis fulminante en Grecia solo quinientos años después; la segunda, que alguien que portaba un VHB que fue ancestro directo del actual genotipo F, salió de América hace no más de tres mil años, iniciando un proceso de diseminación del virus que terminó por alcanzar no solo a los pobladores humanos de todo el planeta, sino también a los otros cuatro géneros de primates hominoideos que sobreviven hoy. La incertidumbre afecta, sin embargo, a estas conclusiones, no solo por el ya mencionado problema de la retrotranscripción, sino también por la dificultad adicional que suponen los fenómenos de recombinación entre cepas –que sabemos que existen, pero que conocemos mal– para ajustar el reloj. El estudio de las cepas del virus delta, un agente que habría coevolucionado con el VHB durante todo ese tiempo, ha arrojado ya, sin embargo, alguna luz en apoyo de esas tesis y podrá sin duda aportar más datos en un futuro.

Por mi parte, solo señalar que: 1) Solo los *Caulimoviridae* comparten con los *Hepadnaviridae* esa rara peculiaridad de poseer un genoma de ADN que replica mediante una retrotranscriptasa; 2) El virus delta es un ser único en el mundo de los virus de animales que solo se asemeja a los viroides de vegetales; 3) El genotipo III del virus delta representa su linaje más antiguo

y se asocia por completo al genotipo F del VHB; 4) Las poblaciones amerindias de la cuenca amazónica sufren una de las endemias de hepatitis B y de hepatitis delta más elevadas del planeta, y dicha endemia comprende, en exclusiva, cepas de VHB del genotipo F y cepas de virus delta de genotipo III; y 5) No faltan entre los *Caulimoviridae* agentes que infectan especies vegetales originales de América. Por lo demás, la circunnavegación del VHB habría de cerrarse entre los siglos XVI y XVII de nuestra era, cuando los colonos europeos llevaron allí esos genotipos A y D del VHB de origen euroasiático que ahora prevalecen en los Estados Unidos, en el Canadá y en el Cono Sur.

Que nos hallemos ante un agente infeccioso humano de enorme impacto en salud pública cuyo origen último estaría en un salto de reino que le llevó de los vegetales a los animales vertebrados, es solo una pura especulación de mi mente, quizás en exceso imaginativa. Con todo, estoy seguro de que toda esta historia la hubiese querido para sí el señor von Daniken cuando escribió su *Recuerdos del Futuro y Viaje a las Estrellas*, aquel superventas hecho de supuestos misterios que se publicó hace ya cuarenta años. Confieso que yo me lo leí tres veces.

La pista australiana

A finales de la década de 1950, la transfusión sanguínea era una terapia plagada de efectos indeseables. Entre quienes investigaban las causas de esos efectos se hallaba el joven Baruch Blumberg, que ayudaba a Anthony Allison en los NIH a caracterizar nuevas proteínas de la sangre que pudiesen ser responsables de algunos de ellos a través de fenómenos inmunológicos. Contaban para ello con una colección de sueros que Blumberg había recolectado previamente en Indonesia, ampliada luego con otros muchos que procedían de numerosas

A finales de la década de 1950, la transfusión sanguínea era una terapia plagada de efectos indeseables

regiones del planeta. La herramienta para su búsqueda fue la inmunodifusión doble en gel (IDG), desarrollada en 1948 por el sueco Örjan Ouchterlony para identificar la sangre humana en el ámbito forense.

La IDG era aún una técnica puntera en inmunología en aquel momento, y la noticia de su puesta a punto por Blumberg y Allison terminó por llegar a oídos de Harvey Alter, que trabajaba en el banco de sangre de la institución. Alter enriqueció el estudio aportando muestras tomadas de pacientes politransfundidos y de otros pacientes que habían desarrollado reacciones adversas a la transfusión. Fruto de esos esfuerzos fue el hallazgo, en 1963, de un suero procedente de un paciente hemofílico que rendía claras bandas de precipitación cuando se enfrentaba con una muestra concreta de la colección de Blumberg que procedía de un aborigen australiano. Tras realizar el mismo hallazgo en muestras de otros pacientes con hemofilia y de pacientes con leucemia, el equipo amplió su estudio hasta llegar a publicar unos resultados que incluyeron más de medio centenar de muestras positivas^[2]. Aunque los pacientes aquejados de esas dos enfermedades mostraron las frecuencias más altas de reactividad (11-28%), el estudio del panel de muestras aportado por Blumberg reveló también frecuencias altas (6-13%) entre las procedentes de Taiwán y entre las recogidas de la población aborigen de Australia. Finalmente, decidieron bautizar a la proteína responsable de la reacción como «antígeno Australia». Comienza ahí la historia oficial de la hepatitis B, pero lo cierto es que los autores de ese artículo aún no lo sabían, y también que muchos otros se habían preocupado antes de ella.

El virus de la hepatitis B

La primera epidemia de hepatitis B científicamente documentada, hasta donde esto era posible entonces, suce-

dió en una fábrica de Bremen (Alemania) en 1883-84. Los afectados se contaron entre un grupo de trabajadores que fueron revacunados contra la viruela en la fábrica, y al menos 191 de ellos sufrieron una hepatitis aguda. Treinta años después, un médico del *Australian Army Medical Corps* describió otra epidemia de ictericia, esta muy probablemente de hepatitis A o E, entre los soldados australianos que participaban en la guerra de Crimea. Ya en la década de 1940, Paul Beeson, de la *Emory University*, describió siete casos de hepatitis aguda secundaria a transfusión, y el británico James Cameron revisó el carácter infeccioso de la hepatitis a propósito de las observaciones realizadas en dos hospitales de campaña ubicados en Palestina durante los primeros meses de la Segunda Guerra Mundial. Ese mismo año entraron en escena, además, dos especialistas que habrían de marcar hitos importantes en el estudio de la hepatitis B durante las siguientes décadas: Sheila Sherlock, con un estudio detallado sobre la patología de la hepatitis aguda^[3]; y Walter Bradley, describiendo los resultados preliminares de un experimento amplio de transmisión a voluntarios en una breve carta a *Lancet*^[4].

Había, pues, no pocos datos disponibles sobre las hepatitis a finales de la década de 1960; solo faltaba que alguien especialmente capaz de pensar «en grande» los analizase y discutiese en un único contexto. Esa labor la completó el excepcional pediatra Saul Krugman, quien diseñó y ejecutó un estudio destinado a esclarecer la historia natural de la hepatitis, basado en los niños que acudían al departamento de pediatría de la Universidad de Nueva York^[5]. Se confirmó en él la existencia de dos enfermedades diferentes: la hepatitis infecciosa clásica, epidémica, muy transmisible y de corta incubación; y la hepatitis sérica, no epidémica, menos contagiosa y de incubación larga. Se estableció ade-

La primera epidemia de hepatitis B científicamente documentada, hasta donde esto era posible entonces, sucedió en una fábrica de Bremen (Alemania) en 1883-1884

Los estudios realizados por Baruch Blumberg ya apuntaban la posibilidad de que el «antígeno Australia» fuese la marca distintiva del virus responsable de la hepatitis sérica, cuando Alfred Prince, del laboratorio de virología del centro de transfusión de Nueva York, abordó la tarea de demostrarlo

más, por primera vez, que la primera generaba inmunidad frente a ella misma, pero que quienes sufrían la forma sérica no quedaban inmunes frente a la forma clásica. En la discusión de ese artículo se especulaba ya abiertamente con la existencia de dos virus diferentes que serían responsables de dos enfermedades similares, pero distintas.

Los estudios realizados por Baruch Blumberg ya apuntaban la posibilidad de que el «antígeno Australia» fuese la marca distintiva del virus responsable de la hepatitis sérica, cuando Alfred Prince, del laboratorio de virología del centro de transfusión de Nueva York, abordó la tarea de demostrarlo. Encontró, de hecho, el antígeno en varios casos de hepatitis postransfusional, y lo hizo en los momentos inmediatamente anteriores a la presentación de la ictericia, es decir, durante el período de incubación de la enfermedad^[6]. Puede decirse que todo estaba ya listo para la irrupción de un buen grupo de microscopistas electrónicos que lograron fotografiar el virus, y el que lo consiguió por primera vez fue el del hospital Middlesex de Londres^[7]. En honor a su líder, David S. Dane, el virión del VHB se conoce desde entonces como «partícula de Dane». Cabe destacar que los autores describieron también los agregados esféricos y filamentosos que forma el que hoy conocemos como antígeno de superficie del VHB (HBsAg), y que los consideraron ya como agregados no infecciosos de la proteína de la envuelta.

Los términos «hepatitis A» y «hepatitis B» habían comenzado ya a utilizarse entre los especialistas tras conocerse el trabajo de Krugman mencionado antes. Así, cuando Stephen Feinstone, Albert Kapikian y Robert Purcell describieron desde los NIH por primera vez el virus de la hepatitis A, a finales de 1973, utilizaron ya esa nomenclatura^[16]. Ese mismo año, Sheila Sherlock y Jenny Heathcote habían publicado sus estu-

dios sobre la transmisión de la hepatitis B en Londres refiriéndose a la enfermedad como «hepatitis tipo B», y al «antígeno Australia» como «HBsAg».

El virus que produce cáncer

El descubrimiento del virus responsable de la hepatitis postransfusional revolucionó el mundo de la transfusión desde la entrada en vigor de las leyes que, en 1972, declararon obligatorio estudiar las donaciones de sangre para presencia del HBsAg y excluir las positivas en todo el territorio de los EE.UU. Para poder llevar esa iniciativa a la práctica hubo de iniciarse, sin embargo, otra revolución en el mundo del laboratorio clínico.

Quienes tenemos ya suficientes años como para haberla utilizado alguna vez, sabemos bien que la IDG es una técnica incómoda, laboriosa y muy poco sensible, nada que pueda ser en absoluto útil para analizar a diario miles de muestras. Fue eso lo que motivó que quienes habían de llevar adelante el escrutinio del HBsAg en las donaciones de sangre, prestaran atención a lo que Rosalyn Yalow y Solomon Berson habían ideado años antes para poder medir con sensibilidad y precisión la concentración de la insulina en la sangre de los pacientes diabéticos. La técnica, aún muy poco difundida entonces, se llamaba radioinmunoensayo (RIA), y no solo entró por la puerta grande en la microbiología clínica de la mano del HBsAg en ese momento, sino que fue el precedente de un hermano aún por nacer que habría de cambiarlo todo años después en la especialidad: el enzoinmunoanálisis. Por mi parte, tuve la fortuna de que me tocara ese mágico momento de mediados de la década de 1970 para iniciar mi andadura profesional como virólogo, estrenándome, precisamente, con la IDG.

Los primeros métodos de RIA para detección del HBsAg fueron el primer paso en el esclarecimiento de la histo-

En 1980, los trabajos independientes de Shafritz y Tiollais establecen la relación entre el VHB y el cáncer primario de hígado. Las sucesivas generaciones de vacunas frente al VHB (purificada de plasma y recombinante) pasan así a ser las primeras vacunas capaces de prevenir un cáncer

ria natural de la hepatitis B, y bastaron en sí mismos para desvelar el fenómeno de la persistencia del VHB y para perfilar el enorme problema de salud pública que representa. El grupo de Sheila Sherlock describió muy pronto lo esencial de la historia natural de la hepatitis B crónica^[8], estableciendo el papel de la inmunidad celular en la producción del daño hepático^[9]. Años más tarde, ya en 1980, el grupo de David Shafritz informaba en *Nature* de la detección del ADN del VHB integrado en el genoma de los hepatocitos de pacientes con hepatitis crónica y carcinoma hepatocelular. En las dos siguientes páginas de ese número de *Nature*, el grupo de Pierre Tiollais comunicaba desde el Instituto Pasteur de París el mismo hallazgo, describiendo cómo el genoma viral residía en el celular^[10]. Estos hechos justificaban especular con la implicación directa del VHB en la producción de un cáncer, algo que en aquella época solo había podido plantearse seriamente en virología humana para el virus de Epstein-Barr y el linfoma de Burkitt.

La ingeniería genética crea una vacuna

Los estudios inmunológicos realizados en 1971-72 por los grupos de June Almeida y Lars Magnius sentaron las bases para la comprensión de la inmunidad humoral en la hepatitis B y para el desarrollo de los primeros prototipos de vacuna, basados en material antigénico purificado de la sangre de portadores o en preparaciones de virus inactivado. Ocho años después, el *New England Journal of Medicine* daba cuenta de los primeros resultados que demostraban su eficacia en un ensayo clínico controlado^[11]. Fue aquella vacuna fabricada con HBsAg nativo y purificado, la primera que habría de ser eficaz para prevenir un cáncer en los seres humanos, pero es cierto que resultaba manifiestamente insuficiente para incidir de verdad sobre el enorme problema de salud que suponía la hepatitis B en el mundo. La solución ha-

bría de venir, de nuevo, de la mano de una innovación pionera.

En 1981, la colaboración entre grupos de las universidades de Edimburgo, Harvard y Heilderberg con la empresa suiza *Biogen SA* hizo posible producir el HBsAg *in vitro* por clonación y expresión de su correspondiente gen en *Escherichia coli*. Un año después, eran dos grupos de las universidades de Washington y de California en San Francisco los que, junto a la *Chiron Corporation*, comunicaban el mismo logro utilizando *Saccharomyces cerevisiae* como vector. Dos años más tarde, *Merck Sharp & Dohme* daba a conocer al mundo desde las páginas de *Nature* el logro de la primera vacuna recombinante frente a la hepatitis B^[12], una vacuna que, en sus distintas versiones, fue durante más de veinte años la única vacuna recombinante aprobada para uso masivo en seres humanos. La posibilidad de producir esta nueva vacuna en cantidades virtualmente ilimitadas, permitió implantar estrategias de vacunación eficaces en las regiones de alta endemia y, finalmente, iniciar una estrategia de erradicación a escala global, coordinada desde la Organización Mundial de la Salud, que se extiende hasta la actualidad. Aún con grandes dificultades, y con estimaciones de éxito que deben corregirse una y otra vez, la erradicación de la hepatitis B continúa contemplándose como un hito alcanzable por la comunidad científica.

La investigación en torno al VHB ha sido muy intensa desde aquellos años, y es mucho lo que este agente nos ha enseñado hasta hoy, y mucho lo que sin duda nos enseñará aún en el futuro. No obstante, puede decirse que la historia de la hepatitis B culmina, en lo esencial, con este último hito. Pero, como ya se adelantó antes, el VHB no camina en solitario por la vida, y la historia de su acompañante constituye otra historia en sí misma.

Los estudios sobre la «fiebre negra de la Amazonía», y sobre enfermedades similares observadas en el sur de Italia, conducen al descubrimiento del agente δ , o virus de la hepatitis D, por Mario Rizzetto en 1977

La fiebre negra de las selvas de Sudamérica

En el año 1967, la revista brasileña *O Hospital* publicó un artículo que describía la entidad clínica conocida desde años atrás en la Amazonía brasileña occidental como la «fiebre negra»^[13]. En muchos aspectos, aquella misteriosa enfermedad hemorrágica aguda, con mucha frecuencia mortal, se asemejaba a la que los médicos del nordeste de Colombia llevaban más de treinta años llamando «fiebre de Santa Marta». Este nombre respondía al hecho de observarse principalmente en las comunidades amerindias que habitan la ladera colombiana de la Sierra de Santa Marta, cuya cadena oriental es conocida en Venezuela como Sierra de Perijá. Por sus características clínicas y por la localización geográfica de los casos, la «fiebre negra» de la Amazonía brasileña comenzó a conocerse desde entonces como la «hepatitis de Labrea», una forma especialmente agresiva de hepatitis fulminante que afectaba a los niños y los adultos de las selváticas regiones de Sena Madureira, Acre y Boca do Acre, a veces en forma de brotes epidémicos.

Sin embargo, lo cierto era que esa forma grave de hepatitis fulminante también se había observado en Europa, concretamente en las regiones más meridionales de Italia. Estudiando retrospectivamente biopsias hepáticas de portadores crónicos de VHB de esas regiones, investigadores del *Ospedale Mauriziano Umberto I* de Turín, la Facultad de Medicina de la Universidad de Turín, y la Universidad Claude Bernard de Lyon encontraron un nuevo sistema antígeno-anticuerpo atribuible a la presencia de un nuevo agente que nominaron, provisionalmente, como «agente δ »^[14]. Este nuevo agente fue caracterizado casi diez años después, y resultó ser un virus defectivo, dependiente del VHB, cuyo genoma solo se asemejaba en

naturaleza, organización y estructura a los viroides de vegetales. Se especuló así, por primera vez, con la idea de que un agente infeccioso humano pudiese haber emergido no ya de un salto de especie, sino de un espectacular salto de reino.

La conexión entre las hepatitis fulminantes observadas en Sudamérica y la infección por el nuevo virus, que finalmente se dio en bautizar como virus de la hepatitis D (VHD), se realizó un par de años antes de su caracterización molecular gracias a un método de RIA para la detección de anticuerpos frente al agente desarrollado por investigadores de los NIH americanos. La ocasión la proporcionó un largo brote epidémico de hepatitis fulminante que había afectado a los indígenas yucpa de la Sierra de Perijá entre 1979 y 1982, cuyo estudio retrospectivo reveló como debido a la diseminación del VHD en una población que mostraba una altísima endemia de infección por VHB^[15]. Los estudios que demostraron la responsabilidad del VHD en la etiología de las hepatitis de Labrea y Santa Marta no se hicieron esperar mucho.

El esclarecimiento de la etiología de esa enfermedad que un día se conoció como la «fiebre negra de la Amazonía», sirvió como acicate para estudiar la epidemiología de la hepatitis B en los amerindios amazónicos, y los estudios pusieron pronto de manifiesto la existencia de una endemia de enormes proporciones en la gran mayoría de las comunidades estudiadas. Paralelamente, los ensayos clínicos destinados a documentar la eficacia de la vacuna recombinante frente a la hepatitis B, promovieron el estudio de la epidemiología del VHB en el África tropical, y los datos generados revelaron un patrón de diseminación dominante basado en la transmisión horizontal del virus durante la infancia. Ese mismo patrón de transmisión se pudo documentar también en las comunida-

des indígenas de la Amazonía^[16], y los mecanismos que lo operan en una y otra región son aún un enigma por desentrañar.

Últimos años: ¿dónde y cómo «se oculta» el VHB?

Según el estado de la cuestión, el VHB establece una infección crónica productiva en un 5-10% de los individuos a los que infecta merced a un sofisticado mecanismo de bloqueo de la respuesta inmune específica. Cuando parte de ese bloqueo se desmorona, la infección crónica se prolonga merced a la emergencia por selección de ciertos mutantes de escape generados durante la fase de inmunotolerancia. En el 90-95% restante, la infección es controlada por la respuesta inmune, el virus es eliminado, y el individuo queda inmune a la reinfección para el resto de sus días. Sin embargo, este elegante y elaborado esquema no explica todas las observaciones.

En la década de 1970, la quimioterapia antitumoral comenzó a generalizarse en la atención de los pacientes con cáncer. Muy pronto se observó que algunos de los pacientes tratados experimentaban lo que ya entonces se describió como una «reactivación» de la hepatitis B. En muchos casos se trataba de exacerbaciones, o reagudizaciones, de una infección crónica ya presente antes del tratamiento, pero otros correspondían a pacientes negativos para HBsAg y positivos para anti-HBs, es decir, a personas que habían resuelto en el pasado la infección aguda. Más adelante, cuando los trasplantes de riñón se generalizaron, se observaron reactivaciones similares entre los pacientes trasplantados durante el tratamiento inmunosupresor. La ausencia de fuentes externas de infección identificables y la propia presencia de niveles elevados de anti-HBs, que habían de conferir protección, apuntaban a la idea de que esos pacientes albergaban una forma

de infección persistente diferente de la infección crónica productiva, una nueva forma de persistencia que parecía, además, estar sometida al control del sistema inmune.

Una vez que la experimentación con primates hominoideos quedó relegada al pasado, la investigación sobre el VHB se vio huérfana de un sistema experimental *in vivo*. Sin embargo, el descubrimiento del ortohepadnavirus de la marmota canadiense (*Woodchuck hepatitis virus*, WHV) ofreció al menos un sistema de comparación, ya que la historia natural de la infección que causa en las marmotas se asemeja mucho a la que causa el VHB en su hospedador humano. Tras el desarrollo de los primeros sistemas ultrasensibles de amplificación genómica, su aplicación al estudio de la infección experimental de las marmotas por el WHV reveló un dato sorprendente, aunque quizá no del todo inesperado: las marmotas infectadas jamás lograban erradicar por completo el virus^[17]. El WHV continuaba presente en el organismo de las marmotas, que aclaraban la antigenemia y que desarrollaban anticuerpos frente al WHsAg, el antígeno de superficie del WHV. Esa persistencia era silente y sucedía esencialmente en los linfocitos, y solo ocasionalmente implicaba episodios de replicación viral detectable.

Todo lo anterior recuerda, sin duda, los eventos esenciales de la latencia de los virus herpes humanos. En el caso de los virus herpes simplej, la latencia sucede en las neuronas de los ganglios sensitivos, y el genoma viral reside en ellas como un episoma ubicado en el citoplasma del cuerpo neuronal, expresando tan solo unas pocas funciones que no alertan al sistema inmunológico sobre su presencia. Hoy sabemos que el genoma del VHB puede encontrarse como episoma (ADN circular covalentemente cerrado) en el citoplasma de los linfocitos de muchas de las personas que ex-

Las observaciones realizadas en pacientes inmunodeprimidos, y la experimentación con el hepadnavirus de la marmota, ya en los albores del siglo actual, sugieren que el VHB podría también persistir a través de fenómenos de latencia. De ser ello cierto, sería el único virus humano conocido capaz de hacerlo a través de los tres mecanismos de persistencia viral que conocemos: infección crónica, latencia e integración.

hiben marcadores de infección pasada y resuelta [18], y algunos datos obtenidos sobre donantes de sangre sugieren que quizás el VHB pueda ocultarse y mostrarse periódicamente al sistema inmunológico en forma similar a como lo hacen los virus herpes mediante su característica estrategia de latencia-recurrencia-reactivación [19]. De ser esto cierto, el VHB sería el único virus humano que podríamos calificar como capaz de persistir a través de los tres mecanismos de persistencia viral que conocemos: infección crónica, latencia e integración.

La investigación de la hepatitis B en España

La historia contemporánea de la hepatitis B nació, como hemos visto, en el mundo de la transfusión sanguínea, y España no fue una excepción en ello. En el año 1970, los hepatólogos del hospital Valle de Hebrón de Barcelona irrumpieron en el escenario de la literatura científica internacional sobre la hepatitis B para quedarse, y lo hicieron de la mano del banco de sangre del hospital con una carta sobre el «antígeno Australia» en España. Poco después, continuaron vivos en el tema con una comunicación muy pionera sobre los subtipos del HBsAg en pacientes con glomérulonefritis. A partir de ahí, las aportaciones de este grupo al conocimiento de la hepatitis B, especialmente en lo que toca a los aspectos clínicos y al tratamiento de los pacientes con hepatitis B crónica, han sido constantes. Correspondió, asimismo, a este grupo comunicar los primeros datos sobre la infección por el VHD en nuestro país. Sin salir aún de Barcelona, los hepatólogos del Hospital Clínico Provincial iniciaron su también larga andadura internacional en el tema con la primera comunicación sobre VHB y carcinoma hepatocelular remitida desde España.

A partir de 1975, fueron muchos los grupos que se incorporaron a la gene-

ración de datos sobre la hepatitis B en España, esencialmente en revistas locales. En el plano internacional, encontramos, ya en la década de 1980, al grupo del Hospital Clínico de Granada, al de la Fundación Jiménez Díaz de Madrid, al del Hospital Clínico de Valencia, y más tarde a muchos otros que aportaron resultados sobre la patología, el diagnóstico, el tratamiento y la epidemiología de la hepatitis B.

Por lo que concierne más directamente al autor de este artículo, diré que la andadura internacional del Centro Nacional de Microbiología en este tema comenzó en el año 1988 con una comunicación sobre la epidemiología del VHD encabezada por Pilar León, seguida inmediatamente de otra referente a un patrón serológico atípico de marcadores de infección por VHB que un grupo francés había propuesto meses antes como reflejo de la hipotética existencia de una variante viral nueva. El trabajo posterior se centró esencialmente en dos aspectos: los estudios en torno a la peculiar situación de las poblaciones amerindias de Sudamérica y la investigación de la epidemiología molecular del VHB en España, incluyendo la caracterización de variantes del HBsAg de potencial relevancia en salud pública. Ha sido, sin duda, este último el de más continuidad y el que mejores frutos ha rendido. Al margen de que pueda apreciarse mayor o menor mérito en ellos, sí puedo asegurar haber disfrutado enormemente del «contacto intelectual» con este único y fascinante ser vivo, y del trato con los compañeros con quienes he compartido la experiencia durante ya 25 años. Mi más sincero agradecimiento a todos ellos.

José Manuel Echevarría

jmecheva@isciii.es

Vocal del Grupo de Historia de la Virología de la S.E.V.

Centro Nacional de Microbiología
Instituto de Salud Carlos III. Madrid

Aún con grandes dificultades, y con estimaciones de éxito que deben corregirse una y otra vez, la erradicación de la hepatitis B continúa contemplándose como un hito alcanzable por la comunidad científica

REFERENCIAS

- [1] Simmonds, P. (2001). «The origin and evolution of hepatitis viruses in humans». *J. Gen. Virol.* **82**: 693-712.
- [2] Blumberg, B. S., Alter, H.J. y Visnisch, S. (1965). «A 'new' antigen in leukemia sera». *J. Am. Med. Assoc.* **191**: 541-546.
- [3] Dible, J. H., McMichael, J. y Sherlock, S. (1943). «Pathology of acute hepatitis: aspiration biopsy studies of epidemic, arsenotherapy and serum jaundice». *Lancet* **242**: 402-408.
- [4] MacCallum, F.O. y Bradley, W. H. (1944). «Transmission of infective hepatitis to human volunteers: effect on rheumatoid arthritis». *Lancet* **2**: 228.
- [5] Krugman, S., Giles, J. P., y Hammond, J. (1967). «Infectious hepatitis: evidence for two distinctive clinical, epidemiological and immunological types of infection». *J. Amer. Med. Assoc.* **200**: 365-373.
- [6] Prince A. M. (1968). «An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **60**: 814-821.
- [7] Dane, D. S., Cameron, C. H. y Briggs M. (1970). «Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis». *Lancet* **295**: 695-698.
- [8] Dudley, F. J., Scheuer, P. J. y Sherlock, S. (1972) «Natural history of hepatitis-associated antigen-positive chronic liver disease». *Lancet* **300**: 1388-1393.
- [9] Dudley, F. J., Fox, R. A. y Sherlock, S. (1972). «Cellular immunity and hepatitis-associated, Australia antigen liver disease». *Lancet* **299**: 723-726.
- [10] Bréchet, C. *et ál.* (1980). «Presence of integrated hepatitis B virus DNA sequences in cellular DNA of human hepatocellular carcinoma». *Nature* **286**: 533-534.
- [11] Szmuness, W. *et ál.* (1980). «Hepatitis B vaccine. Demonstration of efficacy in controlled clinical trials in a high-risk population in the United States». *New Engl. J. Med.* **303**: 833-841
- [12] McAleer, W. J. *et ál.* (1984). «Human hepatitis B vaccine from recombinant yeast». *Nature* **307**: 178-180.
- [13] De Paola, D. *et ál.* (1967) «Febre negra' da Amazônia». *O Hospital* **71**: 123-130.
- [14] Rizzetto, M. *et ál.* (1977). «Immunofluorescence detection a new antigen-antibody system (δ /anti- δ) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers». *Gut* **18**: 997-1003.
- [15] Hadler, S. C. *et ál.* (1984). «Delta virus infection and severe hepatitis. An epidemic in the Yucpa indians of Venezuela». *Ann. Intern. Med.* **100**: 339-344.
- [16] Echevarría, J. M. y León, P. (2003). «Epidemiology of viruses causing chronic hepatitis among populations from the Amazon basin and related ecosystems». *Cad. Saúde Publ.* **19**: 1583-1591.
- [17] Michalak, T.I. (2000). «Occult persistence and lymphotropism of hepadnaviral infection: insights from the woodchuck viral hepatitis model». *Immunol. Reviews* **174**: 98-111.
- [18] Torii, N. *et ál.* (2003). «Configuration and replication competence of hepatitis B virus DNA in peripheral blood mononuclear cells from chronic hepatitis B patients and patients who had recovered from acute self-limited hepatitis». *Hepatol. Res.* **25**: 234-243.
- [19] González, R. *et ál.* (2010). «Efficacy of hepatitis B virus DNA screening and characterization of acute and occult HBV infections among blood donors from Madrid, Spain». *Transfusion* **50**: 221-230.

José Manuel Echevarría Mayo es en la actualidad Jefe de Área de Virología del Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III de Madrid, donde ha desarrollado su carrera profesional como virólogo desde el año 1976. Tras dedicar atención preferente a las infecciones víricas congénitas y del embarazo, a las del sistema nervioso central y, por un breve período, al SIDA, ha centrado su actividad durante los últimos veinte años en las hepatitis víricas, con especial interés en las hepatitis B y C y, más recientemente, en la hepatitis E. Es socio fundador de la SEV y de la ESCV y fue en su día secretario de la Junta Gestora de nuestra sociedad.



Rafael Nájera Morrondo (Presidente del Grupo de Historia de la Virología de la SEV).

Lennart Phillipson (1929 - 2011)

El pasado 26 de junio falleció en Estocolmo el Prof. Phillipson, primer Catedrático de Microbiología en la Facultad de Ciencias Naturales de Uppsala, donde, tras una estancia posdoctoral en la Universidad Rockefeller estudiando virus respiratorios, se interesó en los adenovirus, revelando cómo el virus infecta las células, la regulación de la expresión génica y su ensamblaje (1968-1982).

En 1982 pasó a Heidelberg, sucediendo a John Kendrew, como el segundo Director General del Laboratorio Europeo de Biología Molecular (EMBL), e impulsando su modernidad al implantar el primer programa de bioinformática en Europa y la primera base de datos de secuencias de ADN. Estimuló la entrada de investigadores principales jóvenes, proporcionándoles facilidades para el desarrollo de su investigación pero implantando un sistema de renovación, ya que los contratos duraban un máximo de nueve años, bajo el lema; «EMBL es un sitio para aquellos que prefieren oportunidad a seguridad». En 1983 estableció el Programa de Doctorado Internacional EMBL de cuatro años de duración y que hoy ofrece 50 plazas para estudiantes del Ph.D. cada año (hoy seguido por estudiantes de 40 países).

Renunció en 1992 ante la negativa de los estados miembros del EMBL de aumentar el presupuesto un 15-20% por encima de la inflación. En seguida le ofrecieron la dirección del Instituto Skirball de Biomedicina Molecular en la Universidad de Nueva York, el cual transformó en cinco años en una institución pionera.

Regresó a Estocolmo, siendo nombrado Profesor Emérito de Biología Celular y Molecular en el Instituto Karolinska, donde siguió realizando investigación hasta su fallecimiento a los 81 años.

Tuvo también posiciones de alto nivel en la industria farmacéutica sueca, ayudando a la creación de una industria biotecnológica nacional. Miembro de la Academia de Ciencias Americana, la Academia Sueca de Ciencias, recibió en 2003 el Premio Erik K. Femström por su trabajo pionero en virología.

Dimisión del Dr. Alan Berstein

El Consejo de Directores de la Global HIV Vaccine Enterprise comunica que el Dr. Alan Bernstein ha dimitido como Director Ejecutivo de la misma, con efecto a fin de junio de 2011.

El «Templo de la Vaccinia», restaurado

Tras su restauración, el pasado 21 de mayo y con ocasión del 262 cumpleaños del Dr. Jenner, fue presentado el Templo de la Vacuna, en un acto en el que se leyó un poema, "The Temple of Vaccinia", escrito por el laureado poeta Sir Andrew Motion, y en el que tuvo lugar el descubrimiento de una placa conmemorativa del acto, en la cual se agradece a la *Country Houses Foundation* por proveer los fondos para la restauración. La apertura fue realizada por Joe Cerrell, Director Europeo de la Fundación Gates.

Junta Directiva del Grupo de Historia de la Virología de la Sociedad Española de Virología

Realizadas las elecciones a la Junta Directiva del Grupo de Historia de la Virología, ha resultado elegida la siguiente candidatura:

Presidente:	Rafael Nájera Morrondo
Vicepresidente:	Esteban Domingo Solans
Vocales:	José Manuel Echevarría Mayo
	Luis Enjuanes
	Fernando García Alonso
	Esperanza Gómez-Duato



Artículo de Revisión

DESCENDIENDO POR LA ESCALA BIOLÓGICA HACIA LA FRONTERA Y EL ORIGEN DE LA VIDA: LOS VIROIDES

Ricardo Flores Pedayé

Instituto de Biología Molecular y
Celular de Plantas (UPV-CSIC)

Campus Universidad Politécnica

Avenida de los Naranjos s/n. 46022 Valencia

Resumen

A pesar de su nombre, los viroides son estructural, funcional y evolutivamente independientes de los virus. Los viroides están exclusivamente compuestos por un pequeño RNA circular de 250-400 nucleótidos (un orden de magnitud inferior a los genomas virales más pequeños), sin capacidad de codificar proteínas (todos los virus codifican en sus genomas una o más proteínas propias). Además, algunos RNAs viroidales muestran actividad catalítica, es decir, contienen ribozimas (de la clase cabeza de martillo) que median su replicación. Esta última propiedad, junto con su simplicidad estructural, conduce a considerar a los viroides fósiles moleculares del «Mundo de RNA» que se presume precedió a nuestro mundo actual basado en el DNA y las proteínas. Con los viroides parece así cumplirse que lo más sencillo es lo más antiguo. Además de su interés académico, los viroides causan enfermedades en plantas de importancia económica, por lo que su estudio también tiene una vertiente aplicada. Patógenos de esta clase no se han descrito por el momento en animales, aunque el RNA del virus de la hepatitis delta humana muestra notables paralelismos con los viroides.

Summary

Despite their name, viroids are structurally, functionally and evolutionarily independent of viruses. Viroids are exclusively composed by a small circular RNA of 250-400 nucleotides (one order of magnitude lower than the smallest viral genomes), without protein-coding ability (all viruses code in their genomes for one or more proteins). Besides, some viroid RNAs display catalytic activity, in other words, contain ribozymes (of the hammerhead class) that mediate their replication. This last property, together with their structural simplicity, has led to consider viroids molecular fossils of the «RNA World» presumed to have preceded our present-day world base on DNA and proteins. Therefore, viroids seem to fulfill that the simplest is the oldest. In addition to their academic interest, viroids incite diseases in plants economically relevant and, consequently, they also have an applied side. Pathogens of this class have not been described so far in animals, although the RNA of human hepatitis delta virus shows remarkable parallelisms with viroids.

Introducción: Los límites de la escala biológica

Los viroides son, en cierto modo, el peldaño inferior de la escala biológica. Esta declaración bastará para atraer la atención de cualquier interesado en Biología (y probablemente de cualquier interesado “a secas”) pues los límites de todas las escalas despiertan particular atracción: el interés por los dinosaurios, el extremo superior (en tamaño) de la historia de la vida en la Tierra, ilustra lo que quiero decir. Me apresuro a matizar (ya lo he hecho al incluir “en cierto modo” en la primera frase) que situar a viroides y dinosaurios en ambos extremos de la escala biológica no es formalmente correcto, pues, como más adelante se verá, los viroides carecen de metabolismo propio, a diferencia de los dinosaurios que, sin duda, lo tuvieron. Pero viroides y dinosaurios comparten una propiedad característica de los seres vivos: generar copias de sí mismos en un entorno adecuado, es decir, tener replicación autónoma. Es este el marco donde los viroides representan la frontera inferior conocida de la vida (y difícilmente este límite descenderá mucho más; volveré sobre este punto más adelante).

La aparición de las enfermedades virales emergentes se ve afectada por multitud de factores antropogénicos (influenciados por el hombre) que alteran el medio natural, entre los que destacan: el cambio climático, el aumento de los viajes intercontinentales y las migraciones, el transporte o movimiento de animales, la deforestación y la urbanización, la agricultura y la ganadería, la superpoblación, la pobreza y los conflictos armados, la pérdida de biodiversidad y la introducción de nuevas especies. A continuación se revisan algunos de los factores

que mayor incidencia han demostrado tener sobre la aparición y dispersión de este tipo de enfermedades.

Durante la segunda mitad del siglo XIX, Koch y Pasteur asentaron las bases de la Microbiología y establecieron la naturaleza bacteriana de los agentes causales de una serie de enfermedades infecciosas. Sin embargo, hacia el final de su vida, Pasteur fue incapaz de aplicar al agente de la rabia la metodología que le había permitido identificar otros agentes infecciosos. La razón es que estaba tratando con lo que hoy llamamos un virus, un patógeno de naturaleza radicalmente distinta a los descritos hasta entonces.

Para entender el significado de los tamaños inferiores de la escala biológica conviene recordar que una célula bacteriana (sin núcleo y, por lo tanto, muy simple) como la de *Escherichia coli* mide aproximadamente $1 \times 2 \mu\text{m}$ y tiene un genoma de ácido desoxirribonucleico (DNA) de 4×10^6 pares de bases. Una célula así crece en un medio mínimo de sales minerales y azúcar, lo que indica que su sencillez es solo aparente, pues posee la maquinaria necesaria para obtener energía de este medio mínimo para sintetizar los componentes químicos que le permiten multiplicarse. Si pensamos ahora en una célula aún más sencilla, como la del *Mycoplasma genitalium*, su diámetro se reduce a $0,3 \mu\text{m}$ y su genoma (también de DNA) a unos 5×10^5 pares de bases. Esta simplificación estructural conlleva una mayor dependencia del medio de cultivo, que es mucho más complejo. Descendamos otro peldaño y entremos ahora en el mundo de los virus: ya no estamos tratando con células, puesto que los virus no lo son y porque su tamaño es notablemente inferior al de éstas. Un virus sencillo como el que causa la enfermedad del mosaico del tabaco está formado por partículas de $300 \times 18 \text{ nm}$, que contienen un ácido ribonucleico (RNA) de aproximadamente 6×10^3 bases y múltiples copias de una proteína que lo encapsida. Esta extrema simplificación estructural conduce paralelamente a un incremento de la complejidad del medio de cultivo, que está compuesto por las células del huésped. Los virus son, por lo tanto, parásitos intracelulares estrictos, pues dependen para su multiplicación del metabolismo de las células que infectan. Estos tres ejemplos (bacteria, micoplasma y virus) ilustran que la replicación de los entes biológicos requiere un cierto nivel de complejidad del sistema formado por ellos mismos y su entorno más inmediato: si la complejidad de uno de los dos componentes del sistema desciende, la del otro aumenta.

Los viroides representan la frontera inferior conocida de la vida

Virus y viroides

Los virus fueron descubiertos hacia finales del siglo XIX, siendo el primero de ellos el causante de la enfermedad del mosaico del tabaco. Así pues, la Virología (como la Genética, por poner otro ejemplo conocido) nació ligada al mundo de las plantas que, a lo largo de la historia, ha sido una fuente de interesantísimos descubrimientos (digo esto porque la investigación biológica sufre, o a mí me lo parece, una excesiva focalización en la Biomedicina).



La virología nació ligada al mundo de las plantas que, a lo largo de la historia, ha sido una fuente de interesantísimos descubrimientos

El estudio de los virus progresó durante la primera mitad del siglo XX (encontrándose que infectaban todo tipo de células: vegetales, animales, así como de hongos, bacterias y micoplasmas) y condujo al paradigma de que eran los representantes más sencillos de la escala biológica. Fue una gran sorpresa que hace aproximadamente 40 años aparecieran las primeras pruebas experimentales que indicaban la necesidad de revisar este paradigma, pues existían unas entidades biológicas, los viroides, aún más sencillas. Cuestionar el anterior y asentar este nuevo paradigma no fue tarea fácil, sobre todo cuando los datos provenían de una disciplina de “segunda división” (la Biología Vegetal, pido disculpas por la reincidencia). Pero como dijo Víctor Hugo: “*Une invasion d’armées peut être résistée mais non pas une idée lorsque son temps est arrivé*” (“Una invasión de ejércitos puede ser resistida, pero no una idea a la que le ha llegado su tiempo”).

Los viroides fueron descubiertos por T. O. Diener tratando de identificar

el agente de la enfermedad del tubérculo fusiforme de la patata (*potato spindle tuber*, PST) [Figura 1], que inicialmente se supuso inducida por un virus. Sin embargo, los experimentos dirigidos a concentrar las presuntas partículas virales (los vi-

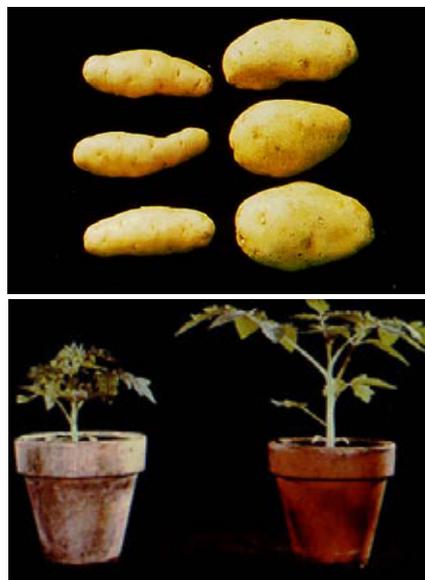


Figura 1: Síntomas inducidos por el PSTVd en tubérculos de su huésped natural, la patata (arriba, izquierda) y en plantas de su huésped experimental, el tomate (abajo, izquierda). En ambos casos, los controles sanos aparecen a la derecha (Cortesía de T. O. Diener).

riones) condujeron a resultados inesperados: tras ultracentrifugar el extracto, el “principio infeccioso” permanecía en el sobrenadante (mientras que viriones típicos empleados como control, sedimentaban) y, tras una centrifugación zonal en gradiente de sacarosa, dicho principio migraba a regiones del gradiente que correspondían a entidades de tamaño inferior a viriones convencionales. Además, observaciones similares se repitieron tras pretratar los extractos con un agente desproteinizante, lo que indicaba que el “principio infeccioso” era un ácido nucleico desnudo. Otros experimentos empleando la electroforesis en geles de poliacrilamida (que permite separar mezclas de ácidos nucleicos), mostraron que dicho principio era un ácido nucleico extremadamente pequeño: un RNA para ser más específicos (pues era resis-

tente a la desoxirribonucleasa y sensible a la ribonucleasa), probablemente circular (ya que no le afectaban tratamientos con exonucleasas, que catalizan la degradación de los ácidos nucleicos partiendo de sus extremos). Conviene ahora explicar lo que he venido denominando “principio infeccioso”. Cuando aún se desconocía la naturaleza del agente causal de la enfermedad PST, la única manera de “seguirle la pista” era por su infectividad: se preparaba un extracto de tejido infectado, se sometía a un tratamiento (por ejemplo, incubarlo con una nucleasa), y se medía el efecto inoculando la preparación resultante en un bloque de plantas sanas para observar qué había sucedido con “el principio infeccioso” (si su infectividad había disminuido o permanecía inalterada; en paralelo, una alícuota del extracto original, sin tratamiento, se inoculaba en otro bloque de plantas sanas). Pronto se descubrió que los bioensayos se aceleraban si en vez de con la patata (el huésped natural), se efectuaban con el tomate (un huésped artificial de la misma familia), porque el tomate mostraba síntomas en un tiempo corto (12-14 días) y era fácil de cultivar en invernadero [Figura 1]. Todos los experimentos descritos más arriba fueron realizados con esta metodología (bioensayos en tomate) que, si bien era semicuantitativa, permitió notables progresos: el “principio infeccioso” de la enfermedad PST era un pequeño RNA presumiblemente circular y con replicación autónoma, al que Diener denominó *viroide*. Era posible que este RNA fuera un satélite, unos RNAs ya conocidos, que son funcionalmente dependientes de un virus auxiliar del cual se dice que son satélites, porque, si bien el virus puede encontrarse sin el RNA satélite, no sucede lo contrario (un inciso: estos RNAs satélites son parásitos de sus virus auxiliares y, por lo tanto, existe parasitismo por debajo del nivel celular). Sin embargo, los intentos de encontrar partículas virales en teji-

dos afectados por la enfermedad PST no dieron resultado y, además, el hipotético virus auxiliar debería transmitirse por semilla (así se propaga el tomate), lo que es inusual en virus de plantas, y debería estar también presente en otros huéspedes experimentales que ya se conocían.

▶▶ El «principio infeccioso» de la enfermedad PST era un pequeño RNA presumiblemente circular y con replicación autónoma, al que Diener denominó *viroide*

Sigamos con la historia del descubrimiento de los viroides. En contra de lo que pueda parecer, las comunidades científicas son intrínsecamente conservadoras, pues les ha costado mucho asentar el conjunto de paradigmas que forman su corpus doctrinal. Modificar significativamente este corpus exige argumentos de peso, de tanto más peso cuanto más importante sea la modificación. Era difícil convencer a los virólogos de que existía algo más simple que los virus con experimentos “primitivos” como los bioensayos. Por entonces, hacia 1970, las técnicas fisicoquímicas habían irrumpido en los estudios biológicos como herramientas más “finas”. Una parte de los virólogos comenzaban a autodenominarse “moleculares” para dejar clara su afiliación, y a éstos solo era posible convencerlos con sus propias armas. El argumento definitivo de la existencia de los viroides se obtuvo al identificar el “principio infeccioso” de la enfermedad PST como una entidad física: la infectividad de preparaciones de RNA separadas por electroforesis estaba estrictamente asociada con una banda (detectable por una propiedad física, su absorción en el ultravioleta), ausente en controles sanos. Además, cuando esta banda purificada se analizó me-

dante microscopía electrónica se pudo “visualizar directamente” un pequeño RNA con las propiedades de tamaño predichas [Figura 2], al que se bautizó, ahora con toda pro-

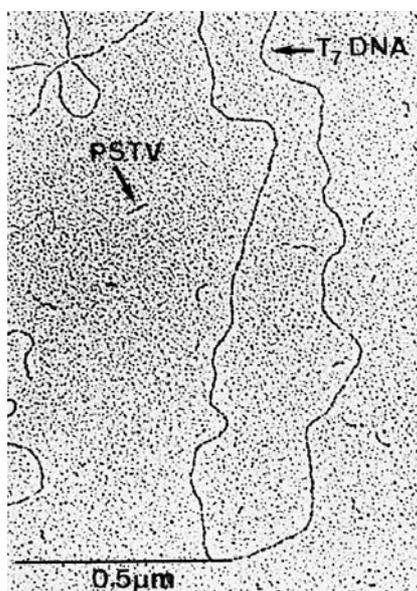


Figura 2: Micrografía electrónica de una mezcla de preparaciones purificadas del RNA del PSTVd y del DNA del colifago T₇. La diferencia entre los tamaños de ambos genomas y la estructura en varilla del RNA viroidal se observan claramente (Micrografía original de J. M. Sogo y Th. Koller. Reproducida, con permiso, de *Viroids and Viroid Diseases*, de T. O. Diener. John Wiley and Sons, Inc., 1979).

riedad, como el viroide del tubérculo fusiforme de la patata (*Potato spindle tuber viroid*, PSTVd).

Pronto se encontró un segundo viroide, el que causa la exocortis de los cítricos (*Citrus exocortis viroid*, CEVd) y, con el tiempo, otros que actualmente forman una lista de aproximadamente 30 miembros (véase más adelante la figura 4). La mayoría causan enfermedades en cultivos de interés económico tanto herbáceos (patata, tomate, pepino, crisantemo y lúpulo) como leñosos (cítricos, palmera, vid y diversos frutales como el aguacate, el manzano, el ciruelo, el melocotonero y el peral). Sus efectos pueden ser devastadores (un viroide ha ocasionado la muerte de más de veinte millones de palmeras cocoteras en Filipinas), o

inapreciables (otros viroides infectan sus huéspedes sin inducirles daños aparentes).

Los viroides alcanzan el estatus de entidades singulares

No he comentado qué significa “pequeño” al atribuir este calificativo a los viroides. Más arriba se ha dicho que el RNA del virus del mosaico del tabaco (*Tobacco mosaic virus*, TMV) tiene unas 6.000 bases. Las primeras estimaciones dieron para el RNA del PSTVd un tamaño de 200-300 bases (no muy distante del que se establecería por secuenciación), es decir unas 20-30 veces inferior al RNA del TMV. Una diferencia apreciable, pero ¿suficiente para establecer una nueva clase de entes biológicos? Otro aspecto llamativo de los viroides es el carácter circular de su RNA, pues el RNA del TMV y de muchos otros virus de RNA es lineal. Estas propiedades estructurales tan especiales, ¿tenían implicaciones funcionales también singulares? Esta era, sin duda, la siguiente pregunta de mayor interés. Todos los virus codifican en sus genomas proteínas propias: el RNA del TMV codifica la proteína que lo recubre, además de otras como una subunidad de la RNA polimerasa que cataliza su replicación, y una proteína de movimiento que le permite translocarse de célula a célula. ¿Codifican los viroides alguna proteína? No. Aunque esta conclusión, como cualquier otra basada en resultados negativos, hay que tomarla con reservas, los datos disponibles la sostienen firmemente, pues: 1) los viroides no muestran actividad de RNA mensajeros (mRNAs) en sistemas *in vitro* e *in vivo*; 2) aunque en plantas infectadas por viroides se ha detectado la acumulación de ciertas proteínas, éstas son codificadas por el huésped; y 3) el análisis de la secuencia de numerosos viroides (se dispuso de estos datos a partir de 1978, cuando se secuenció el PSTVd) ha mostrado que carecen de codones de iniciación tí-

picos AUG y de marcos de lectura abierta de una cierta longitud. Así pues, virus y viroides no solo son estructuralmente distintos, sino también funcionalmente. Simplificadamente podríamos decir que, mientras los virus son parásitos de la maquinaria de traducción de sus huéspedes, los viroides lo son de la maquinaria de transcripción, pues deben secuestrar RNA polimerasas celulares preexistentes y reprogramarlas para que catalicen su replicación. Además, los viroides deben ejercer su efecto patogénico por interacción directa de su RNA genómico (o de otros derivados del mismo) con factores del huésped.

“Nada en biología tiene sentido excepto a la luz de la evolución” (T. Dobzhanski). A la vista de unas propiedades estructurales y funcionales tan distintas entre virus y viroides, ¿tienen los viroides, en contra de lo que su nombre parece sugerir, un origen evolutivo independiente de los virus? Invito al lector a que haga sus conjeturas. Si su paciencia no está aún colmada, encontrará la respuesta (o mejor, una respuesta, aunque muy bien fundamentada) más adelante.

Estructura y clasificación de los viroides

La lista de viroides caracterizados comprende unos 30 distintos. Alguien ha dicho que “uno es una excepción y dos casi una generalidad”, pues disponer de más de un miembro no solo permite consolidar un grupo, sino también identificar sus rasgos conservados y crear subdivisiones si procede. Sin más rodeos, establecer una clasificación; asunto éste que ayuda a ordenar los conocimientos, pero que resulta espinoso (y subjetivo) en Biología, si consideramos que se trata de dividir un *continuum* en secciones discretas. Para los viroides (y los virus) se han adoptado recientemente los criterios empleados para clasificar los organismos (con categorías taxonómicas como fami-

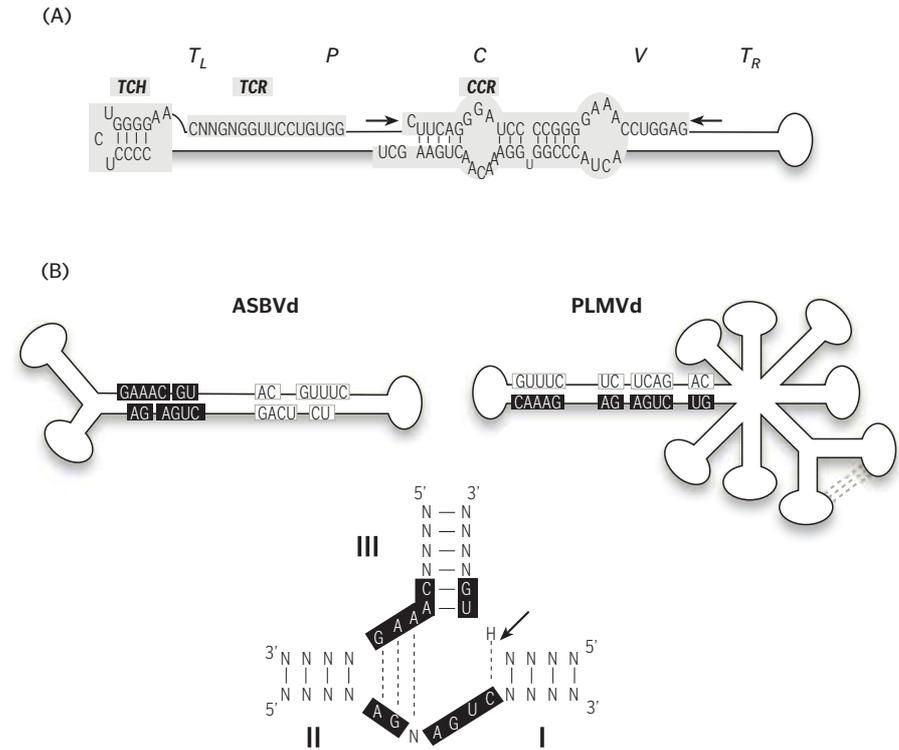


Figura 3: Modelos estructurales para los viroides. **(A)** Estructura en forma de varilla propuesta para los miembros de la familia *Pospiviroidae* en la que se indica la situación aproximada de cinco dominios estructurales: C (central), P (patogénico), V (variable), y T_L y T_R (terminal izquierdo y derecho, respectivamente). Dentro del dominio C se encuentra la región central conservada (CCR) (la mostrada es la del género *Pospiviroid*), y dentro del dominio T_L la región terminal conservada (TCR) y la horquilla terminal conservada (TCH) que, alternativamente, se presentan en los miembros de esta familia. Las flechas denotan secuencias flanqueantes que, junto con las de la rama superior de la CCR, forman una repetición invertida imperfecta. **(B)** *Arriba*, estructuras ramificadas propuestas para el ASBVd y el PLMVd, ambos de la familia *Avsunviroidae*, con los nucleótidos conservados en todas las estructuras de cabeza de martillo dentro de cajas con fondo negro y blanco para las polaridades (+) y (-), respectivamente. Las líneas discontinuas en el PLMVd indican una interacción entre bucles (un elemento de estructura terciaria). *Abajo*, representación convencional de la estructura de cabeza de martillo consenso con los nucleótidos conservados en dichas estructuras dentro de cajas con fondo negro. La flecha señala el sitio de autocorte; H indica A, C o U; y N, cualquier nucleótido. Las líneas continuas y discontinuas denotan pares de bases canónicos (Watson-Crick) y no canónicos, respectivamente. El bucle central está flanqueado por tres hélices: I, II y III.

lia, género y especie), y el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) propone criterios y actualiza periódicamente la clasificación.

El análisis comparado de la secuencia y estructura secundaria (cómo se pliega la cadena de RNA mediante interacciones fundamentalmente de Watson-Crick) ha revelado que muchos viroides adoptan una estructura secundaria en varilla o casi-varilla, con regiones de doble cadena separadas por bucles aparentemente desapareados, en la que pueden distinguirse cinco dominios [Figura 3A] y

tres regiones conservadas: 1) la región central conservada (*central conserved region*, CCR), formada por dos series de residuos opuestos en la rama inferior y superior; 2) la región terminal conservada (*terminal conserved region*, TCR), localizada en la rama superior del dominio terminal izquierdo; y 3) la horquilla terminal conservada (*terminal conserved hairpin*, TCH), que también se encuentra en el dominio terminal izquierdo. La secuencia de la CCR, y la presencia o ausencia de TCR y TCH (ambas regiones no coexisten) ha servido para agrupar la mayoría de los viroides

CLASIFICACIÓN DE LOS VIROIDES

Familia	Género	Especie
<i>Pospiviroidae</i>	<i>Pospiviroid</i>	PSTVd (<i>potato spindle tuber</i>)
		TCDVd (<i>tomato chlorotic dwarf</i>)
		MPVd (<i>mexican papita</i>)
		TPMVd (<i>tomato planta macho</i>)
		CSVd (<i>chrysanthemum stunt</i>)
		CEVd (<i>citrus exocortis</i>)
		TASVd (<i>tomato apical stunt</i>)
		IrVd 1 (<i>iresine 1</i>)
	<i>Hostuviroid</i>	CLVd (<i>columnnea latent</i>)
		HSVd (<i>hop stunt</i>)
	<i>Cocadviroid</i>	CCCVd (<i>coconut cadang cadang</i>)
		CTiVd (<i>coconut tinangaja</i>)
		HLVd (<i>hop latent</i>)
		CVd-IV (<i>citrus IV</i>)
	<i>Apscaviroid</i>	ASSVd (<i>apple scar skin</i>)
CDVd (<i>citrus dwarfing</i>)		
ADFVd (<i>apple dimple fruit</i>)		
GYSVd 1 (<i>grapevine yellow speckle 1</i>)		
GYSVd 2 (<i>grapevine yellow speckle 2</i>)		
CBLVd (<i>citrus bent leaf</i>)		
PBCVd (<i>pear blister canker</i>)		
AGVd (<i>australian grapevine</i>)		
<i>Coleviroid</i>	CbVd 1 (<i>coleus blumei 1</i>)	
	CbVd 2 (<i>coleus blumei 2</i>)	
	CbVd 3 (<i>coleus blumei 3</i>)	
<i>Avsunviroidae</i>	<i>Avsunviroid</i>	ASBVd (<i>avocado sunblotch</i>)
	<i>Pelamoviroid</i>	PLMVd (<i>peach latent mosaic</i>)
		CChMVd (<i>chrysanthemum chlorotic mottle</i>)
	<i>Elaviroid</i>	ELVd (<i>eggplant latent</i>)

Figura 4: Clasificación de los viroides. Se ha mantenido la terminología inglesa en el nombre de los viroides, de la que derivan las siglas. En el texto principal se ha traducido el nombre de algunos de ellos.

(especies) en una primera familia, *Pospiviroidae*, y dentro de ella en cinco géneros [Figura 4]. Sin embargo, estas tres regiones conservadas no existen en cuatro viroides (agrupados en la familia *Avsunviroidae*), que presentan la extraordinaria propiedad de que sus cadenas de ambas polaridades pueden autocortarse mediante ribozimas de cabeza de martillo (véase más adelante); además, dos de ellos adoptan estructuras secundarias claramente ramificadas (en vez de las de varilla) e incluso elementos de estructura terciaria (interacciones entre bucles terminales de alguna de las ramas) que ayudan a estabilizar el plegamiento [Figura 3B]. Dicha clasificación tiene un importante respaldo desde otra perspectiva: los miembros de la familia *Pospiviroidae* se replican y acumulan en el núcleo, mientras que los de la familia *Avsunviroidae* lo hacen en el cloroplasto. Esta correlación

entre propiedades estructurales y funcionales no parece casual. Además, como ambos orgánulos son muy diferentes, la enzimología de la replicación de ambas familias viroidales también debe serlo.

¿Cómo se multiplican los viroides?

Tras entrar en la célula huésped el RNA viroidal infeccioso, al que por convenio se asigna la polaridad (+), secuestra una RNA polimerasa preexistente (recuérdese que los viroides no codifican proteínas propias) para producir cadenas de polaridad complementaria (-). Esta RNA polimerasa transcribe reiteradamente el molde circular generando un producto multimérico (-) con varias unidades en tándem que puede: 1) servir, a su vez, como molde para la síntesis de un RNA multimérico (+) que luego se procesa a longitud unitaria mediante una ribonucleasa

(RNasa) y, finalmente, se circulariza por una RNA ligasa generando así moléculas idénticas a las de partida; o 2) ser procesado a longitud unitaria y luego circularizado a monómeros (-), que sirven de molde para la síntesis de RNAs multiméricos (+) que siguen la ruta indicada inmediatamente antes. En cualquiera de las dos vías de este mecanismo (de “círculo rodante”, como muy expresivamente se le conoce), son requeridas tres actividades enzimáticas: RNA polimerasa, RNasa y RNA ligasa. Pasémosles revista.

En principio cabía presumir que las tres eran proteínas celulares, pues, una vez más, los viroides carecen de actividad de mRNAs. A partir de resultados con inhibidores, se comprobó que la síntesis de las cadenas del PSTVd y otros miembros de la familia *Pospiviroidae* era bloqueada en presencia de bajas concentraciones de α -amanitina (la toxina de un grupo de setas venenosas) que característicamente inhiben la RNA polimerasa II nuclear que cataliza la transcripción de los precursores de los mRNAs. Experimentos similares empleando tagetitoxina sugieren que una RNA polimerasa cloroplástica específica (existen al menos dos en cloroplastos) media la replicación del viroide del manchado solar del aguacate (*Avocado sunblotch viroid*, ASBVd) y de otros miembros de la familia *Avsunviroidae*. Aquí nos encontramos con un primer (e interesantísimo) problema: las RNA polimerasas nucleares y cloroplásticas transcriben en condiciones normales moldes de DNA, pero los viroides las “manipulan” para que acepten un molde extraño de RNA. Cómo sucede esto es una de las cuestiones más intrigantes por resolver. En cuanto a la tercera actividad enzimática, la RNA ligasa (dejemos momentáneamente la segunda), se sabe poco porque el conocimiento general sobre estas enzimas es limitado (solo se ha clonado hasta ahora el gen de una RNA ligasa de plantas).

En todo caso parece que RNA ligasas de localización nuclear y cloroplástica actuarían en la replicación de los miembros de las familias *Pospiviroidae* y *Ausunviroidae*, respectivamente. Volvamos ahora a la segunda etapa de ciclo replicativo, el corte de los intermediarios multiméricos a RNAs de longitud unitaria catalizado en principio por una RNasa (el lector perspicaz ya sospechará que tengo razones para haberme saltado el orden “lógico”). Así es. En los viroides de la segunda familia, la RNasa no es una enzima convencional (una proteína) sino una ribozima (una enzima de RNA de la clase denominada cabeza de martillo) que reside en las propias cadenas viroidales. Este es un descubrimiento clave, con hondas implicaciones funcionales y evolutivas en lo que respecta a los viroides (como se verá más adelante), y con otras que trascienden e incluso afectan a cuestiones biotecnológicas (toda revolución conceptual suele conllevar otra aplicada, un tema recurrente en la Ciencia).

▶▶ Las RNA polimerasas nucleares y cloroplásticas transcriben en condiciones normales moldes de DNA, pero los viroides las «manipulan» para que acepten un molde extraño de RNA

Para los que estudiamos Bioquímica hace años, uno de los “dogmas” más firmes, piedra angular de esta disciplina, era: “Todas las enzimas son proteínas” (un dogma “canónico” requiere una declaración breve y contundente que lo defina). Fue una grandísima sorpresa que hacia 1980 se descubriera que algunas enzimas estaban compuestas de RNA, tan grande que a los descubridores de las ribozimas, T. Cech y S. Altman, les otorgaron el Premio Nobel de Química esa misma década. No es este el lugar para una exposición de la es-

▶▶ De las varias clases que se conocen, las ribozimas de cabeza de martillo descubiertas en los viroides, son las más sencillas y estudiadas

tructura y mecanismo de las ribozimas, pero sí conviene reseñar que de las varias clases que se conocen, las ribozimas de cabeza de martillo descubiertas en los viroides, son las más sencillas y estudiadas.

La denominación de cabeza de martillo proviene de que su representación en dos dimensiones recuerda a esta herramienta [Figura 3], denominación que sigue usándose aunque la cristalografía de rayos X muestra una conformación tridimensional bien distinta (nos gusta bautizar a las cosas nuevas por analogía con las conocidas, y luego resulta difícil cambiarles el nombre).

Patogénesis

Ya se ha dicho que los viroides causan enfermedades en cultivos de importancia económica, y que este motivo condujo a su descubrimiento. La gama de huéspedes de los viroides es variable: algunos infectan y causan enfermedades en un amplio espectro de huéspedes, mientras otros se restringen a una especie o a pocos miembros de un género. Algunos viroides se transmiten por semilla y polen, y hay un caso documentado de transmisión por áfidos. Sin embargo, la difusión de los viroides deriva, fundamentalmente, de prácticas agrícolas y, en particular, de la propagación vegetativa de material infectado y del empleo de herramientas de poda previamente contaminadas. Dentro de las plantas, los viroides, como los virus, se mueven de célula a célula por los plasmodesmos y a larga distancia a través del floema. A semejanza de lo que ocurre con los virus, también se han des-

crito fenómenos de protección cruzada: cuando una planta infectada por una cepa suave de un viroide es posteriormente inoculada con una cepa agresiva del mismo viroide o de otro similar, los síntomas de este último y de su acumulación se atenúan por un cierto tiempo. Estos fenómenos, que recuerdan a los de inmunidad en vertebrados y que presentan un alto potencial aplicado, tienen, sin embargo, una base muy distinta cuyos detalles mecánicos distan de ser comprendidos porque aún no entendemos cómo los viroides causan enfermedades. Se sabe que cambios en torno al 1% de la secuencia del RNA viroidal (3-4 nucleótidos) son suficientes para transformar, de suaves en agresivos, los síntomas inducidos por miembros de ambas familias. Estos cambios ocurren en ciertas regiones y no conllevan diferencias de acumulación, por lo que deberían afectar a la interacción del viroide con factores del huésped (proteínas u otros RNAs) que, al ser desviados de sus funciones normales, conducen a alteraciones que últimamente desembocan en los síntomas. Estos factores, prácticamente desconocidos, constituyen un área de investigación muy activa, como también lo es que la patogenicidad de los viroides pudiera ocurrir por mecanismos de silenciamiento mediado por RNA.

Puesto que los virus infectan todo tipo de células, ¿ocurre lo mismo con los viroides? Recorro de nuevo a la perspicacia del lector que a estas alturas habrá imaginado que, si infectaran células animales (¡y qué decir si humanas!), lo habría mencionado (y los viroides serían mucho mejor conocidos del gran público). Por lo tanto la respuesta es no, de momento. Existe, sin embargo, un RNA, el del virus delta de la hepatitis humana (*Hepatitis delta virus*, HDV), que comparte propiedades con los viroides: es circular, adopta una estructura secundaria en varilla, y se replica por un mecanismo de círculo rodante donde el corte de los

▶▶ Cambios en torno al 1% de la secuencia del RNA viroidal (3-4 nucleótidos) son suficientes para transformar, de suaves en agresivos, los síntomas inducidos

intermediarios oligoméricos es mediado por una clase especial de ribozimas. Sin embargo, a diferencia de los viroides, el RNA del HRV es mayor (aproximadamente 1.700 nucleótidos), codifica una proteína en su polaridad antigenómica (complementaria a la que se encapsida) y es dependiente de otro virus (hepatitis B). Cuando se descubrieron las propiedades tan especiales del RNA del HRV, no se encontraron RNAs parecidos en el mundo animal, mientras que unos RNAs del mundo vegetal presentaban claras similitudes. Los viroides fueron así tomados como referencia y, por analogía, se presumió que el RNA del HRV se replicaría por un mecanismo de círculo rodante (que, posteriormente, se confirmó) y que podría contener ribozimas (una predicción también acertada, aunque las ribozimas del HDV sean muy distintas de las viroidales). La moraleja es que, si bien es obligado centrarse en un tema de investigación para progresar en el mismo, no conviene perder las perspectivas generales. Las divisiones entre la virología animal y vegetal en este caso, son, en buena medida, arbitrarias, y pueden esconder relaciones muy iluminadoras.

Una última reflexión. Durante algún tiempo se pensó que las encefalopatías espongiiformes transmisibles que hoy se asume están causadas por priones (proteínas anómalas capaces de propagarse –en cierto modo de “replicarse”–) pudieran ser producidas por viroides (algún laboratorio de virología de plantas se llenó de

hámsters, el huésped experimental de ciertos priones). Mediante experimentos de fraccionamiento por tamaño y bioensayos se había inferido que el agente etiológico de dichas enfermedades era muy pequeño y, al no encontrarse virus asociados a las mismas, ¿en qué pensar? Obviamente en los viroides, aunque la hipótesis no pudo luego verificarse. Los priones son agentes mucho más “heterodoxos” que los viroides: no hay un ácido nucleico soporte de la información genética, según admiten la mayoría de los especialistas (refrendados por un Premio Nobel en este campo, S. Prusiner), aunque un pequeño grupo de recalitrantes se resiste a aceptar algo que mina otro de los “dogmas” de la Biología Molecular. En Ciencia, como en otras muchas cuestiones, ser ortodoxo o heterodoxo es cuestión de mayorías o minorías (aunque eso sí, bastante “movedizas” como consecuencia de lo que muy apropiadamente se llaman revoluciones científicas).

Evolución

Las macromoléculas características de la vida tal y como hoy la conocemos, ácidos nucleicos y proteínas, son mutuamente dependientes. Los ácidos nucleicos, DNA y RNA, almacenan la información genética y la transmiten mediante un proceso de copia (replicación): una cadena sirve de molde para la síntesis de otra de polaridad complementaria, y esta última, a su vez, vuelve a servir de molde para la síntesis de cadenas

▶▶ Si la síntesis de ácidos nucleicos requiere proteínas, y la síntesis de proteínas requiere ácidos nucleicos, ¿cuál de estas dos clases de moléculas apareció primero en la primitiva Tierra?

idénticas a las iniciales. Este proceso necesita ser catalizado por enzimas, proteínas que expresan las funciones codificadas en los ácidos nucleicos, pero que no pueden almacenar ni transmitir la información genética. Ahora bien, si la síntesis de ácidos nucleicos requiere proteínas, y la síntesis de proteínas requiere ácidos nucleicos, ¿cuál de estas dos clases de moléculas apareció primero en la primitiva Tierra? Hay dos formas de resolver esta paradoja (según S. Brenner, “las paradojas señalan exactamente el punto donde se ocultan las claves cruciales”): aceptar que ácidos nucleicos y proteínas surgieron simultáneamente, lo que parece muy improbable, o que alguno de los dos desempeñó en algún momento ambas funciones. El descubrimiento

▶▶ En las primeras etapas de la evolución de la vida en nuestro planeta existió un «Mundo de RNA»

de las ribozimas nos permite resolver esta paradoja evolutiva proponiendo que “en el principio fue el RNA”, pues puede almacenar información y expresarla como una actividad catalítica. Hoy es una hipótesis aceptada que en las primeras etapas de la evolución de la vida en nuestro planeta existió un “Mundo de RNA” anterior al actual basado en el DNA y las proteínas (los fósiles celulares más antiguos tienen una edad aproximada de 3.500 millones de años). Con posterioridad, el DNA suplantó al RNA como soporte de la información genética, pues el primero es químicamente más estable que el segundo (que tiene un grupo reactivo –OH extra por nucleótido), permitiendo el almacenamiento de esta información sin excesivos errores. Asimismo, las proteínas (que al estar compuestas por veinte aminoácidos distintos son químicamente más versátiles que el RNA) suplantaron como catalizadores a este último

(químicamente más monótono al estar constituido tan solo por cuatro nucleótidos). Las ribozimas que aún operan en nuestro mundo (como las de algunos viroides) serían “fósiles moleculares” del “Mundo de RNA” y, por lo tanto, aunque el papel actual del RNA parece meramente subsidiario entre el DNA y las proteínas, esto no implica que siempre fuera así (en realidad tampoco lo es ahora, como ha demostrado el relativamente reciente descubrimiento del silenciamiento mediado por RNA). En otro de los grandes giros que hacen tan atractiva a la Ciencia, se ha descubierto hace unos pocos años que el componente “noble” (catalítico) del ribosoma, donde ocurre la formación del enlace peptídico –la reacción probablemente más importante de la Bioquímica–, es el RNA, mientras que las proteínas actúan de mero almacén (justo al revés de lo que se creía). Como elegantemente se ha resumido: “*the ribosome is a ribozyme*” (“el ribosoma es una ribozima”).

Volvamos a nuestros modestos protagonistas que tan lejos nos han llevado. Corolario de lo anterior es que los viroides muy probablemente aparecieron en este “Mundo de RNA” y que tienen un origen antiquísimo e independiente del de los virus. Resumiendo, los viroides son estructural, funcional y evolutivamente distintos de los virus. Estos pequeños RNAs poseen las señales para infectar un huésped, mani-

pular su metabolismo en beneficio propio y, como consecuencia, inducir ocasionalmente enfermedades (y algunos, además, contienen ribozimas), todo condensado en tan solo 250-400 bases. Por eso decía al comienzo del artículo que es difícil pensar que este tamaño pueda encogerse significativamente.

El estudio de los viroides ilustra una vez más cómo fluye la Ciencia. Partiendo de una cuestión específica, y de una importancia limitada (la caracterización del agente causal de una enfermedad de plantas), se ha llegado a conclusiones generales: la identificación de una nueva clase de RNAs con propiedades insólitas que les hace candidatos a ser unos de los primeros “pobladores” de nuestro planeta. También instruye sobre cuán inútil es el énfasis que frecuentemente se pone en dirigir la investigación científica a resolver, sin rodeos diletantes, cuestiones aplicadas. Del estudio de los viroides se ha derivado el descubrimiento de las ribozimas de cabeza de martillo, las más simples descritas, con aplicaciones biotecnológicas imposibles de predecir antes de conocerlas. El auténtico motor de la ciencia, del arte, y de cualquier actividad creativa, es la curiosidad (que hizo descender a nuestros antepasados de los árboles para explorar “la terra incognita”).

Agradecimientos

Este artículo es una versión en castellano actualizada de: Flores, R. (2003) “Descendint l'escala biològica cap a la frontera i l'origen de la vida: els viroides”. *Omnis Cellula* **3**: 11-18. El trabajo de mi laboratorio durante los últimos años ha sido financiado por el CSIC, la UPV, el Ministerio de Ciencia e Innovación (BFU2008-03154) y la Generalidad Valenciana (ACOMP/2010/278), a quienes expreso mi agradecimiento, que hago extensivo a las personas con las que he compartido la investigación sobre viroides.

REFERENCIAS

- [1] Diener, T. O. (2003). «Discovering viroids – a personal perspective». *Nature Reviews Microbiology* **1**: 75-80.
- [2] Ding, B. (2009). «The biology of viroid-host interactions». *Annual Review of Phytopathology* **47**: 105-131.
- [3] Flores, R., Daròs, J. A. y Hernández, C. (2000). «*Avsunviroidae* family: viroids containing hammerhead ribozymes». *Advances in Virus Research* **55**: 271-323.
- [4] Flores, R. et al. (2005). «Viroids and viroid-host interactions». *Annual Review of Phytopathology* **43**:117-139.
- [5] Hadidi, A., Flores, R. Randles, J. W. and Semancik, J. S. (eds.) (2003). *Viroids. Properties, Detection, Diseases and their Control*. CSIRO Publishing. Collingwood, Australia.

✉ rflores@ibmcp.upv.es

Ricardo Flores Pedauyú, Ingeniero Agrónomo (UPV) y Dr. en Ciencias Químicas (Universidad de Valencia), es Profesor de Investigación desde 1989 del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Realizó una estancia posdoctoral en la Universidad de California, Riverside (EE.UU.). Autor de 130 artículos originales y de revisión, es miembro del comité editorial de varias revistas internacionales, y de diversas comisiones de asesoramiento y evaluación de la actividad científica. Vicepresidente de la Sociedad Española de Virología y Miembro Honorario de la Academia de Ciencias de Hungría. El tema principal de su investigación incluye estructura, función y evolución de viroides.



Subcomité de Virus de Plantas
Grupos de Estudio de Viroides

CONEXIONES TELEMÁTICAS DE INTERÉS



Artículo de Revisión

PRIONES, MÁS DE 200 AÑOS DE HISTORIA

Natalia Fernández-Borges¹

Joaquín Castilla²

¹ CIC bioGUNE

Parque Tecnológico de Bizkaia, Ed. 800

48160 Derio, Vizcaya.

² IKERBASQUE

Basque Foundation for Science

48011 Bilbao, Vizcaya

Resumen

Las enfermedades espongiformes transmisibles (EETs), también conocidas como enfermedades priónicas, pertenecen a un grupo de patologías neurodegenerativas descritas desde hace más de 200 años en el ganado ovino. Aunque su origen intrigante mantuvo el interés de los investigadores de la época, no fue hasta finales de la década de los 90 cuando esta enfermedad conmovió a Europa. El llamado «mal de las vacas locas», de característica similar a la ya conocida enfermedad ovina, había saltado la barrera de especie y podía afectar al hombre. Esta circunstancia y la polémica generada años atrás como consecuencia de atribuir a una única proteína la capacidad infecciosa –lo que implicaba la invalidación de uno de los grandes dogmas de la biología–, convirtió a los priones en uno de los agentes patógenos más interesantes que se conocen.

Esta revisión tratará de describir los peculiares orígenes de la enfermedad, así como detallar los aspectos más importantes y los grandes hallazgos en el campo de las EETs.

Summary

Transmissible spongiform encephalopathies (TSE's), also known as prion diseases, are a group of neurodegenerative diseases discovered over 200 years ago in sheep. Although the origin of these diseases remained puzzling the interest of researchers for a longtime, they did not become entirely important until the late 90's when the outbreak of one of the diseases shocked Europe. The so-called «mad cow disease», with similar features to the known sheep disease scrapie, had jumped the species barrier and could affect humans. This, added to the controversy appeared years ago as a result of attributing the apparition of the disease (which implies the invalidation of one of the dogmas of Biology), to a single protein made prions one of the most interesting pathogens known.

This review will describe the peculiar origin of the disease, as well as detail the most important and major findings in the TSE's field.

Introducción

Gran parte de los estudios pasados y presentes encaminados a comprender mejor las encefalopatías espongiforme transmisibles (EETs), también denominadas enfermedades priónicas, han convivido con un alto grado de incertidumbre e incredulidad. La razón de ello se explica dado que, durante más de ocho décadas, los principios básicos por los que se regiría y explicaría la patología han permanecido sin dilucidar y, aún en la actualidad, las principales incógnitas sobre esta peculiar enfermedad quedan sin respuesta. Si bien esta situación podría desanimar a cualquier investigador, ha sido y sigue siendo un fuerte motor para aquellos amantes de desvelar misterios importantes.

Las incertidumbres se asentaron desde el descubrimiento de la enfermedad, tratando de buscar una explicación sobre su origen con los elementos que se disponían en aquel entonces. Parásitos, bacterias y virus fueron los primeros sospechosos. Fue después de las primeras constancias escritas, datadas en 1922, donde se describía por McGowan *la tremblante* (del francés, la tembladera) en ovejas (posteriormente denominada *scrapie*) y, basándose principalmente en su patogenia, cuando comenzaron las especulaciones sobre su origen. Y, dentro de la lógica del momento, la similitud con otras patologías infecciosas y, fundamentalmente su desarrollo lento, agrupó a las EETs junto a otras patologías infecciosas ovinas de origen viral como el *maedi*, llevando a denominarlas “infecciones lentas” en 1953 por Sigurdsson y otros. Sin embargo, la ausencia de respuestas inmunológicas frente a este agente y la imposibilidad de aislar virus a partir de animales enfermos, hizo sospechar que las EETs no encajaban con el conjunto de enfermedades con patología similar.

▶▶ El material infeccioso estaba compuesto exclusivamente por una proteína con capacidad autorreplicativa

Esta sospecha desencadenó la mayoría de los experimentos enfocados a estudiar las habilidades del supuesto virus en su capacidad para resistir agentes fisicoquímicos que habitualmente inactivaban a los agentes virales. De esta forma, en 1967, Alper y otros demostraron que el responsable de esta patología era altamente resistente a su inactivación tras tratamientos de radiación ultravioleta e ionizante. Estos datos, junto con una idea teórica elaborada en 1967 por John S. Griffith sobre una plausible replicación de proteínas, llevó a Stanley Prusiner a enunciar en 1982 la hipótesis de “solo proteína”, acuñando por primera vez el término prión (del inglés, *proteinaceous infectious particle*) para definir aquellas partículas proteicas infecciosas resistentes a tratamientos específicos de los ácidos nucleicos. En su hipótesis, el Dr. Prusiner proponía que el material infeccioso

estaba compuesto exclusivamente por una proteína con capacidad autorreplicativa^[9-10]. Lo que parecía la demostración definitiva de su hipótesis vino pocos meses después, con el aislamiento a partir de material infeccioso de una proteína denominada PrP^{Sc} (de *scrapie*).

Durante más de seis décadas las EETs se habían considerado enfermedades infecciosas transmitidas por un agente viral nuevo. Esta circunstancia llevó a que la teoría del Dr. Prusiner fuera considerada herética y recibiera una importante crítica negativa por prácticamente todos los investigadores del área. Era difícil aceptar que las reglas generales tenían excepciones y que una única proteína podía presentar, no solo dos estructuras diferentes a partir de una única secuencia de aminoácidos, sino que tenía capacidad de organizarse en numerosas estructuras con propiedades patológicas perfectamente diferenciables, un comportamiento que años después permitió introducir el concepto de cepa en el área de los priones.

Sin embargo, la lucha científica en solitario del Dr. Prusiner contra la mayoría de los grupos de investigación ortodoxos fue pronto retribuida gracias a experimentos clave en la defensa de su hipótesis de “solo proteína”. El primero de todos y uno de los más importantes fue el de estudios basados en ratones PrP *knock-out* (ratones en los que el gen que codifica la proteína PrP había sido eliminado) generados en el laboratorio del Dr. Weissmann^[1]. Estos animales resultaron completamente resistentes tras su inocula-

ción con priones, mientras que los animales *wild type* fueron altamente susceptibles. De este modo, el grupo del Dr. Weissmann no solo apoyó la hipótesis de “solo proteína” propuesta por el Dr. Prusiner y el Dr. Griffith, sino que demostró que la propagación de la enfermedad requería la presencia de la proteína celular denominada PrP^C. A pesar de todo, las teorías ortodoxas reaccionarias han persistido hasta pasada una década del siglo XXI, casi 30 años después de la publicación de la hipótesis de “solo proteína”.

Antes de aclarar definitivamente este rompecabezas del que aún quedan piezas por encajar y que, básicamente, propone que el agente causal de la enfermedad, una forma anormalmente plegada de la proteína del prión PrP^C, es el único componente del agente infeccioso y que su propagación no implica la función de un ácido nucleico, revisaremos los aspectos más importantes de las EETs, así como los grandes hallazgos en el campo.

Tipos de encefalopatías espongiformes transmisibles

La obstinación del Dr. Prusiner no solo nos ha permitido dirigir correctamente en estas últimas décadas el estudio de los priones, sino que además ha abierto la mente a investigadores dedicados al estudio de otras patologías degenerativas como el mal de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y el Parkinson, enfermedades que comparten muchas características con las encefalopatías espongiformes transmisibles. En estas enfermedades, el responsable de la patología es una proteína endógena cuyo plegamiento es anómalo. Sin embargo, las EETs, tal y como indica su nombre, muestran además un carácter infeccioso y transmisible entre diferentes especies. Si bien este carácter infeccioso se constató desde hace más de 200 años cuando se observaron los primeros casos de tembladera en la ganadería ovina, no fue hasta 1985 cuando esta enfermedad conmovió a Europa. La causa fue la descripción por primera vez en Gran Bretaña, de una enfermedad en el ganado bovino cuya manifestación clínica consistía en una afección nerviosa acompañada de comportamiento agresivo y ansiedad en los animales. Esta nueva enfermedad fue denominada la Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB) o coloquialmente “mal de las vacas locas” por su similitud con la enfermedad ovina. La situación provocó una gran alarma social, no únicamente por las pérdidas económicas sufridas en el

sector ganadero, sino sobre todo por la aparición en el hombre de una variante de encefalopatía espongiforme, conocida como la nueva variante de Creutzfeldt-Jakob (vECJ) y su demostrada vinculación al consumo de productos cárnicos procedentes de ganado vacuno afectado por el agente causal de las EEBs.

Las EETs han sido descritas a lo largo de los años en diversidad de especies animales y en humanos. En animales encontramos: *el scrapie*, que afecta a cabras y ovejas; la encefalopatía espongiforme bovina; la encefalopatía espongiforme felina, en gatos domésticos y felinos exóticos en cautividad; la encefalopatía transmisible del visón; y las encefalopatías de ungulados exóticos. En Estados Unidos y Canadá está suscitando un creciente interés la enfermedad debilitante crónica (EDC) que afecta a cérvidos. La razón es el aumento alarmante del número de animales afectados, su eficiente tasa de transmisión, el riesgo de su salto de barrera hacia humanos y su dificultad a la hora de tomar medidas de control al tratarse de animales en libertad.

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) iatrogénica, el *kuru* y la nueva variante de Creutzfeldt-Jakob representan al grupo de enfermedades priónicas en humanos con origen infeccioso. Mientras, el insomnio familiar fatal (IFF) y la enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheiker (GSS) junto al ECJ familiar, engloban aquellas enfermedades con origen genético. Sorprendentemente, el 90% sobre el total de enfermeda-

des priónicas humanas corresponde a la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádico, nombre que se le ha atribuido al desconocer su origen y por incapacidad para asociarse con otras mutaciones genéticas. Recientemente se ha incluido una nueva enfermedad denominada prionopatía variable sensible a proteasas (VPSPr, del inglés *Variably Protease-Sensitive Prionopathy*) que, por sus características, se ha englobado también dentro de las enfermedades por priones de origen esporádico. En este caso, aunque tampoco existen factores genéticos asociados a mutaciones en el gen que codifica la PrP, los tiempos de incubación son más largos que los característicos en las enfermedades de origen esporádico conocidas. Además, la resistencia de esta proteína anómala frente a proteasas es muy inferior y presenta un patrón electroforético diferente a los previamente descritos para el resto de EETs humanas^[6].

A pesar de que inicialmente las enfermedades priónicas se describieron en un número muy limitado de animales, la reciente aparición de especies afectadas con formas atípicas de la enfermedad, así como infecciones



Todas las proteínas PrPs de los mamíferos son susceptibles de ser mal plegadas y de transmitir este mal plegamiento ocasionando infecciones

experimentales realizadas en especies hasta el momento no susceptibles, hace pensar que el fenómeno no tiene ningún límite dentro de la familia de los mamíferos. Si bien estudios estructurales y bioquímicos avalan el hecho de que la susceptibilidad de las distintas especies es muy variable, llegándose a pensar inicialmente en la existencia de especies resistentes, la capacidad de adaptación de los priones, característica básica de los agentes infecciosos, está desmintiendo esta teoría, permitiéndonos asumir que todas las proteínas PrPs de los mamíferos son susceptibles de ser mal plegadas y de transmitir este mal plegamiento ocasionando infecciones. Este hecho nos lleva a pensar sobre dónde están los límites de la propagación entre especies, teniendo en cuenta que aves, reptiles, e incluso peces presentan proteínas similares a las PrPs mamíferas con idéntica capacidad teórica de propagar enfermedades.

Terapias y profilaxis frente a los priones

Las enfermedades priónicas en humanos se caracterizan clínicamente por ser patologías con largos tiempos de incubación que pueden llegar a décadas, una fase clínica muy breve de meses de duración con desenlace siempre fatal, y para las que no existe ni un diagnóstico presintomático ni una terapia efectiva.

El mecanismo peculiar por el cual la proteína priónica se propaga por el sistema nervioso central y la escasa capacidad de que se dispone para tratar enfermedades neurodegenerativas en general, está limitando el de-



Se desconoce cuál es la forma de la proteína que es neurotóxica y que sería diana para el desarrollo de terapias

sarrollo de terapias eficientes. Al igual que ocurre en otras enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, a pesar de que se conoce bien el proceso bioquímico, se desconoce cuál es la forma de la proteína que es neurotóxica y que sería diana para el desarrollo de terapias. Estudios recientes donde se controló *in vivo* la expresión de la proteína PrP celular demostraron que, a pesar de que los animales infectados presentaban grandes cantidades de la proteína patógena, la muerte neuronal solo ocurría mientras el proceso de propagación estaba activo (conversión de PrP^C en PrP^{Sc}) y desaparecía, incluso con recuperación del área dañada, cuando la propagación se bloqueaba mediante la inducción del cese de producción de la proteína celular en estos animales. Esos resultados sugieren que la acumulación *per se* de la proteína patógena no es la causa de la enfermedad sino que la clave de la patogénesis de las EETs reside en el proceso de conversión de la proteína, probablemente a través de la formación de formas neurotóxicas durante este proceso. Este hecho ha obligado a dirigir la mayoría de las estrategias terapéuticas hacia el bloqueo del proceso de conversión. La utilización de modelos animales y cultivos celulares está siendo clave para la selección de estos agentes terapéuticos capaces de interferir en el proceso de conversión crucial en la propagación *in vivo*.

Entre estas estrategias encontramos la utilización de aptámeros de NRA que bloquean la PrP^C, por tanto, la producción de PrP^{Sc} *de novo*, cuando el individuo se encuentra potencialmente infectado. Asimismo han resultado muy prometedoras sustancias químicas que interfieren directa o indirectamente en el proceso de conversión de PrP^C a PrP^{Sc} (rojo congo, anfotericina B, antraciclinas, polianiones sulfatados, porfirinas, poliaminas, péptidos “rompedores” de hojas beta y curcumina).

Por otro lado, los agentes infecciosos en general se han asociado frecuentemente con una acción estimuladora del sistema inmunológico. Desafortunadamente, los priones como responsables de las enfermedades neurodegenerativas incurren en una excepción al no inducir una respuesta inmunológica como consecuencia de que la proteína implicada en el proceso patológico se expresa de forma endógena en los individuos afectados. Sin embargo, el área de la inmunología y, más concretamente, el de la vacunación, se ha desarrollado enormemente en las últimas décadas, permitiéndonos estimular el sistema inmunológico del individuo frente al agente causal aprovechando la estrecha interacción existente entre ambos. En este sentido la vacunación con ácidos nucleicos representa una posibilidad muy atractiva para el desarrollo de futuras terapias frente a las EETs. Las vacunas DNA han demostrado un interesante potencial para romper la barrera de tolerancia frente a lo propio y generar una respuesta inmunológica completa frente a las infecciones priónicas. Por otro lado, la inclusión de proteínas capaces de dirigir el transporte de las vacunas hacia distintos componentes del sistema inmunológico ha sido clave para inducir una respuesta inmunológica completa (humoral y celular) que resulte en un retraso significativo de la sintomatología clínica de las EETs^[5]. Otra estrategia que pronto estará en fase experimental en humanos está basada en la utilización de anticuerpos que inhiben la propagación de los priones. Los estudios en cultivos celulares y, más recientemente, en animales, han demostrado que la transferencia pasiva de anticuerpos retrasa el desarrollo de la enfermedad de forma significativa.

El desarrollo de una terapia efectiva contra los priones requerirá inevitablemente un mayor conoci-

miento de los mecanismos implicados en la replicación de las proteínas infecciosas. Esto exigirá desentrañar la estructura de la proteína infecciosa, que actualmente se desconoce por completo.

Estudios de la propagación de los priones

Una de las características principales de los priones es su capacidad para infectar a algunas especies pero no a otras. Este fenómeno se conoce como “barrera de transmisión”. En general, la barrera de transmisión se expresa por una tasa de ataque incompleta (no todos los animales inoculados con el agente patógeno desarrollan la enfermedad) y tiempos de incubación largos (el tiempo desde la inoculación de los animales hasta la aparición de los primeros signos clínicos) que se hacen más cortos después de sucesivos pases de inoculación. Numerosos estudios muestran que las barreras de transmisión están estrechamente relacionadas con las diferencias en las secuencias aminoácidas de la PrP entre el donante y el receptor de la infección. Desafortunadamente, las bases moleculares que controlan el fenómeno de la barrera de transmisión son desconocidas y no podemos predecir el grado de barrera entre dos especies simplemente mediante la comparación de sus PrPs.

Los estudios de transmisibilidad entre especies se realizan mediante bioensayos en animales de laboratorio. Los animales son inoculados normalmente por vía intracerebral con homogenizados preparados a partir de tejido potencialmente infeccioso y son evaluados en relación a la aparición de signos característicos de la enfermedad. Tras el sacrificio del animal, la presencia del agente patógeno se confirma mediante técnicas clásicas de diagnóstico (histología, inmunohistoquímica o *Western Blot*) [Figura 1]. Por razones prácticas, este tipo de bioen-

sayos se realizan en ratón, hámster o *bank vole* (ratón de campo), lo cual limita, a su vez, el éxito de la transmisibilidad, pues no todas las especies son susceptibles a los priones de otras especies. Este problema se solventó parcialmente con la disponibilidad de ratones transgénicos en los que el gen de la PrP del ratón es sustituido por la secuencia del gen de la PrP de la especie de interés. Sin embargo, los bioensayos en animales de laboratorio requieren una labor intensiva y muestran tiempos de incubación muy largos, característicos de este tipo de enfermedades. De este modo se hizo rápidamente notable la necesidad de desarrollar técnicas *in vitro* que pudieran sustituir a los bioensayos, o al menos, generar resultados preliminares que ayudaran a seleccionar aquellos bioensayos relevantes para la experimentación. Por ello, en 1987, el grupo del Dr. Chesebro demostró por primera vez cómo células en cultivo procedentes de neuroblastoma murinos eran susceptibles a la infección por priones^[11]. Sin embargo, a día de hoy, los cultivos celulares no son lo suficientemente eficientes para estudiar los mecanismos implicados en la barrera de transmisión, especialmente porque aún se desconocen las razones por las cuales determinadas cepas priónicas, capaces de infectar eficientemente animales, son incapaces de propagarse en cultivos celulares. Por otro lado, aún no se ha conseguido propagar cepas de priones humanos o bovinos de gran relevancia en el campo.

Por todo esto, el desarrollo de un sistema *in vitro* capaz de reproducir en un tubo de ensayo lo que ocurría *in vivo* se convirtió en una necesidad imperiosa. En 1994, el grupo del Dr. Byron Caughey generó por primera vez una PrP resistente a proteasas (PrP^{Sc}) a partir de PrP^C en un entorno libre de células^[8]. Esta conversión selectiva requería la presencia de PrP^{Sc} preexistente en el sistema, evidenciando que la PrP convertida

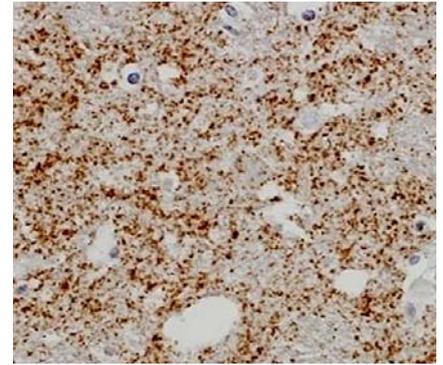


Figura 1: Inmunohistoquímica de un cerebro de ratón, en el que puede observarse la acumulación de PrP^{Sc} así como la vacuolización, características de la EETs (Origen de la fotografía: Laboratorio de Joaquín Castilla).

procedía de interacciones específicas entre PrP^C y PrP^{Sc}. Desafortunadamente, si bien este procedimiento se consideró la prueba del concepto, estaba muy lejos de utilizarse de forma regular para el estudio de la propagación de priones.

Replicación *in vitro* de los priones

Basándose en el modelo desarrollado por el grupo del Dr. Caughey y en los mecanismos moleculares teóricos por los cuales una proteína podría ser capaz de autorreplicarse, el Dr. Claudio Soto y otros^[12] desarrollaron una nueva técnica que ha sido definitiva para desvelar al agente patógeno responsable de las enfermedades priónicas.

La técnica denominada “amplificación cíclica de proteínas mal plegadas” (PMCA, del inglés, *Protein Misfolding Cyclic Amplification*) consiste en un proceso cíclico *in vitro* mediante el cual se acelera la replicación de los priones^[12]. Cada ciclo está constituido por dos fases: una primera fase de incubación, seguida de una fase de sonicación. En la fase de incubación se encuentran en solución pequeñas cantidades de PrP^{Sc} junto a un exceso de PrP^C; en este periodo de incubación, los polímeros de PrP^{Sc} comienzan a elongarse a expensas de convertir la PrP^C en PrP^{Sc}. En la fase de sonicación, los políme-

ros se rompen como consecuencia de los ultrasonidos, dando lugar a muchas unidades de pequeños núcleos de PrPr^{Sc} capaces de comenzar a elongarse de nuevo en la siguiente fase de incubación (PrP^{PMCA}, equivalente a PrP^{Sc} de nueva formación). De este modo, el número de núcleos iniciadores capaces de convertir PrP^C se va incrementando de un modo exponencial a lo largo de los ciclos de PMCA. Conceptualmente, la PMCA es análoga a una reacción de PCR: en ambos casos y mediante un proceso cíclico se amplifica un material iniciador a expensas de un sustrato [Figura 2].

En 2005, la infectividad priónica de una muestra se amplificó en un tubo de ensayo gracias a la utilización de la PMCA, constituyéndose como el primer paso para la adaptación de los estudios *in vivo* a modelos *in vitro* [2, 3, 7]. En esta dirección, la PMCA se utilizó eficientemente para reproducir *in vitro* el fenómeno de barrera de transmisión [4]. Por otro lado, al igual que ocurre en los virus y en las bacterias,

los priones pueden presentarse en diferentes versiones con características biológicas, fisicoquímicas e infectivas diferentes: las cepas de priones. Las diferentes cepas presentan la misma secuencia de aminoácidos, atribuyéndose a cambios conformacionales las diferencias en su comportamiento bioquímico y biológico.

En los últimos años, la PMCA ha abierto la posibilidad de explorar de una manera sencilla y eficaz facetas de la biología del prión imposibles de estudiar hasta la fecha. A modo de ejemplo, gracias a la replicación *in vitro* de los priones, se ha podido demostrar que realmente todas las PrPs de mamíferos son susceptibles de convertirse en PrP^{Sc}, rechazando la idea de que haya especies completamente resistentes a la infección por priones.

La PMCA ha ido adaptándose a las necesidades actuales en el campo de los priones, desde su capacidad para detectar cantidades ínfimas de priones que pueden encontrarse en sangre u otros tejidos distintos al encéfalo, hasta per-

mitir la amplificación de priones a partir de proteínas recombinantes de origen bacteriano. Estos últimos estudios realizados por el Dr. Ma y otros mostraron recientemente cómo una proteína recombinante de origen bacteriano, en presencia de lípidos y RNA inespecífico y sometida a la PMCA, se convirtió en el primer prión recombinante altamente infeccioso. Este mismo año el grupo liderado por el Dr. Surewicz logró replicar la infectividad utilizando únicamente proteína recombinante sin la necesidad de ningún otro factor, a pesar de perder por ello gran parte de la infectividad.

Estos estudios están siendo ampliamente reproducidos por otros grupos de investigación borrando cualquier duda sobre la certeza de la hipótesis de “solo proteína”. Sin embargo, si bien podemos ahora decir abiertamente que los priones están compuestos únicamente por proteínas que se autorreplican y son infecciosas, gran parte de sus propiedades aún requerirán nuevos estudios para ser definitivamente desentrañadas.

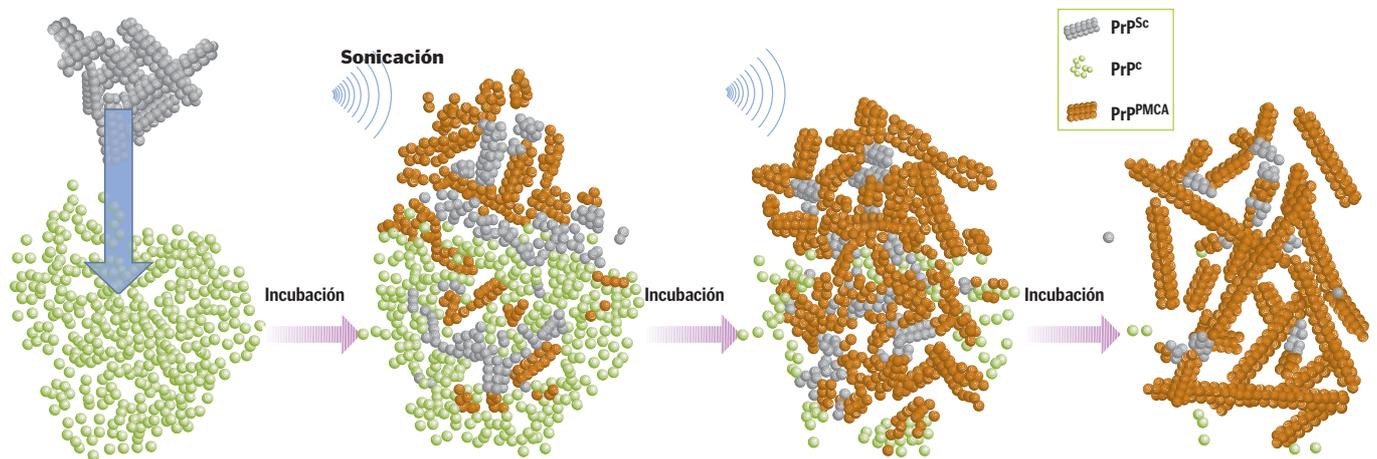


Figura 2. Esquema representativo del proceso de la PMCA (Origen de la figura: Laboratorio de Joaquín Castilla).

Conclusiones

Si bien gracias a las medidas de control tomadas por los distintos países afectados por la encefalopatía espongiforme bovina los casos positivos en ganado bovino han disminuido causando directamente una reducción de casos de la nueva variante humana de Creutzfeldt-Jakob, el interés por los priones aún persiste. La razón principal de ello es, por un lado, la existencia de enfermedades endémicas cuya erradicación parece difícil de conseguir en breve (EDC en los EE.UU. y el scrapie en Europa) y, por otro lado, por la carencia de información de

que disponemos para entender las principales características que hacen de los priones unos de los agentes patógenos más interesantes.

Con la entrada en la segunda década del siglo XXI hemos entrado también en una etapa crucial para desenmarañar los mecanismos moleculares por los cuales se replican los priones. La facilidad con la que actualmente podemos crear, modificar, bloquear y estudiar priones de origen recombinante en el laboratorio está siendo un paso esencial para su comprensión. Este conocimiento pasará inevitablemente por la resolución de su estructura molecular, actualmente imposible dadas sus peculiares características de agregación.

Por otro lado, a pesar de no disponer actualmente de ninguna terapia eficiente contra las EETs –retraso que se explica debido a la peculiar naturaleza del agente infeccioso–, los últimos avances científicos que están permitiendo controlar a distintos niveles la propagación de los priones son muy esperanzadores.

Ha sido necesario un largo recorrido para demostrar que el agente causal de estas enfermedades es una proteína infecciosa con capacidad autorreplicativa. Durante este recorrido, se han otorgado dos premios Nobel en el área (Dr. Daniel C. Gajusek, 1976; y el Dr. Stanley Prusiner, 1997) y se ha roto uno de los dogmas de la biología, “la secuencia de aminoácidos o estructura primaria de la proteína determina de manera unívoca el plegamiento de la proteína para adoptar su estructura terciaria”.

REFERENCIAS

- [1] Bueler, H. *et al.* (1993). «Mice devoid of PrP are resistant to Scrapie». *Cell* **73**: 1339-1347.
- [2] Castilla, J. *et al.* (2005). «In vitro generation of infectious scrapie prions». *Cell* **121**:195-206.
- [3] Castilla, J. *et al.* (2008). «Cell-free propagation of prion strains». *EMBO J.* **27**:2557-2566.
- [4] Castilla, J. *et al.* (2008). «Crossing the species barrier by PrP(Sc) replication in vitro generates unique infectious prions». *Cell* **134**: 757-768.
- [5] Fernandez-Borges, N. *et al.* (2006). «DNA vaccination can break immunological tolerance to PrP in wild-type mice and attenuates prion disease after intracerebral challenge». *J. Virol.* **80**: 9970-9976.
- [6] Gambetti, P. (2011). «Molecular biology and pathology of prion strains in sporadic human prion diseases». *Acta Neuropathol.* **121**: 79-90.
- [7] Green, K. M. (2008). «Accelerated high fidelity prion amplification within and across prion species barriers». *PLoS Pathog* **4**: 1000139.
- [8] Kocisko, D. A. *et al.* (1994). «Cell-free formation of protease resistant prion protein». *Nature* **370**: 471-474.
- [9] Prusiner, S. B. (1982). «Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie». *Science* **252**: 1515-1522.
- [10] Prusiner, S. B. *et al.* (1998). «Prion protein biology». *Cell* **93**: 337-348.
- [11] Race, R. E., Fadness, L. H. y Chesebro, B. (1987). «Characterization of scrapie infection in mouse neuroblastoma cells». *J. Gen. Virol.* **68**: 1391-1399.
- [12] Saborio, G. P., Permanne, B. y Soto, C. (2001). «Sensitive detection of pathological prion protein by cyclic amplification of protein misfolding». *Nature* **411**: 810-813.



nfernandez@cicbiogune.es

Natalia Fernández-Borges, Doctora en Ciencias por la Universidad Complutense de Madrid, realizó su trabajo de tesis doctoral enfocado en la estimulación del sistema inmunológico frente a las enfermedades producidas por priones bajo la supervisión de los Drs. Fernando Rodríguez y Alejandro Brun en el CRESA (Barcelona). Lleva cuatro años trabajando en el área de los priones junto al Dr. Joaquín Castilla, concretamente en estudios de barrera de transmisión de los priones, trabajo desarrollado primeramente en Scripps (Florida, EE.UU.) y en la actualidad en CICbioGUNE (Bilbao).



jcastilla@cicbiogune.es

Joaquín Castilla Castrillón, Doctor en Ciencias por la Universidad Autónoma de Madrid, ha sido Investigador en el Centro de Investigación en Sanidad Animal (CISA-INIA) y en *Serono Research Institut* (Suiza), *Assistant Professor tenure track* en la Universidad de Texas y Jefe de grupo en Scripps (EE.UU.). Actualmente es Profesor de Investigación IKERBasque en CIC bioGUNE, donde trabaja en el estudio de los priones: estudios de la replicación *in vitro*, desarrollo de métodos para su detección bioquímica, y mecanismos moleculares implicados en la barrera de transmisión de los priones.



DEMOCRACIA Y VACUNAS

Rosario Sabariego y Antonio Mas

La mañana del 16 de abril, el doctor Bernard Rieux, al salir de su habitación, tropezó con una rata muerta en medio del rellano de la escalera. (...)

—La cuestión —insistía Rieux— no es saber si las medidas previstas por la ley son graves, sino si son necesarias para impedir que muera la mitad de la población. El resto es asunto de la administración, y justamente nuestras instituciones han nombrado un prefecto para arreglar esas cosas. (...)

—La fórmula me es indiferente —dijo Rieux—. Digamos solamente que no debemos obrar como si la mitad de la población no estuviese amenazada de muerte, porque entonces lo estará.

La Peste,
Albert Camus (1913-1960).

En 1910, Sir William Osler, frustrado por la irracionalidad de los grupos contrarios a las vacunas, se ofreció a llevar a diez personas vacunadas y a diez sin vacunar a un brote de viruela. Prometió cuidar y enterrar a los que muriesen^o. La reticencia de estos grupos no era debida a la novedad del método. Los primeros experimentos con vacunas (si excluimos la variolación practicada en China) habían comenzado un siglo antes. En 1796, Edward Jenner extrajo virus de la viruela de las vacas de la mano de una granjera y se la inyectó a un niño de 8 años. Para comprobar que dicho niño había quedado inmunizado, le inyectó días después el virus de la viruela humana. Con este resultado envió un trabajo a publicar a la *Royal Society*. Le contestaron que esta idea era muy revolucionaria y que necesitaban más pruebas. Tan seguro estaba Jenner de sus conclusiones que realizó el mismo experimento con más niños, incluyendo

a su hijo en dichas pruebas. En 1801 Jenner vaticinó que la vacunación sistemática de toda la población conseguiría la erradicación de la viruela. Fueron necesarios 180 años para darle la razón. No le dieron la razón algunos de sus coetáneos, que le ridiculizaron.



En España en 2004 hubo dos casos de sarampión, mientras que en la primera mitad de 2011 son 1.300 los casos registrados

Sin embargo, la gravedad de la enfermedad, junto con los beneficios que aportaba la vacunación, se encargó de ridiculizar a estos últimos. Jenner murió en 1823 pero la vacunación no se generalizó en el Reino Unido hasta 1853.

Es difícil extrapolar estos hechos a nuestros tiempos. A nadie se le permite hacer experimentos en seres humanos sin los debidos y exhaustivos controles. Tampoco se le ocurre a nadie criticar el modo de hacer ciencia de Jenner; él vivió su tiempo y sus circunstancias. Al final lo que ha quedado para la historia son los millones de vidas que salvó. No obstante, hay algo que sí es común a todas las épocas, desde Jenner hasta nuestros días, pasando por el Montreal de Osler: los grupos antivacunación.

En nuestro país el movimiento en contra de las vacunas es por el momento muy reducido. No obstante las cifras van en aumento y los problemas comienzan a aparecer. En España en 2004 hubo dos casos de sarampión, mientras que en la primera mitad de 2011 son 1.300 los casos registrados. El pasado noviembre, un juez de Granada obligó a los padres de 35 niños a su vacunación forzosa contra el sarampión. En

España la vacunación no es obligatoria, sin embargo en este caso sí lo fue, basándonos en la «defensa de la salud pública». Cuando los abandonos de la vacunación se incrementan, se compromete la llamada inmunidad de grupo. Hay determinados sectores de la población que no pueden recibir vacunas de virus atenuados por estar inmunodeprimidos. Dichos sectores quedan cubiertos por la inmunidad de grupo, pero si esta se compromete, también lo hace la salud de los sectores más vulnerables a la infección. En cierto modo, la vacunación tiene un componente altruista. En esta sociedad que hemos construido entre todos, el altruismo no es precisamente un valor en alza. Solo queda apelar a la responsabilidad, a la de los opositores a las vacunas y, en última instancia, a la de nuestros responsables políticos. Si la responsabilidad tampoco vale, habrá que apelar al trionfo: riesgo-coste-beneficio.

Las personas que integran los movimientos contra las vacunas están desinformadas, son incapaces de contrastar la información que manejan (siguen citando como máxima referencia un artículo que hace años



La toma de decisiones en materia de salud no puede ser ni democrática ni ignorante

fue defenestrado por la comunidad científica y que nos negamos a publicitar aquí), y se escudan en palabras tan ambiguas como «crianza natural». La comunidad científica, por el contrario, presenta como aval un sistema de autocontrol (como ya se demostró

cuando desautorizó dicho artículo) y siglos de hitos que han conseguido alargar la vida de las personas.

Si estamos obligados a proteger a la infancia y si los niños no son propiedad de los padres, ¿qué podemos hacer? No es la sociedad en general, ni los científicos en particular, quien debe tomar medidas: son los que nos gobiernan. En este asunto los científicos tienen dos papeles: comprobar y exigir la seguridad de las vacunas, y llamar la atención sobre la necesidad de poner soluciones a este problema antes de que la situación se agrave. Hay que tener en cuenta una verdad muy dura: la toma de decisiones en materia de salud no puede ser ni democrática ni ignorante^o. Deberíamos haber avanzado más en este tema en los últimos doscientos años.

✉ Antonio.Mas@uclm.es

✉ MRosario.Sabariegos@uclm.es

Rosario Sabariegos y Antonio Mas trabajan en el Centro Regional de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Castilla La Mancha, con el virus de la hepatitis C como modelo de estudio de replicación viral.

REFERENCIAS

① Poland, G. A. y Jacobson, R. M. (2011). «The age-old struggle against the antivaccinationists». *N. Engl. J. Med.* **364**: 97-99.

② Stern, P. C., y Feinberg, H. V., Eds. (1996). *Understanding risk: informing decisions in a democratic society*. National Research Council, National Academy Press. Washington, DC.



VIRUS DE RNA Y MÍMESIS: UN ENFOQUE BIOSEMIÓTICO

Rosa Díaz-Toledano e Isabel Cacho

En biología, el mimetismo es un fenómeno que consiste en que un organismo se parece a otro, generalmente de una especie distinta, y obtiene de ello alguna ventaja funcional. La palabra «mimetismo», con esta acepción, viene siendo utilizada desde el inicio del siglo XIX.

El naturalista inglés Henry Bates fue el primero en conceptualizar científicamente la naturaleza del mimetismo, siendo publicados sus trabajos en 1862. Se llama «mimetismo batesiano» al fenómeno que consiste en que una especie inofensiva se asemeja a otra peligrosa o repugnante y con eso consigue eludir la acción de los depredadores. En 1875, el naturalista alemán Fritz Müller, radicado

La noción de mimetismo molecular surge en relación con las enfermedades de origen autoinmune y vírico

en Brasil, describió otro tipo de mimetismo. Se trata de que animales miméticos a menudo coinciden en la propiedad que los defiende frente a los depredadores, por ejemplo, el mal sabor. La razón es que, de esta manera, comparten los costes de «educar» al depredador, puesto que éste no elude de manera innata a estas presas. Al ser semejantes, el depredador solo debe probar una para aprender a rechazarlas a todas. Se llama «mimetismo mülleriano» a este fenómeno, y «círculo mülleriano» al conjunto de especies que com-

parten los mismos signos de reconocimiento.

La mimesis no se refiere a la arquitectura de la cadena de RNA, sino directamente al lenguaje y a la comunicación molecular

La cripsis consiste en que un animal presenta adaptaciones que le hacen pasar desapercibido a los sentidos de otros animales. Es un fenómeno distinto del mimetismo, aunque frecuentemente aparecen asociados. El caso contrario, cuando el animal presenta rasgos que destacan su presencia, se llama «aposematismo».

La noción de mimetismo molecular surge en relación con las enfermedades de origen autoinmune y vírico. Elementos de RNA miméticos son aquellos cuya estructura ha evolucionado para interactuar con una proteína o un complejo macromolecular que normalmente se une a un RNA distinto. Usando el mismo lugar de unión, el RNA mimético involucra a la proteína o complejo en un proceso biológico diferente al usual [1]. El mimetismo de RNA fue descrito por primera vez hace más de 40 años entre el tRNA celular y la región 3' del genoma de virus de plantas [2, 3]. En estos virus se observó que el extremo 3' del RNA genómico era capaz de incorporar un aminoácido específico en presencia de la aminoacil-tRNA sintetasa correspondiente. Más tarde se comprobó que esta misma estruc-

tura podía ser sustrato de otras enzimas implicadas en el metabolismo del tRNA como la RNAsa P, o la enzima que añade -CCA. En el caso del extremo 3' en el genoma de los virus de plantas, no se ha esclarecido con total exactitud la función o funciones que pudieran tener estas estructuras. Se piensa que estaría muy relacionada con la replicación y la traducción, o la alternancia entre ambas [4,5]. Se han descrito estructuras semejantes al tRNA en múltiples virus de RNA en las regiones 5' no traducidas (virus de la hepatitis C, virus de la peste porcina clásica, virus de la diarrea viral bovina, virus de la parálisis del grillo) [6, 7]. En estos casos, la mimesis parece subyacer en la estrategia estructural adoptada por los virus,

En el caso de los virus, el mimetismo molecular serviría para aprovechar la maquinaria de la célula hospedadora, suplantando la identidad de sus componentes

dirigida a interactuar con los ribosomas para traducir sus propias proteínas (traducción dependiente de IRES).

Aunque el tema del mimetismo en el RNA ha quedado casi exclusivamente limitado al tRNA, en el año 1982 el Dr. H. D. Robertson sugirió que el mimetismo para el RNA de doble cadena se encontraba en la base del reconocimiento de sustratos de otra enzima; la RNasa III [8]. Estructu-

ras semejantes al RNA de doble cadena en los genomas virales, como en el caso del virus de la hepatitis C (HCV) o del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), son responsables de la manipulación que los virus hacen de la proteína quinasa R (PKR) del hospedador [9,10]. Esta proteína se expresa en respuesta al interferón, como mecanismo de defensa antiviral.

A diferencia de lo que comúnmente se tiende a pensar, la mimesis no se refiere a la arquitectura de la cadena de RNA, sino directamente al lenguaje y a la comunicación molecular. Las estructuras de RNA encontradas empleando enzimas cuyo reconocimiento depende de características estructurales, constituyen potenciales señales de significación, pues dichos motivos estructurales son informativos para los enzimas en el contexto celular, donde las consideramos *intérpretes*. La noción de *intérprete* hay que remitirla al esquema semiótico de Peirce descrito en un artículo de un

número anterior de esta revista [11]. Peirce describe el signo como una estructura de tres elementos: *representamen* (lo que está en lugar de), *objeto* (aquello por lo que está) e *interpretante* (que concibe la relación entre ambos). En términos biológicos, el *objeto* es el modelo que emite el estímulo, el *representamen* es el elemento mimético que plagia el modelo y el *interpretante* es el burlado por el elemento mimético.

▶▶ El mimetismo es una estrategia vital compleja relacionada con la comunicación y, por tanto, con la semejanza en la transmisión de mensajes

El icono es uno de los tres tipos de signos, según Peirce, junto con el índice y el símbolo. Si el icono basa su relación en la similaridad o analogía, la mimesis ofrece un

ejemplo de iconicidad. Un ejemplo de mimesis interpretada según este esquema sería el ofrecido en la figura 1A [12].

La gran ventaja que supone el mimetismo a nivel molecular es que permite economizar, en cuanto que requiere un menor número de interacciones macromoleculares para desarrollar procesos biológicos muy diversos. En el caso de los virus, serviría para aprovechar la maquinaria de la célula hospedadora, suplantando la identidad de sus componentes. El original y la copia no tienen por qué ser extraordinariamente parecidos para desencadenar una respuesta biológica. Por ejemplo, la estructura tipo tRNA encontrada en el extremo 3' del virus del mosaico del bromo (BMV) no muestra la arquitectura típica en forma de L del tRNA, que, sin embargo, sí exhibe el virus del mosaico amarillo del nabo (TYMV). Sin embargo ambas estructuras son reconocidos por las aminoacil-tRNA sintetasas [13] [Figura 1B].

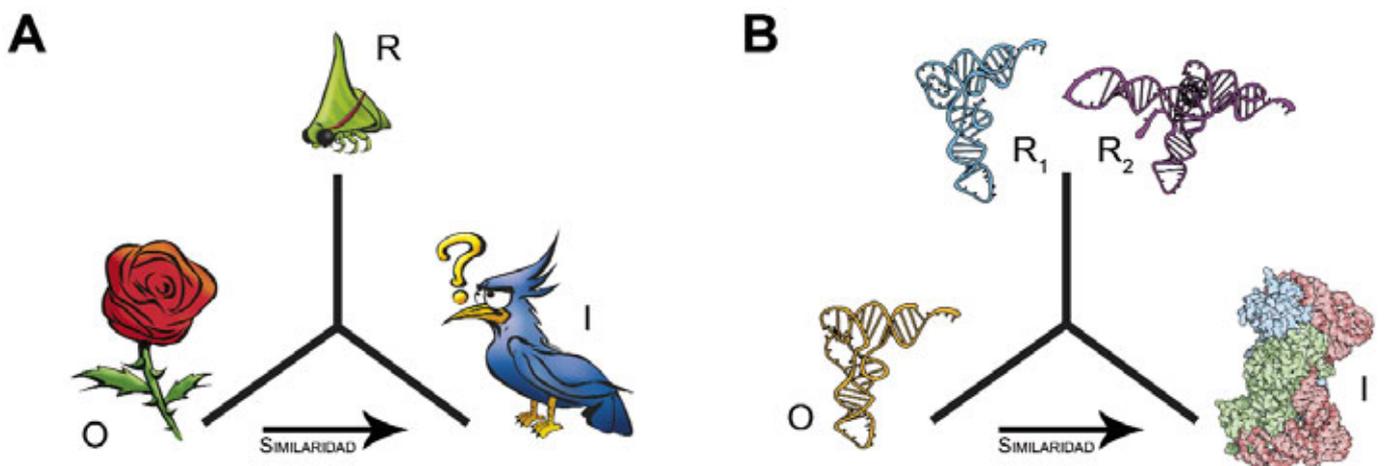


Figura 1. La mimesis ofrece un ejemplo de iconicidad. La iconicidad se caracteriza por consistir en una relación de semejanza o analogía. En el **panel A**, siguiendo el sistema signico de Peirce, la espina de la planta es el *objeto* (O), el insecto espina es el *representamen* (R) y el ave predatora que elude la presa, es el *interpretante* (I). En el **panel B**, un ejemplo molecular: el tRNA para Phe es considerado el *objeto* (O), los extremos 3' no traducidos del genoma de dos virus de plantas –el TYMV (R₁) y el BMV (R₂)– constituyen el *representamen*, mientras que el *interpretante* (I) sería la aminoacil-tRNA sintetasa (Figura 1A ilustrada por Vicente Díaz Toledano).

En resumen, el fenómeno de mimetismo trasciende la mera semejanza visual; de hecho, en la naturaleza existen ejemplos de mimetismo olfativo, auditivo y táct-

til. Es una estrategia vital compleja relacionada con la comunicación y, por tanto, con la semejanza en la transmisión de mensajes. A través de la similitud de señales que com-

ponen el mensaje, el *imitador* es capaz de engañar a la figura que lo interpreta, generando una situación de la cual obtiene un beneficio funcional.

✉ icacho@ipb.csic.es

✉ rdiaz@ipb.csic.es

Isabel Cacho y Rosa Díaz-Toledano trabajan en el Instituto de Parasitología y Biomedicina «López-Neyra» (IPBLN-CSIC), Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud, en Armilla, Granada. Rosa Díaz-Toledano es miembro del consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red, en el área temática de Enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III).

REFERENCIAS

- [1] Springer, M., Portier, C. y Grunberg-Manago, M. (1998). En *RNA Structure and Function* (R. Simons & M. Grunberg-Manago, Eds.), págs. 377-413. Cold Spring Harbor Laboratory Press. Nueva York.
- [2] Yot, P. *et ál.* (1970). «Valine-specific tRNA-like structure in turnip yellow mosaic virus RNA». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **67**: 1345-1352.
- [3] Litvak, S. *et ál.* (1973). «Elongation factor-viral genome interaction dependent on the aminoacylation of TYMV and TMV RNAs». *Nat. New Biol.* **241**: 88-90.
- [4] Fechter, P. *et ál.* (2001). «Novel features in the tRNA-like world of plant viral RNAs». *Cell Mol. Life Sci.* **58**: 1547-1561.
- [5] Olsthoorn, R. C. *et ál.* (1999). «A conformational switch at the 3' end of a plant virus RNA regulates viral replication». *EMBO J.* **18**: 4856-4864.
- [6] Lyons, A. J. y Robertson, H. D. (2003). «Detection of tRNA-like structure through RNase P cleavage of viral internal ribosome entry site RNAs near the AUG start triplet». *J. Biol. Chem.* **278**: 26844-26850.
- [7] Nadal, A. *et ál.* (2002). «Specific cleavage of hepatitis C virus RNA genome by human RNase P». *J. Biol. Chem.* **277**: 30606-30613.
- [8] Robertson, H. D. (1982). «Escherichia coli ribonuclease III cleavage sites». *Cell* **30**: 669-672.
- [9] Nallagatla, S. R., Toroney, R. y Bevilacqua, P. C. (2011). «Regulation of innate immunity through RNA structure and the protein kinase PKR». *Curr. Opin. Struct. Biol.* **21**: 119-127.
- [10] Toroney, R. *et ál.* (2010). «Regulation of PKR by HCV IRES RNA: importance of domain II and NS5A». *J. Mol. Biol.* **400**: 393-412.
- [11] Cacho, I. y Gómez, J. (2010). «Biosemiótica. Introducción y conceptos básicos». *Virología* **13**: 40-42.
- [12] Queiroz, J. y El-Hani, C.N. (2006). «Towards a multi-level approach to the emergence of meaning processes in living systems». *Acta Biotheoretica* **54**: 179-206.
- [13] Rietveld, K., Pleij, C.W. y Bosch, L. (1983). «Three-dimensional models of the tRNA-like 3' termini of some plant viral RNAs». *EMBO J.* **2**: 1079-1085.



LA NIÑA DE LA PATA DE PALO

Jesús Navas-Castillo y Elvira Fiallo-Olivé

La mexicana Frida Kahlo (6 de julio de 1907 – 13 de julio de 1954) es, para muchos, la pintora más destacada del siglo XX. Usando un estilo único y personal reflejó fielmente el diario de su vida en unas 200 obras pictóricas relacionadas con sus experiencias personales, fuertemente marcadas por el dolor físico y emocional que tuvo que soportar a lo largo de sus 47 años. Frida contrajo poliomielitis en 1913, a la edad de seis años, y tuvo que pasar varios meses en cama. Como consecuencia de la enfermedad, su pierna derecha quedó ligeramente deformada y más corta que su pierna izquierda. Los demás niños se burlaban llamándola «pata de palo» y este defecto físico le



La Columna Rota (Frida Kahlo, 1944). Reproducido con permiso del Museo Dolores Olmedo, Xochimilco, México.

ocasionó un grave trastorno psicológico. Las tragedias en la vida de Frida no habían llegado a su fin. En 1925, cuando contaba 18 años, el autobús en que viajaba chocó con un tranvía y el accidente le causó lesiones permanentes debido a numerosas fracturas de la columna vertebral, la clavícula, tres costillas, la pelvis, la pierna y el pie derecho. Frida volvió a pasar meses en cama. Este accidente, potenciado por la secuela física de la poliomielitis y la espina bífida que tenía de nacimiento, hizo que tuviera que someterse a decenas de operaciones quirúrgicas a lo largo de su vida, obligándola a usar corsés ortopédicos y mecanismos metálicos de estiramiento que suponían una auténtica tortura. El aburrimiento que suponía la postración en

cama durante semanas la llevó a aficionarse a la pintura. En su cama, su madre le instaló un caballete que le permitía pintar recostada. En 1926 pintó su primer autorretrato, iniciando una larga serie en la cual expresará los eventos de su vida y sus reacciones emocionales ante los mismos. El cuadro reproducido, *La Columna Rota*, es uno de sus autorretratos más conocidos e impactantes. Poco antes de su muerte, en 1953, la gangrena llevó a la amputación de la pierna debajo de la rodilla. Si bien la operación fue exitosa y Frida por un tiempo caminó con una pierna artificial, psíquicamente nunca se recuperó. Lamentablemente, ahora sí tenía una «pata de palo»...

✉ jnavas@eelm.csic.es

✉ elvira@censa.edu.cu

Jesús Navas-Castillo es Investigador Científico del CSIC en el Instituto de Hortofruticultura Subtropical y Mediterránea «La Mayora» (IHSM-UMA-CSIC).

Elvira Fiallo-Olivé es Investigadora del Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA, La Habana, Cuba). En su época universitaria, fue ganadora durante tres años consecutivos de la versión cubana del Concurso Iberoamericano *Leamos la Ciencia para Todos*.

La poliomielitis (del griego; *πολιός*, *poliós*, gris; y *μυελός*, *myelós*, médula espinal) o parálisis infantil, afecta principalmente al sistema nervioso de niños entre cinco y diez años y está causada por el virus de la polio, clasificado actualmente en la especie *Human enterovirus C* (género *Enterovirus*, familia *Picornaviridae*). El virus se transmite de persona a persona principalmente a través de la ruta fecal-oral. Aunque la mayoría de las infecciones son asintomáticas, cuando el virus alcanza el sistema nervioso central destruye las neuronas

motoras causando debilidad muscular y parálisis aguda flácida. En el peor de los casos, puede causar parálisis permanente o incluso la muerte al paralizarse el diafragma. Posiblemente, la representación gráfica más antigua de esta enfermedad data del siglo XIV a. C. Una estela funeraria encontrada en Saqqara (Egipto) muestra la figura de un sacerdote con la pierna derecha deformada y más corta que la izquierda, muy probablemente como resultado de la poliomielitis.



LA VACUNA, BALMIS, UNA ODA

Carlos Briones Llorente

Uno de los principales acontecimientos científicos y sociales producidos en nuestro país a comienzos del s. XIX fue la aprobación por el Rey Carlos IV de una expedición a los territorios de ultramar para vacunar a sus habitantes contra la viruela. Así, en 1803 se encomendó a Francisco Javier de Balmis y Berenguer, cirujano militar que había nacido en Alicante cuarenta y nueve años antes, la honrosa misión de dirigir la *Real Expedición Filantrópica de la Vacuna* con destino a Centro y Sudamérica, Filipinas y el Sudeste Asiático. Esta iniciativa combinaba la tradición de las expediciones científicas, nacidas con la Ilustración, y un concepto relativamente reciente que se pretendía expandir por el Nuevo Mundo: la salud pública. La base científica de esta expedición estaba en un descubrimiento realizado por el médico –y poeta aficionado– inglés Edward Jenner a finales del XVIII: las personas que, por contacto continuado con el ganado vacuno, habían contraído la *viruela de las vacas* o *viruela boba* –prácticamente asintomática en humanos y producida, como hoy sabemos, por la especie *Cowpox virus* o virus de la viruela bovina, perteneciente al género *Orthopoxvirus*, familia *Poxviridae*– mostraban inmunidad frente a la viruela humana –causada por otro virus del mismo género, el *Variola virus*–. El hallazgo de Jenner, que a pesar del recelo inicial habría de revolucionar la historia de la medicina, fue que si extraía pus de pacientes que padecían la viruela de las vacas y lo inoculaba a personas sanas, éstas adquirirían inmunidad frente a la viruela humana, una terrible enfermedad que estaba assolando el mundo. Se había descubierto la vacuna.

Con estos antecedentes, y tras varias campañas de vacunación realizadas con éxito en la España peninsular durante los tres años anteriores, el 30 de noviembre de 1803 partía de La Coruña la corbeta *María Pita*, a bordo de la cual viajaban Balmis, José Salvany y Lleopart como subdirector de la expedición, el resto del personal médico y veintidós niños. Estos niños eran huérfanos de entre 8 y 10 años que habrían de servir de reservorios de *fluido vacunal* al recibir inoculaciones sucesivas brazo a brazo durante el trayecto. Estaban acompañados por la única mujer embarcada, la rectora de la *Casa de Expósitos* de La Coruña. La corbeta también llevaba algunas vacas portadoras de la viruela bovina. El éxito de esta expedición sobrepasó los límites de la ciencia y la medicina, para convertirse en una gesta que se vivió con orgullo en la agitada España del XIX. La literatura no fue ajena a ese sentimiento, y generó algunos poemas de interés en los que la estética neoclásica y en ocasiones prerromántica combina la historiografía científica con un patriotismo desmesurado. Entre ellos, hoy traemos a esta sección un poema de Manuel José Quintana (Madrid, 1772-1857). Escritor, abogado y político que militó en el bando liberal, sufrió persecución bajo Fernando VII y fue posteriormente reconocido por Isabel II como *poeta nacional* en 1855. Discípulo de Gaspar Melchor de Jovellanos y Juan Meléndez Valdés, Quintana llegó a ser muy valorado en vida y hoy está considerado como uno de los mayores representantes de la *poesía científica* española del XIX. La oda que se reproduce a continuación está fechada en diciembre de 1806, cinco meses después del regreso de Balmis a España tras circunnavegar el mundo con su expedición.

A LA EXPEDICIÓN ESPAÑOLA PARA PROPAGAR LA VACUNA EN AMÉRICA

BAJO LA DIRECCIÓN DE DON FRANCISCO BALMIS

¡Virgen del mundo, América inocente!
Tú, que el preciado seno
al cielo ostentas de abundancia lleno,
y de apacible juventud la frente;
tú, que a fuer de más tierna y más hermosa
entre las zonas de la madre tierra,
debiste ser del hado,
ya contra ti tan inclemente y fiero,
delicia dulce y el amor primero,
óyeme: si hubo vez en que mis ojos,
los fastos de tu historia recorriendo,
no se hinchiesen de lágrimas; si pudo

mi corazón sin compasión, sin ira
tus lástimas oír, ¡ah!, que negado
eternamente a la virtud me vea,
y bárbaro y malvado,
cual los que así te destrozaron, sea.

Con sangre están escritos
en el eterno libro de la vida
esos dolientes gritos
que tu labio afligido al cielo envía.
Claman allí contra la patria mía,
y vedan estampar gloria y ventura

en el campo fatal donde hay delitos.
¿No cesarán jamás? ¿No son bastantes
tres siglos infelices
de amarga expiación? Ya en estos días
no somos, no, los que a la faz del mundo
las alas de la audacia se vistieron
y por el ponto Atlántico volaron;
aquéllos que al silencio en que yacías,
sangrienta, encadenada, te arrancaron.

«Los mismos ya no sois; pero ¿mi llanto
por eso ha de cesar? Yo olvidaría

el rigor de mis duros vencedores:
 su atroz codicia, su inclemente saña
 crimen fueron del tiempo, y no de España.
 Mas ¿cuándo ¡ay Dios! los dolorosos males
 podré olvidar que aun mísera me ahogan?
 Y entre ellos... ¡Ah!, venid a contemplarme,
 si el horror no os lo veda, emponzoñada
 con la peste fatal que a desolarme
 de sus funestas naves fue lanzada.
 Como en árida mies hierro enemigo,
 como sierpe que infesta y que devora,
 tal su ala abrasadora
 desde aquel tiempo se ensañó conmigo.
 Miradla abracecerse, y cuál sepulta
 allá en la estancia oculta
 de la muerte mis hijos, mis amores.
 Tened, ¡ay!, compasión de mi agonía,
 los que os llamáis de América señores;
 ved que no basta a su furor insano
 una generación; ciento se traga;
 y yo, expirante, yerma, a tanta plaga
 demando auxilio, y le demando en vano».

Con tales quejas el Olimpo hería,
 cuando en los campos de Albión natura
 de la viruela hidrópica al estrago
 el venturoso antídoto oponía.
 La esposa dócil del celoso toro
 de este precioso don fue enriquecida,
 y en las copiosas fuentes le guardaba
 donde su leche cándida a raudales
 dispensa a tantos alimento y vida.
 Jenner lo revelaba a los mortales;
 las madres desde entonces
 sus hijos a su seno
 sin susto de perderlos estrecharon,
 y desde entonces la doncella hermosa
 no tembló que estragase este veneno
 su tez de nieve y su color de rosa.
 A tan inmenso don agradecida
 la Europa toda en ecos de alabanza
 con el nombre de Jenner se recrea;
 y ya en su exaltación eleva altares
 donde, a par de sus genios tutelares,
 siglos y siglos adorar le vea.

De tanta gloria a la radiante lumbre,
 en noble emulación llenando el pecho,
 alzó la frente un español: «No sea»,
 clamó, «que su magnánima costumbre
 en tan grande ocasión mi patria olvide.
 El don de la invención es de Fortuna,
 gócele allá un inglés; España ostente
 su corazón espléndido y sublime,
 y dé a su majestad mayor decoro,
 llevando este tesoro
 donde con más violencia el mal oprime.
 Yo volaré; que un Numen me lo manda,
 yo volaré: del férvido Oceano
 arrostraré la furia embravecida,
 y en medio de la América infestada
 sabré plantar el árbol de la vida».

Dijo; y apenas de su labio ardiente
 estos ecos benéficos salieron,
 cuando, tendiendo al aire el blando lino,
 ya en el puerto la nave se agitaba
 por dar principio a tan feliz camino.
 Lánzase el argonauta a su destino.
 Ondas del mar, en plácida bonanza
 llevad ese depósito sagrado
 por vuestro campo líquido y sereno;
 de mil generaciones la esperanza
 va allí, no la aneguéis, guardad el trueno,
 guardad el rayo y la fatal tormenta
 al tiempo en que, dejando
 aquellas playas fértiles, remotas,
 de vicios y oro y maldición preñadas,
 vengán triunfando las soberbias flotas.

A Balmis respetad. ¡Oh heroico pecho,
 que en tan bello afánar tu aliento empleas!
 Ve impávido a tu fin. La horrenda saña
 de un ponto siempre ronco y borrascoso,
 del vértigo espantoso
 la devorante boca,
 la negra faz de cavernosa roca
 donde el viento quebranta los bajeles,
 de los rudos peligros que te aguardan
 los más grandes no son ni más crueles.
 Espéralos del hombre: el hombre impío,

encallado en error, ciego, envidioso,
 será quien sople el huracán violento
 que combata bramando el noble intento.
 Mas sigue, insiste en él firme y seguro;
 y cuando llegue de la lucha el día,
 ten fijo en la memoria
 que nadie sin tesón y ardua porfía
 pudo arrancar las palmas de la gloria.

Llegas en fin. La América saluda
 a su gran bienhechor, y al punto siente
 purificar sus venas
 el destinado bálsamo: tú entonces
 de ardor más generoso el pecho llenas;
 y obedeciendo al Numen que te guía,
 mandas volver la resonante prora
 a los reinos del Ganges y a la Aurora.
 El mar del Mediodía
 te vio asombrado sus inmensos senos
 incansable surcar; Luzón te admira,
 siempre sembrando el bien en tu camino,
 y al acercarte al industrioso chino,
 es fama que en su tumba respetada
 por verte alzó la venerable frente
 Confucio, y que exclamaba en su sorpresa:
 «¡Digna de mi virtud era esta empresa».

¡Digna, hombre grande, era de ti! ¡Bien digna
 de aquella luz altísima y divina,
 que en días más felices
 la razón, la virtud aquí encendieron!
 Luz que se extingue ya: Balmis, no tornes;
 no crece ya en Europa
 el sagrado laurel con que te adornes.
 Quédate allá, donde sagrado asilo
 tendrán la paz, la independencia hermosa;
 quédate allá, donde por fin recibas
 el premio augusto de tu acción gloriosa.
 Un pueblo, por ti inmenso, en dulces himnos,
 con fervoroso celo
 levantará tu nombre al alto cielo;
 y aunque en los sordos senos
 tú ya durmiendo de la tumba fría
 no los oirás, escúchalos al menos
 en los acentos de la musa mía.

✉ brioneslc@inta.es

Carlos Briones Llorente es Científico Titular del CSIC en el Centro de Astrobiología (CSIC-INTA). Su investigación se centra en el origen y evolución temprana de la vida, la dinámica de virus RNA y el desarrollo de biosensores. Posee amplia experiencia en divulgación científica. En el ámbito de la literatura ha cultivado la poesía y el relato, siendo autor de los poemarios *De donde estás ausente* (Hiperión, Madrid, 1993), con el que obtuvo el VIII Premio de Poesía Hiperión, y *Memoria de la luz* (DVD Ediciones, Barcelona, 2002). Sus poemas han aparecido en diversas antologías y revistas literarias desde 1990.



Comentarios de Artículos



La inmunidad antiviral mediada por silenciamiento génico en *Arabidopsis thaliana* requiere amplificación de pequeños RNAs virales interferentes de 21 nucleótidos y la actividad de las Argonautas 1 y 2

Juan-Antonio Díaz Pendón

Instituto de Hortofruticultura Subtropical y Mediterránea «La Mayora»
IHSM-UMA-CSIC. Algarrobo-Costa, Málaga



ARTÍCULO DE PROCEDENCIA

■ Wang, X. B., Jovel, J., Udomborn, P., Wang, Y., Wu, Q., Li, W-X., Gascioli, V., Vaucheret, H., y Dinga, S-W. (2011). «The 21-nucleotide, but not 22-nucleotide, viral secondary small interfering RNAs direct potent antiviral defense by two cooperative Argonates in *Arabidopsis thaliana*». *Plant Cell* **23**: 1625-1638.

En plantas y otros organismos eucarióticos, el silenciamiento génico constituye uno de los principales mecanismo de defensa frente a virus. Este mecanismo antiviral implica la producción de pequeños RNAs virales interferentes (viRNAs), similares a los pequeños RNAs interferentes (siRNAs), que guían a los complejos efectores a silenciar específicamente los genomas virales. En plantas, los intermediarios replicativos de RNA de doble cadena asociados a la replicación de los genomas virales son reconocidos y procesados en viRNAs por múltiples RNAsas *Dicer-like* (DCLs). Se sabe que la infección de plantas de *Arabidopsis thaliana* por virus de RNA resulta en la producción de viRNAs en su mayoría de 21 nucleótidos (nt) de longitud procesados por DCL4, mientras que los viRNAs de 22 nt son producidos por DCL2, y a menudo, representan menos del 20% del total de viRNAs. Sin embargo, ambas DCLs son necesarias para la supresión de la inducción de síntomas de varios virus de RNA y para la invasión sistémica de mutantes de virus deficientes en la supresión del silenciamiento génico.

Los aspectos de los factores celulares que actúan «aguas abajo» de las DCLs en la defensa antiviral son menos conocidos. Las funciones de los diferentes complejos efectores recaen en la actividad de uno de los múltiples miembros (hasta diez en *Arabidopsis*) de la familia Argonauta (AGO). Hay evidencias indirectas que apuntan a AGO1, AGO2, AGO4, AGO5 y AGO7 en la defensa antiviral, si bien solo se ha confirmado este papel para AGO1 frente al virus del mosaico del pepino (CMV). Por otro lado, recientemente se ha demostrado que la resistencia a diferentes virus de RNA depende de la producción de viRNAs secundarios producidos por múltiples RNA polimerasas dependientes de RNAs (RDR) como RDR1, RDR2 o RDR6. Sin embargo, se sabe muy poco sobre la ruta de la biogénesis y el mecanismo efector de estos viRNAs secundarios. En este trabajo los autores investigan dicho aspecto gracias a la identificación de un mutante de CMV (CMV-Δ2b) cuyo silenciamiento en *Arabidopsis* está asociado a la amplificación de viRNAs dependiente de RDR6. Sus resultados muestran que la producción de viRNAs secundarios de CMV-Δ2b requiere, además de RDR6, SGS3 (*Supresor of gene silencing 3*) y DCL4. Asimismo, la utilización de un panel de mutantes simples, dobles y triples de nueve argonautas combinada con ensayos de coimmunoprecipitación y secuenciación masiva, le permitieron atribuir un papel esencial en la defensa antiviral a AGO1 y AGO2, las cuales actúan «aguas abajo» de la producción de viRNAs secundarios de forma no redundante y cooperativamente. Al mismo tiempo, otros grupos también han atribuido un papel antiviral a AGO2 frente a diversos virus y viroides. Además, observaron que DCL2 produce una gran cantidad de viRNAs secundarios en ausencia de DCL4 pero ineficaces en el silenciamiento de CMV-Δ2b, lo que revela diferencias en la eficacia entre los viRNAs de 21 y 22 nt en defensa antiviral. Curiosamente, varios grupos han descrito la actividad de microRNAs (miRNAs) de 22 nt, y no de 21 nt, en la biogénesis de determinados ta-siRNAs (*trans-acting siRNAs*), sugiriendo que ambos procesos podrían estar relacionados.

Inducción de síntomas y actividad de pequeños RNAs virales: nuevas evidencias sobre el papel del silenciamiento inducido por virus en la patogénesis viral en plantas.

César Llave

Centro de Investigaciones Biológicas (CSIC), Madrid

Entre los diversos mecanismos que podrían explicar la base molecular que subyace a la patogénesis viral y a la inducción de síntomas asociados a enfermedades causadas por virus en plantas, el silenciamiento génico ha ganado particular protagonismo. A los pequeños RNAs (sRNAs) de origen vírico que se forman de manera natural en el tejido vegetal durante la infección, se les atribuye una función dual como reguladores de los genomas del virus y de la planta. En los últimos años se han aportado evidencias experimentales de la capacidad autosilenciadora de estas moléculas y su impacto sobre la acumulación del virus en la planta. Sin embargo, a pesar de que su pequeño tamaño y diversidad de secuencias les proporciona un enorme potencial para interactuar funcionalmente con genes del hospedador, dicha interacción no gozaba de un apoyo experimental sólido que demostrase ser relevante en el curso de la infección. En un trabajo reciente publicado en *PLoS Pathogens*, el grupo del Dr. Masuta, en la Universidad de Hokkaido (Sapporo, Japón) aporta pruebas concluyentes de que los síntomas de amarilleo típicamente asociados a la infección mixta por el virus del mosaico del pepino (CMV) y su RNA satélite en distintas plantas huésped responden a la interacción entre sRNAs producidos a partir del RNA satélite con una secuencia altamente complementaria a la del gen *CHLI* que codifica la subunidad I de la protoporfirín quelatasa, una enzima esencial en la biosíntesis de clorofila. Como resultado de dicha interacción, un sRNA derivado del RNA satélite de CMV guía el corte endonucleolítico y específico de secuencia en la región de complementariedad de forma análoga a como los miRNAs regulan a sus mRNAs diana. El análisis de la variabilidad natural de secuencia de este gen demuestra que aquellas variantes génicas que presentan modificaciones nucleotídicas que minimizan el apareamiento entre el sRNAs y el mRNA de *CHLI* no están sujetas a regulación negativa y las plantas huésped no presentan síntomas de amarilleo. Sin embargo, la infección con CMV junto con una construcción recombinante del RNA satélite en el que artificialmente se restablece el apareamiento de bases conlleva tanto la represión del mRNA diana como la aparición de síntomas, indicando que ambos fenómenos están inexorablemente unidos a la actividad reguladora del sRNA sobre dicho gen. En este mismo número de la revista, el grupo del Dr. Wang del CSIRO *Plant Industry* (Australia) publica un trabajo independiente en el que, siguiendo una estrategia experimental similar, concluye que el silenciamiento del gen *CHLI* dirigido por el sRNA del RNA satélite es el único responsable de los síntomas inducidos durante la infección en plantas del género *Nicotiana* [◉]. En conclusión, estos resultados representan una prueba directa de la capacidad de los sRNAs virales y subvirales para modular los síntomas de las enfermedades que inducen y sugieren un papel relevante de estas moléculas como elementos silenciadores en distintos aspectos de la interacción planta-virus.

ARTÍCULO DE PROCEDENCIA

- ◻ Shimura, H., Pantaleo, V., Ishihara, T., Myojo, N., Inaba, J., Sueda, K., Burgya'n, J. y Masuta, C. (2011). «A viral satellite RNA induces yellow symptoms on tobacco by targeting a gene involved in chlorophyll biosynthesis using the RNA silencing machinery». *PLoS Pathogens* **7**: e1002021

REFERENCIA

- ◉ Smith, N. A., Eamens, A. L. y Wang, M-B, (2011). «Viral Small Interfering RNAs Target Host Genes to Mediate Disease Symptoms in Plants». *PLoS Pathogens* **7**: e1002022



Dinámica de la multiplicidad de infección celular en virus

Juan José López-Moya

Centro de Investigación en Agrigenómica, CRAG, CSIC-IRTA-UAB-UB
Campus UAB, Bellaterra, Cerdanyola del Vallès, Barcelona

Los virus son parásitos celulares y, por tanto, la tasa de multiplicidad de infección celular (es decir, cuántos genomas virales infectan y se multiplican en las células de sus huéspedes) constituye un dato esencial para entender su capacidad infecciosa y su evolución. Muchos de los procesos claves durante el ciclo infeccioso de los virus están condicionados por la multiplicidad de infección celular (MOI, del inglés «Multiplicity Of Infection»). Ejemplos ilustrativos son los procesos de recombinación que afectan a los genomas virales, los fenómenos de complementación de funciones, y la competición que puede establecerse entre variantes de virus. La frecuente aparición

de recombinantes, el mantenimiento de variantes defectivas por complementación de funciones, o el desplazamiento de unas variantes por otras mejor adaptadas a un entorno celular determinado, prueban que la multiplicidad de infección celular es un parámetro crucial para entender el funcionamiento de las infecciones causadas por virus y su evolución.

A pesar de su importancia conceptual, los trabajos dedicados a cuantificar MOI en infecciones naturales son escasos, y la falta de información sobre la dinámica de este parámetro a lo largo del tiempo es particularmente notable. En los virus que infectan huéspedes pluricelulares, la MOI podría variar a lo largo de la infección. El trabajo que motiva este comentario aborda el estudio de los cambios que experimenta la MOI del virus del mosaico de la coliflor (CaMV) durante la infección de la planta *Brassica rapa*, desde el inicio del proceso infectivo hasta la senescencia del huésped.

El CaMV se disemina por pulgones vectores, tiene un genoma de DNA de cadena doble y precisa en su replicación de la transcripción reversa de un intermediario genómico de RNA. La frecuente aparición de recombinantes en CaMV sugiere, de forma indirecta, una MOI elevada que favorecería su generación, al coexistir diferentes genomas en las células que los replican. En efecto, los autores determinan experimentalmente una MOI cercana a 2 desde el inicio de la infección (10 días después de la inoculación, d p.i.), es decir, que cada célula del huésped es infectada por término medio por, al menos, dos genomas virales diferentes. Pero el dato más interesante del trabajo es la evolución temporal de la MOI, que progresa durante la infección a valores cercanos a 13 (40 d p.i.) para, posteriormente (70 d p.i.), disminuir de nuevo a valores similares a los de partida. Estos valores sorprenden por su alta variabilidad y, además, no se ven modificados por variables experimentales: distintas dosis de inóculo, sistemas de inoculación (que incluyen insectos vectores para aproximarse a las condiciones naturales), o condiciones de crecimiento del huésped. Por tanto, la dinámica observada parece obedecer a razones propias del ciclo infectivo ajenas a las condiciones de análisis.

La discusión del trabajo es especialmente enriquecedora: los cambios de MOI sugieren un equilibrio entre beneficios (recombinación, complementación de funciones) y costes (competición por recursos celulares, aparición de variantes defectivas) para el virus. Aunque los resultados no pueden extrapolarse directamente a otros sistemas virales, el estudio abre la puerta al análisis detallado de los efectos de la dinámica de la MOI sobre la evolución de los virus y sus implicaciones epidemiológicas.

ARTÍCULO DE PROCEDENCIA

■ Gutiérrez, S., Yvon, M., Thébaud, G., Monsion, B., Michalakakis, Y. y Blanc, S. (2010). «Dynamics of the Multiplicity of Cellular Infection by a Plant Virus». *PLoS Pathogens* **6**: e1001113.

Potencial antiviral del ácido valproico frente a virus con envoltura

Miguel A. Martín-Acebes

Departamento de Biotecnología, Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA), Madrid

El ácido valproico (VPA) es un ácido graso de cadena corta de uso común en clínica para el tratamiento de enfermedades neurológicas humanas como la epilepsia y el trastorno bipolar. Puesto que el VPA interfiere con el metabolismo de los lípidos celulares, implicados en diferentes etapas del ciclo replicativo de diferentes virus, en este trabajo se procedió a evaluar su posible efecto antiviral. Para este propósito se analizó el efecto del VPA sobre la infección en cultivos celulares de virus pertenecientes a siete familias relevantes para la salud humana y animal (*Arenaviridae*, *Asfaviridae*, *Flaviviridae*, *Picornaviridae*, *Poxviridae*, *Rhabdoviridae* y *Togaviridae*) incluyendo dentro del estudio ocho virus con envoltura lipídica y cuatro sin ella. El VPA inhibió drásticamente la multiplicación de todos los virus con envoltura analizados, entre los cuales se encuentran agentes zoonóticos como el virus de la coriomeningitis linfocitaria (*Arenaviridae*) y el virus del Nilo Occidental (VNO, *Flaviviridae*). Sin embargo, el VPA no interfirió en la infección de los virus sin envoltura analizados. Para profundizar en la caracterización del efecto antiviral del VPA sobre los virus con envoltura lipídica se seleccionaron dos modelos: el virus de la estomatitis vesicular (VSV) y el VNO. EL VPA redujo la infección del VSV sin producir un bloqueo significativo de la síntesis de ARN o proteínas virales, aunque impidió la formación de partículas infecciosas. Sin embargo, en el caso del



ARTÍCULO DE PROCEDENCIA

■ Vázquez-Calvo A., Saiz J. C., Sobrino, F. y Martín-Acebes, M. A. (2011). «Inhibition of Enveloped Virus Infection of Cultured Cells by Valproic Acid». *J. Virol.* **85**: 1267-1274.

VNO, el VPA inhibió tanto la síntesis de ARN como de proteínas virales, lo que sugiere que este fármaco podría inhibir diferentes etapas de la infección por virus con envoltura. Estos resultados indican que el VPA puede contribuir a entender pasos cruciales en la maduración viral y al desarrollo de futuras estrategias contra las infecciones asociadas a los virus con envoltura.



XMRV: De posible patógeno humano a inesperado contaminante de laboratorio

Luis Menéndez-Arias

Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (CSIC-UAM)
Campus de Cantoblanco, Madrid

El XMRV (del inglés «xenotropic murine leukaemia virus-related virus») es un retrovirus relacionado con el virus de la leucemia de ratón, que puede infectar células humanas y replicarse en ellas, aunque es incapaz de propagarse en las cepas típicas de ratón utilizadas en laboratorios. En 2006, Urisman *et al.* ¹ identificaron el XMRV en numerosas muestras de tejido de cáncer de próstata, mientras que la prevalencia del virus en tejidos sanos era muy baja. En un trabajo publicado en *Science* tres años más tarde, Lombardi *et al.* ² afirmaban que el XMRV aparecía con una prevalencia del 67% en linfocitos de pacientes que sufrían encefalopatía miálgica (o síndrome de fatiga crónica), mientras que se detectaba en menos del 4% de los individuos sanos.

Estas observaciones, junto con la sospecha de que un agente infeccioso desencadenase el síndrome de fatiga crónica y la posibilidad de que el XMRV pudiera ser un retrovirus humano con un impacto similar al del virus de la inmunodeficiencia humana, han constituido un foco de debate, a veces muy enconado, particularmente en Norteamérica. La controversia surgió del hecho de que más de una docena de estudios, en su mayoría realizados fuera de EE.UU. no detectaban la correlación entre la presencia del XMRV y el padecimiento de cáncer o síndrome de fatiga crónica. En principio estas diferencias se atribuyeron a posibles variantes geográficas del agente infeccioso o del roedor implicado en su transmisión, pero también ganó fuerza la posibilidad de que se tratase de una contaminación o un artefacto de laboratorio, dado que la detección del XMRV se había realizado mediante técnicas de PCR y ensayos inmunohistoquímicos, cuya fiabilidad había sido cuestionada por varios grupos ³.

A favor de que el XMRV fuese un patógeno humano real, podemos señalar que se trata de un virus capaz de infectar células sanguíneas *in vitro*, que es capaz de integrarse en el genoma de la célula hospedadora y que podría tener un posible papel oncogénico. Por otro lado, el XMRV es sensible a la acción de andrógenos que pueden estimular su replicación y, además, puede producir una infección crónica y persistente en macacos. Sin embargo, la variabilidad del XMRV observada en los tejidos humanos analizados por Urisman *et al.* ¹ y por Lombardi *et al.* ² fue mucho más baja de lo esperado si el virus se hubiese multiplicado en los individuos infectados. Estudios llevados a cabo por distintos laboratorios han puesto de manifiesto que resulta muy difícil evitar los falsos positivos, ya que son frecuentes los preparados de Taq polimerasa y otros reactivos de biología molecular que contienen anticuerpos monoclonales obtenidos en ratón. Sabemos que una millonésima parte de un microlitro de sangre de ratón constituye una cantidad suficiente para obtener una PCR positiva para XMRV.

Sin embargo, la prueba más concluyente la ha aportado un estudio publicado en *Science* a finales de mayo de 2011, en el que los autores presentan datos muy sólidos que indican que el XMRV identificado como patógeno se originó durante la inmortalización de células humanas cancerosas derivadas de un tumor de próstata (línea 22Rv1) ⁴. Su inmortalización fue un proceso en el que se injertó el tumor en ratones inmunodeprimidos y, por tanto, portadores de retrovirus endógenos no viables. Tras una serie de pases sucesi-

ARTÍCULOS DE PROCEDENCIA

- Urisman, A. Molinaro, R. J., Fischer, N., Plummer, S. J., Casey, G., Klein, E. A., Malathi, K., Magi-Galluzzi, C., Tubbs, R. R., Ganem, K. D., Silverman, R. H. y DeRisi, J. (2006). «Identification of a novel gammaretrovirus in prostate tumors of patients homozygous for R462Q RNASEL variant». *PLoS Pathog.* **2**: e25.
- Lombardi, V. C., Ruscetti, F. W., Das Gupta, J., Pfost, M. A., Hagen, K. S., Peterson, D. L., Ruscetti, S. K., Bagni, R. K., Petrow-Sadowski, C., Gold, B., Dean, M., Silverman, R. H., y Mikovits, J. A. (2009). «Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome». *Science* **326**: 585-589.
- Menéndez-Arias, L. (2011). «Evidence and controversies on the role of XMRV in prostate cancer and chronic fatigue syndrome». *Rev. Med. Virol.* **21**: 3-17.
- Paprotka, T., Delviks-Frankenberry, K. A., Cingöz, O., Martinez, A., Kung, H.-J., Tepper, C. G., Hu, W.-S., Fivash Jr., M. J., Coffin, J. M., y Pathak, V. K. (2011). «Recombinant origin of the retrovirus XMRV». *Science* **333**: 97-101.

vos, los retrovirus endógenos dieron lugar al virus XMRV recombinante identificado en pacientes. Estos resultados nos alertan sobre la necesidad de establecer controles muy estrictos en el manejo de técnicas de alta sensibilidad para la detección de virus. De forma indirecta, también plantean interrogantes que afectarían al manejo de xenotransplantes, y cuya consideración es importante para controlar la aparición de nuevos retrovirus cuyo impacto desconocemos.

Un paso importante, pero no definitivo, en la lucha frente al virus de la hepatitis C

Pablo Gastaminza

Departamento de Biología Celular y Molecular
Centro Nacional de Biotecnología (CSIC), Madrid

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (HCV) constituye un problema médico de primer orden por múltiples factores, de los que cabe destacar la magnitud de la pandemia (alrededor de 3% de la población mundial), la ausencia de vacunas y la ausencia de tratamiento antiviral eficaz. Hasta la fecha, la única herramienta de la que se disponía para luchar frente a este virus era el tratamiento combinado inespecífico con interferón- α 2A pegilado y ribavirina, un tratamiento que tiene un fuerte impacto en la calidad de vida de los pacientes y un elevado coste económico. Además, dicho tratamiento es solo parcialmente eficaz, ya que alrededor del 50% de los pacientes infectados con el genotipo 1, prevalente en Europa y EE.UU., que completan el tratamiento, no consiguen librarse del virus.

Han tenido que transcurrir más de 20 años desde el descubrimiento de HCV para que compuestos antivirales específicos puedan ser administrados a pacientes infectados. Estos compuestos, boceprevir y telaprevir, inhiben la actividad de la proteasa NS3/4A del virus, esencial para la replicación viral y para la supervivencia del virus frente a la respuesta inmunitaria innata del hospedador. Dichos compuestos presentan una enorme capacidad de reducir a corto plazo varios órdenes de magnitud los títulos virales en pacientes. Sin embargo, esta propiedad, en principio beneficiosa, somete al virus a una enorme presión selectiva que deriva en la aparición de cuasiespecies resistentes al fármaco en los pacientes sometidos a monoterapia. Por ello, los nuevos tratamientos ya aprobados por la FDA, requieren la combinación de tres fármacos, añadiendo uno de los inhibidores de la proteasa viral al interferón y la ribavirina usados hasta ahora. A pesar de que en este nuevo régimen terapéutico, tanto los efectos secundarios como el coste económico de los nuevos inhibidores se suman a los ya existentes en el tratamiento anterior, los ensayos clínicos descritos en estos trabajos demuestran un incremento significativo de la eficacia frente al tratamiento tradicional, llegando a tasas de curación de un 70% de los pacientes tratados. Además indican que se podría mejorar sustancialmente la calidad de vida del paciente al acortar la duración del tratamiento (de 48 semanas a 24). Por otro lado, gracias a la inclusión de un componente específico en la terapia, se ha logrado librar del virus a pacientes que no habían respondido satisfactoriamente a la terapia tradicional, por lo que muchos individuos infectados podrían tener una segunda oportunidad con mayor garantía de éxito.

La aprobación de componentes específicos para la terapia frente al virus de la hepatitis C constituye un salto cualitativo y un primer avance hacia una terapia más específica que no dependa del interferón, responsable en gran medida de los efectos secundarios y del elevado coste. Para ello, se deben desarrollar nuevos fármacos que inhiban distintos aspectos del ciclo vital del virus y que permitan una terapia combinada que, en ausencia de interferón, impida la rápida selección de variantes resistentes. Sin embargo, a pesar de que existen nuevos compuestos con gran eficacia en estudios clínicos de fase II, el desarrollo y aprobación de nuevas terapias es lento con respecto al avance del problema médico y social asociado a la infección crónica por este virus. Por ello, es importante, además de continuar con el esfuerzo en el desarrollo de nuevas terapias, implementar sin demora estrategias de orden científico, sanitario y social que permitan reaccionar a tiempo frente a este importante desafío.



ARTÍCULOS DE PROCEDENCIA

- Poordad, F., McCone, Jr., J., Bacon, B. R., Bruno, S., Manns, M. P., Sulkowski, M. S., Jacobson, I. M., Reddy, K. R., Goodman, Z. D., Boparai, N., DiNubile, M. J., Sniukiene, V., Brass, C. A., Albrecht, J. K. y Bronowicki, J.P. (2011). «Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection». *N. England J. Med.* **364**: 1195-1206.
- McHutchison, J. G., Manns, M. P., Muir, A. J., Terrault, N. A., Jacobson, I. M., Afdhal, N. H., Heathcote, E. J., Zeuzem, S., Reesink, H. W., Garg, J., Bsharat, M., George, S., Kauffman, R. S., Adda, N. y Di Bisceglie, A. M. (2010). «Telaprevir for Previously Treated Chronic HCV Infection». *N. England J. Med.* **362**: 1291-1303.

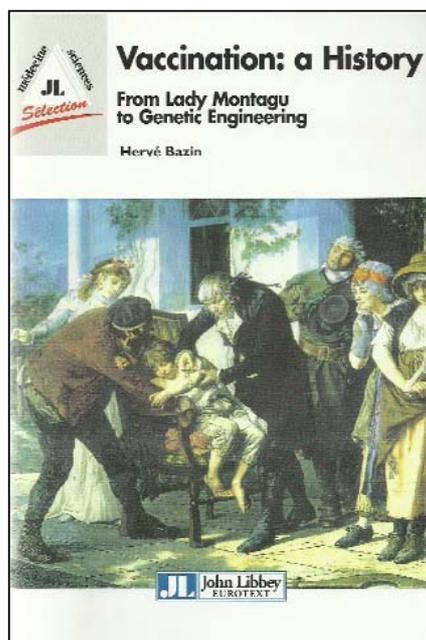


BAZIN, HERVÉ (2011). *Vaccination: a History*. John Libbey. Eurotext. Esher. 556 págs.

El Profesor Bazin, Dr. en Medicina Veterinaria y en Ciencias, es Emérito de la Facultad de Medicina de la Universidad de Lovaina y Profesor Honorario del Instituto Pasteur de Lille, siendo bien conocido por sus numerosas obras de historia de la virología: sobre Jenner y Pasteur, la viruela, la vacuna antivariólica y la rabia.

Stanley Plotkin, que escribe el **Prólogo**, cita una frase de Auguste Comte: «uno no conoce completamente la ciencia, hasta que no conoce su historia». Al comentar sobre la obra de Bazin y cómo de forma sistemática éste va analizando la historia de la vacunación, que ha salvado más vidas que ninguna otra intervención salvo la provisión de agua limpia, recoge la cita de Emile Roux de que «la Ciencia se presenta como tranquila y triunfante cuando está terminada, pero que en el curso de su desarrollo supone solo contradicción y tormento, esperanza y frustración». Así, al referirse a las controversias y los dramas en torno al desarrollo de las dos vacunas frente a la polio, comenta que serían similares a las de otras actividades humanas, pero que sus consecuencias serían más importantes, recordando la frase de Raymond Queneau: «la historia verdaderamente importante, es la de los descubrimientos».

Comienza Bazin su obra recordando en la **Introducción** la llegada a Mesina en 1347 de las 12 galeas provenientes de Caffa que introdujeron la peste en Europa, para seguir con el primer capítulo sobre la viruela, iniciando una de las cuatro partes en que divide su obra. La primera parte, «**Prehistoria**», está dedicada fundamentalmente a la viruela, con los antecedentes de la variolización y el papel jugado por Lady Montagu, así como las controversias que produjo. Sin embargo, no menciona los antece-



dentes recogidos en España y en Reino Unido de prácticas de variolización anteriores o independientes de las introducidas por Lady Montagu. Desgrana a continuación la historia de Jenner y los inicios de la vacunación y describe la «claveización», esto es, los intentos de Sacco para transmitir el «sheep-pox» al hombre y las peculiaridades de sus experimentos e ideas.

La segunda parte, «**Pasteur y las Vacunas**», empieza con los experimentos sobre la vacuna del cólera de los pollos, estando dedicada íntegramente a Pasteur: fundamentalmente a la vacuna antirrábica, con detalle y minuciosidad; y al ántrax, analizando las polémicas con Toussaint y los experimentos de Pouilly-le-Fort de 1881 que le dieron fama y que publicitó amplia-

mente. Dedicaba también una nota breve a la vacuna de las erisipelas del cerdo (1883).

La tercera parte se titula «**Las Vacunas alcanzan la madurez**». La llegada de las vacunas clásicas comienza con la invención de las vacunas muertas y continúa con la invención de la seroterapia, aplicada primero a la difteria y luego al tétanos con su enorme repercusión. Luego sigue la vacuna anticolérica, analizando los datos aportados por Ferrán y Haffkine de forma muy documentada. En relación con Ferrán, analiza su formación desde su visita al laboratorio de Nicati y Rietsch en Marsella en julio de 1884 y el hallazgo de nuevas morfologías del bacilo del cólera, al que denominó *Perinospora ferrani*, hasta al envío de su famoso telegrama de 9 de diciembre de 1884 al Rey de España y a varios ministros y personalidades «*Se han descubierto nuevas formas del microbio del cólera. El problema de la transmisión del cólera a animales y su vacunación ha sido resuelto. El hombre es resistente a la vacuna. Pauli y yo estamos vacunados. Ferrán*». Por otra parte, las polémicas que suscitaron sus hallazgos y los incidentes como el de Cambrils y, finalmente, la opinión de Flügge: «*Las inoculaciones preventivas administradas por Ferrán en España, con su denominado bacilo atenuado, son, de acuerdo a los datos e informes del propio Ferrán, carentes de toda base experimental ni estadística y, por tanto, no pueden tomarse como base para ninguna discusión seria*».

La última parte, «**La Era Moderna, industrialización y producción**», analiza la producción de cultivos en masa y la producción industrial de virus en cultivo de tejidos en la vacuna de la glosopeda, para dedicarle una gran extensión a la polio y los problemas relacionados con la producción y aplicación de la vacuna Salk, y terminando con un amplio

capítulo dedicado a la vacuna de la fiebre amarilla.

Hace unas referencias mínimas a otras vacunas: rubéola, parotiditis, hepatitis B. Con respecto a esta última se da la paradoja de no mencionar para nada a Baruch Blumberg (descubridor del virus de la hepatitis B, Premio Nobel de Medicina en 1976 y codescubridor de

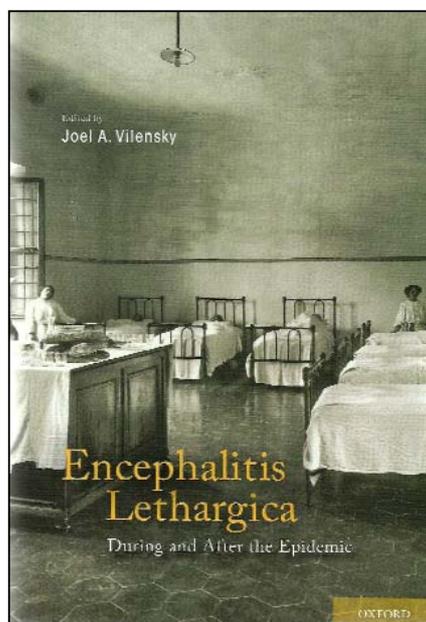
la vacuna), aludiendo, sin embargo, a los autores franceses Maupas y Tiollais.

Termina con unas breves referencias a los «**Protagonistas de esta Historia**» y un glosario de la «**Evolución en el tiempo, de algunos conceptos médicos**», una extensa bibliografía (1.200 citas), y un amplio índice de autores y materias.

VILENSKY, JOEL A. (2011). *Encephalitis Lethargica. During and After the Epidemic*. Oxford University Press Inc. Nueva York.

La encefalitis letárgica constituye uno de los grandes misterios médicos del siglo XX: una enfermedad que afectó a millones de personas, apareciendo bruscamente en la década de 1920, y desapareciendo, también de repente, en los años 30. Su sintomatología fue muy variable, de ahí la dificultad de su diagnóstico, tanto que se cuestionó si constituyó una entidad neurológica independiente. Los síntomas eran los de una encefalitis epidémica, con un comienzo gradual con cefaleas, vértigo, alteraciones de la visión y parálisis ocular, cambios en el habla, disfagia, astenia profunda, fiebre moderada, estreñimiento, incontinencia urinaria, una expresión facial peculiar, parecida a una máscara, y un estado de letargia que, en la mayoría de los casos, conducía a un coma más o menos profundo. De todas formas, a lo largo de los aproximadamente 9.000 trabajos publicados sobre la enfermedad durante el período epidémico, se pueden encontrar descritos todos los síntomas neurológicos asociados a cualquier dolencia de este tipo, así como problemas psiquiátricos y de movilidad, trastornos del sueño y prácticamente cualquier síntoma imaginable.

El libro es un tratado, editado por el Dr. Joel A. Vilensky –perteneciente



al Departamento de Anatomía y Biología Celular de la Escuela de Medicina de la Universidad de Indiana en Fort Wayne, Indiana, EE.UU., y compuesto de 12 capítulos en los que la participación de Vilensky es prácticamente constante, apareciendo su nombre en todos los capítulos menos en uno, junto a numerosos colaboradores.

El libro se ha publicado gracias al apoyo de la *Fundación Sophie Cameron*, organizada en conmemoración y homenaje a esta niña, fallecida el pasado 30 de mayo de 2006 a causa de la encefalitis letárgica (EL), ya que hoy día es una enfermedad muy rara, pero no inexistente: en 2004, en la

revista *Brain*, Russell Dale describió 20 casos modernos de EL.

La novedad aportada por esta obra, primera publicada desde 1935, es que además de los aspectos clínicos, epidemiológicos, etiológicos, transmisión, secuelas, patología y tratamiento, recoge numerosos «informes personales», recopilación única, así como el desarrollo de la EL desde el período epidémico hasta el presente.

Libro interesantísimo y único, vuelve a tratar y actualiza uno de los grandes misterios modernos de la medicina, recordando que esta dolencia no ha desaparecido y que pudiera volver, de la misma forma que apareció y desapareció, en los años 30.

Con respecto a España, cita los 120 casos conocidos, de los cuales más de la mitad ocurrieron en Madrid, Barcelona y Valencia, entre 1918 y 1936 y que han sido revisados desde un punto de vista histórico por Corral-Corral y Rodríguez Navarro en 2007 en su trabajo de la *Revista de Neurología*, «¿Cómo fue la encefalitis letárgica en España? Análisis de los casos publicados entre 1918 y 1936»¹.

Dispone de una extensa bibliografía en cada capítulo, numerosas ilustraciones y un cuidado índice.



COMITÉ EDITORIAL

Ana María Doménech Gómez (Coordinación)

Esteban Domingo, Antonio Talavera, Rafael Nájera, Fernando Rodríguez,
Antonio Mas, Carlos Briones, Jesús Navas, Jordi Gómez, Miguel Ángel Martínez y Ricardo Flores

COLABORADORES DE ESTE NÚMERO

Álvaro Arjona
Alfredo Berzal
Rafael Blasco
Carlos Briones
Javier Buesa
Isabel Cacho
Joaquín Castilla
Juan-Antonio Díaz Pendón
Rosa Díaz-Toledano
Ana María Doménech
Esteban Domingo
José Manuel Echevarría
Natalia Fernández-Borges

Elvira Fiallo-Olivé
Ricardo Flores Pedauyé
Leticia Franco
Juan García Costa
Pablo Gastaminza
Esperanza Gómez-Lucía Duato
César Llave
José Antonio López Guerrero
Juan José López-Moya
María del Mar Lorenzo
Miguel A. Martín-Acebes
Antonio Mas
Luis Menéndez-Arias

Enrique Moriones
M^a Ángeles Muñoz Fernández
Rafael Nájera Morroondo
Jesús Navas-Castillo
Juan Ortín
Joan Pujols
Elisabet Rodríguez González
Javier Romero
Rosa Rosell
Rosario Sabariegos
Antonio Tenorio

JUNTA DIRECTIVA de la SEV

Presidente
Esteban Domingo Solans
Vicepresidente:
Ricardo Flores Pedauyé
Secretario:
Antonio Talavera Díaz
Vicesecretario:
Fernando de Ory Manchón
Tesorero:
Josep Quer Sivila

Rafael Blasco Lozano
Alberto Bosch Navarro
Ana María Doménech Gómez
Rafael Fernández Muñoz
Juan García Costa
Esperanza Gómez-Lucía
Duato

Vocales:

M^a Ángeles Muñoz Fernández
Amelia Nieto Martín
Pilar Pérez Breña
Fernando Rodríguez González
Javier Romero Cano
Luis Valenciano Clavel
Enrique Villar Ledesma

SOCIOS PROTECTORES



Edición y coordinación:

Editorial Hélice
Alberto Aguilera 13, 4^o. 28015 Madrid
Tlf: 91 548 11 90
info@editorialhelice.com



Diseño y maquetación:

I.C. Claroscuro
P^o Melancólicos, 4. 28005 Madrid
Tlf: 91 542 77 80
empresa@ic-claroscuro.com



ISSN (digital): 2172-6523

© SEV

Sociedad Española de Virología (SEV)
Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa". C/ Nicolas Cabrera 1
28049 Cantoblanco. Madrid

Secretaría General: sev@cbm.uam.es
para: Cartas al Presidente, Sugerencias y Comentarios

Reservados todos los derechos. *All rights reserved.*

La responsabilidad del contenido de las colaboraciones publicadas en la revista corresponderá a sus autores, quienes autorizan la reproducción de sus artículos y fotos a la SEV exclusivamente para esta revista.

La SEV no hace necesariamente suyas las opiniones o los criterios expresados por sus colaboradores.