

UNIVERSIDAD DE MÉXICO

REVISTA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO / MAYO 1999 NÚM. 580

SAYROLS

TEL. 552 14 17

◆ **Ilustran:**
**Alamilla, Arango,
Garea, Hernández,
Macotela, Marín,
Maya y Núñez**

◆ **Colaboran:**
**Boullosa, Cincotta,
Espejo, Guarner,
Yáñez y otros**

- ◆ **Hernández Franyuti: Ciudad de México:
una urbe sin territorio**
- ◆ **Balza: Futuro que se desdobra**
- ◆ **Sotelo: Los virus en la nueva medicina**
- ◆ **Rosado: Asturias: vocero de su tribu**

Los virus en la nueva medicina

JULIO SOTELO

Los virus, a diferencia de otros agentes infecciosos, son comensales caprichosos y discriminadores. Al infectar un organismo, actúan de manera selectiva pues penetran en una estirpe celular determinada y dejan incólumes a todas las demás células del organismo. Por ejemplo, el virus de la poliomielitis humana es estrictamente neutrótrópico, es decir, busca sólo neuronas, pero no cualquiera de ellas: han de ser neuronas motoras (responsables del movimiento) y, específicamente, de la médula espinal; aun así, a este requisito debe sumarse el hecho de que habitualmente sólo resultan afectadas las motoneuronas espinales de la región lumbar. Esta exquisita selectividad en favor de un subgrupo celular indica que después de que el virus de la polio penetra en el organismo por la vía digestiva y llega al sistema nervioso destruye únicamente las motoneuronas espinales lumbares, de modo que no ejerce ninguna acción en las demás motoneuronas ni tampoco en otras neuronas o en el resto de las células de todo el organismo, que permanecerán saludables en el transcurso de la enfermedad.

La historia se repite en el caso de múltiples padecimientos virales, ya que el virus, al ser un huésped intracelular, necesita penetrar en la célula para

replicarse y esto se logra a condición de que la célula posea en su membrana aquellos receptores que el virus utilice de manera específica y que sean los que le permitan su entrada a través de un sistema biológico impecable de llave-cerradura. Sin que importe el grado de agresividad del virus, éste simplemente no entra en la célula si en ella no existe la cerradura correcta. Es así como el virus más patogénico conocido, el de la rabia, que provoca la muerte en el cien por ciento de los casos una vez que se manifiesta la enfermedad, infecta y destruye neuronas con receptores de una sustancia química denominada acetilcolina. La más mortal de las infecciones virales deja indemne al resto del organismo ya que no ataca a ninguna otra célula o tejido. En el caso de este virus, la llave es la molécula denominada proteína G y la cerradura es el receptor ubicado en

la unión de receptores de acetilcolina en neuronas colinérgicas. Si esta combinación no se da, el virus no infecta la célula aunque se encuentre en abundancia en el espacio extracelular.

Las múltiples sorpresas que nos han brindado los estudios recientes en virología han generado nuevos conceptos médicos que apuntan a que es altamente posible que algunos virus se encuentren involucrados en algunos padecimientos no infecciosos —según la noción



Gil Garea



Gil Garcia

tradicional del término infección—, cuyas causas precisas permanecen hasta ahora ocultas para la investigación biomédica. Entre estos padecimientos se encuentran el cáncer, la autoinmunidad y los padecimientos degenerativos.

El estudio de padecimientos virales ha llevado a trazar diversos escenarios insospechados con anterioridad. En contra de los postulados que prevalecieron como dogma hasta los años setentas, se ha visto que las enfermedades virales no siempre son agudas y autolimitadas, sino que muchas de ellas pueden ser crónicas, lentas y progresivas. Este nuevo paradigma ha permitido incluir en la indagación virológica el estudio de padecimientos crónicos, lentos y progresivos, ante la sospecha de que sean causados, directa o indirectamente, por agentes virales.

En contra también de los postulados mantenidos doctrinariamente hasta hace pocos años, se ha descubierto que hay agentes virales que no provocan respuesta inmune y burlan los sistemas de defensa y autopreservación biológica del ser humano; es decir, no ocasionan la respuesta del sistema inmune más evolucionado y preciso, producto de varios cientos de miles de años de evolución filogenética.

Las enfermedades causadas por virus no convencionales nos han enseñado que los dogmas en medicina no funcionan, es decir, hay enfermedades infecciosas que no cumplen los postulados de Koch. Estas enfermedades aparentemente son provocadas por subpartículas virales, ahora llamadas priones, que se integran a proteínas endógenas y penetran en el organismo con el disfraz de la autoidentidad. Tras evadir los más sensibles mecanismos de reconocimiento inmune, se integran al órgano blanco —curiosamente, en

la mayoría de los casos, el sistema nervioso— e inician un proceso pertinaz de replicación pausada que produce una enfermedad con todas las características morfológicas de un colapso tisular degenerativo que, hace treinta años, ni al más audaz patólogo le hubiera hecho pensar que pudiera tratarse de un padecimiento infeccioso.

Otra de las sorpresas que la virología nos ha deparado es la novedad conceptual de que un mismo virus es capaz de provocar varias enfermedades enteramente distintas en todas sus expresiones; o sea, éstas mantienen, como único lazo de similitud, la discreta coincidencia de ser causadas por el mismo agente viral.

La evolución impetuosa de la medicina científica durante las primeras tres cuartas partes de este siglo permitió el arraigo de varios pensamientos y paradigmas que resultaron altamente eficaces para el avance de la ciencia médica en lo que respecta al descubrimiento de las causas de muchas enfermedades. Según uno de estos principios, las enfermedades tienen una causa. Por ejemplo, se descubrió que la diabetes, con todas sus manifestaciones, es causada por una deficiencia única en la producción o el aprovechamiento de la insulina. También a principios de siglo se lograron grandes avances en cuanto al origen de las enfermedades más frecuentes en esa época, como la tuberculosis, la sífilis, la lepra, etcétera. Se concluyó que para una enfermedad había una causa. Después se supo que una enfermedad podía manifestarse con diferente intensidad en función de las variantes que se pudieran registrar en el agente que la causaba, como en el caso de los dos tipos de lepra, la lepromatosa y la tuberculoides; aun así, el principio era firme: una enfermedad se derivaba de una causa.

La virología dio origen a un nuevo concepto que, en mi opinión, no ha sido apreciado adecuadamente, aunque cabe la posibilidad de que en los próximos años genere conocimientos interesantes, hasta el punto de que éstos puedan cambiar muchos razonamientos y fórmulas preconcebidas en la investigación biomédica. La sorpresa es que ahora sabemos que un mismo virus puede causar varias enfermedades, totalmente distintas entre sí. A diferencia del postulado prevaleciente en la investigación biomédica, que se concretaba en la fórmula “una enfermedad, una causa” y que a veces se ampliaba hasta abarcar “varias causas para

una misma enfermedad", ahora se ha planteado un nuevo e intrigante concepto que sostiene que "un mismo agente puede producir varias enfermedades". Así, la posibilidad de que un sujeto expuesto al mismo virus desarrolle uno u otro padecimiento depende no del virus sino de la asociación de factores propios del paciente, como las condiciones inmunológicas, genéticas, raciales y de susceptibilidad individual.

Se pueden citar varios ejemplos de este paradigma, ahora claramente definido. El sarampión, causado por un morbilivirus RNA de la familia paramixovirus, es un padecimiento exantemático de la infancia altamente infeccioso, universalmente distribuido y en general benigno, con curación espontánea en menos de dos semanas. Tal es la descripción abreviada del sarampión escrita en China doscientos años antes de Cristo, y las características clínicas que plantea se han mantenido sin cambios desde entonces hasta las más recientes descripciones. Sin embargo, como producto de una serie de investigaciones realizadas en años recientes, se ha descubierto que en el virus del sarampión radica la causa de otras dos enfermedades totalmente distintas. Este virus también puede causar una enfermedad autoinmune, la encefalitis sarampionosa, en todo diferente e independiente del sarampión exantemático; esta enfermedad tradicionalmente fue considerada una extensión o complicación ocasional del sarampión. Los elegantes estudios llevados a cabo principalmente por el grupo de Richard Johnson han demostrado, no obstante, que la encefalitis sarampionosa no es una extensión cerebral del sarampión sino una enfermedad autoinmune y mediada enteramente por mecanismos autólogos del huésped, en la que el virus del sarampión participa sólo para desencadenar los complicados y aún mal entendidos mecanismos de la reacción autoinmune. Se genera así un padecimiento independiente no infeccioso que únicamente en su primera fase registra una intervención del virus, ya que posteriormente sigue su propia patogenia. Esta enfermedad bien pudiera ser similar a otras muchas alteraciones autoinmunes cuyas causas continúan eludiendo a la investigación biomédica, como es el caso del lupus eritematoso o la artritis reumatoide. Sin embargo, aquí no termina la historia de la patogenici-

dad múltiple del virus del sarampión: éste también es capaz de provocar otro padecimiento que hasta hace pocos años difícilmente se hubiera inscrito dentro de la etiología viral. Antes de los estudios pioneros de Bonteille, se desconocía la causa de la demencia progresiva conocida como panencefalitis esclerosante subaguda, que afecta a niños y jóvenes y que se caracteriza por ser una enfermedad crónica, progresiva con demencia y crisis mioclónicas que provoca la muerte del enfermo en un periodo de tres a cuatro años. Este padecimiento destructivo del cerebro, sin similitud clínica alguna con el sarampión, también es causado por el virus del sarampión aunque parece que en este caso se genera una infección crónica ocasionada por una variante defectuosa del virus. En resumen, el mismo virus es capaz de dar lugar a una enfermedad infecciosa exantemática aguda, el sarampión, una enfermedad autoinmune característica, la encefalitis post sarampionosa, o bien una enfermedad crónica, destructiva y demencial, la panencefalitis esclerosante subaguda.

Es así que el virus del sarampión nos muestra una nueva e intrigante faceta: la posibilidad de que un mismo virus pueda causar varias enfermedades, diferentes entre sí, lo que constituye un interesante paradigma que seguramente brindará respuestas novedosas en los próximos años y que contradice el dogma, vigente durante muchos años, que afirmaba que había una causa para cada enfermedad.

Otro ejemplo lo presentan algunos virus que en condiciones normales pueden ser relativamente inocuos o poco patógenos, pero que en situaciones especiales son susceptibles de tomarse altamente agresivos y producir una nueva enfermedad sin relación alguna con las alteraciones que



Gil Gareo

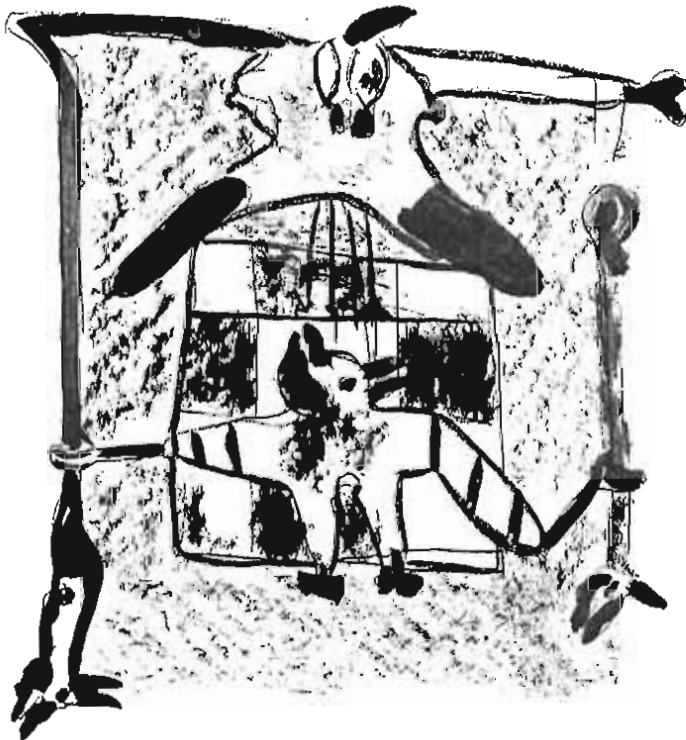
provoca regularmente. Tal es el caso del virus JVC perteneciente a la familia de papovavirus con doble cadena de DNA, de los cuales el virus JVC es un polioma virus distribuido universalmente, que resulta ser un comensal inocuo en alrededor de ochenta por ciento de seres humanos sanos. Como su nombre lo indica, los papovavirus son los virus causantes de papilomas y poliomas, es decir, producen verrugas. Sin embargo, en pacientes con un sistema inmune deficiente, este inocuo virus JVC se vuelve neurotrópico, con particular afinidad por células del cerebro llamadas oligodendrocitos, y provoca un padecimiento lento, progresivo y severo de destrucción cerebral conocida ahora como lencoencefalopatía multifocal progresiva.

Un tercer ejemplo de patogenia viral múltiple lo constituye la muy reciente área de los retrovirus. Digo que es muy reciente porque aunque estos retrovirus fueron identificados hace varias décadas, siempre se les consideró una variedad curiosa de virus diploides cuyos mecanismos de replicación intracelular son inversos a los comunes, y se pensaba también que no infectaban al hombre. Ahora sabemos que no sólo lo infectan sino que son profundamente patogénicos, que con frecuencia se encuentran integrados al genoma del huésped y reprimidos en forma de provirus o virus oncógenos y que, además, inducen padecimientos atípicos. Desde la perspectiva de la infectología, el último

patógeno descubierto en esta familia de retrovirus es el temible virus VIH, del subgrupo de los lentivirus y causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Otro virus, pariente cercano del VIH en la familia de los retrovirus, es el HTLV-I, conocido como virus linfotrópico de células T humanas, descubierto a mediados de los años setentas y fuente de nuevas sorpresas en años recientes. El HTLV-I fue uno de los primeros virus claramente identificados como causante de cáncer en el ser humano, la leucemia humana de células T. Como es el caso de todos los cánceres, la leucemia no es un padecimiento con características clínicas de enfermedad infecciosa y, sin embargo, esta forma de leucemia lo es, pese a tratarse de un padecimiento lento, progresivo, proliferativo y fatal en su historia natural. Además del interés que revestía este hallazgo en la investigación de la patología humana, el virus HTLV-I nos tenía reservada otra sorpresa: su relación causal con un padecimiento crónico, lento, degenerativo neurológico, endémico en áreas geográficas tropicales, y también con una enorme incidencia en la raza mongólica japonesa, conocido como paraparesia espástica progresiva, cuya causa, ahora lo sabemos, es el mismo virus HTLV-I de la leucemia. La paraparesia espástica tropical —que ha sido identificada y estudiada muy en particular en Jamaica, aunque en el lapso de un par de años se descubrió su amplia distribución en Colombia, Ecuador y toda la

región del Caribe— curiosamente está ausente en México. Este virus se ha convertido en uno de los grandes temas de la investigación biomédica actual. En resumen, el virus HTLV-I es causante en algunas personas de una enfermedad crónica, lenta y progresiva, pero en otros sujetos produce una forma de cáncer; es decir, en ocasiones provoca una enfermedad degenerativa, mientras que en otras exactamente lo contrario, una enfermedad proliferativa; esto nos muestra una nueva y fascinante paradoja en el mundo de la biología.

Los tres ejemplos citados de patogenia viral múltiple no son más que eso, ejemplos de lo que parece ser un mundo subterráneo de este tipo de patogenia que posiblemente se irá descubriendo en los próximos años. Otros ejemplos de patogenia viral múltiple son los virus A, B y C de la hepatitis, posibles causantes de cáncer hepático, así como casi todos los de la familia herpes, particularmente el virus Epstein-Barr, que se ha asociado a algunas formas de cáncer del sistema linfático.



Sergio Hernández

Sustentados en conceptos novedosos y serios sobre esta materia, en la actualidad se hacen señalamientos llenos de audacia que reflejan los nuevos horizontes de la ciencia médica en donde la imaginación tiene efectivamente cabida, siempre y cuando se combine con un análisis profundo y bien documentado de un fenómeno que se resiste a la explicación científica apoyada en cartabones tradicionales que pueden ir acompañados de prejuicios intolerantes frente a nuevas concepciones; una de éstas, brillantemente expresada, señala:

Parece ser que cuando el monómero de la proteína precursora del *scrapie* (prión) y su producto de enclavamiento, la proteína amiloide, dirigen su propia síntesis por auto-nucleación y auto-prión, provocan un cambio configuracional para transformarse en una proteína natural del huésped, convirtiéndose así en un virus infeccioso autoinducido ... Debemos contemplar la posibilidad de que un complejo mineral/amiloide pueda servir como una plantilla para la conversión de una proteína precursora normal del huésped en una forma infecciosa ... Nosotros preferimos llamar virus al agente infeccioso del *scrapie*, incluso si parece ser tan románticamente exótico como un polipéptido que dirige la degradación por autocatálisis de una proteína específica e inerte del huésped para convertirla en un agente infeccioso. El poderoso concepto abstracto de un virus como una entidad autoespecífica transmisible que requiere de la maquinaria del huésped para su replicación, no exige estructura específica alguna. Los matemáticos, en sus juegos con las computadoras, no han dudado en usar el término virus para las infecciones virales de las memorias de sus equipos informáticos. En 1989, Dewdney inició la virología computacional con su programa denominado *Core Wars*. El hecho de que sus virus de *software* no contengan ácidos nucleicos y de que éstos, a su vez, de ninguna manera estén involucrados en la patología que estas enfermedades virales producen, no ha evitado que los científicos de la computación los llamen apropiadamente virus ... Estos conceptos también podrían mostrar modelos novedosos de patogenia viral con posibles repercusiones en enfermedades degenerativas que presentan replicación persistente de una proteína autóloga, como en las enfermedades de Pick y de Alzheimer.

Estas especulaciones, que de acuerdo con algunos preceptos tradicionales de virología o de infectología pudieran parecer audaces y heréticas, fueron formuladas recientemente por uno de los pilares de la virología moderna, el



Sergio Hernández

profesor Carleton Gajdusek, quien, basándose en hipótesis que parecían igualmente extravagantes, hace algunos años revolucionó a fondo la virología con la creación del paradigma de las enfermedades lentas causadas por virus; la más reciente incorporación a este paradigma la constituye la encefalopatía esponjiforme bovina, popularmente conocida como "enfermedad de las vacas locas".

Vivimos una época fascinante de nuevos hallazgos y también de erosión de algunos dogmas preconcebidos en nombre de la ciencia. Éste es, quizá, el aspecto más divertido de nuestro tiempo. Como está sucediendo ahora, hay ocasiones en que la ciencia aplaude y tolera algo que antes reprobó, y reprueba algo que antes aplaudió; así nos muestra que debemos aprender que los dogmas en la naturaleza no existen y que las actitudes dogmáticas las creamos los científicos, la mayoría de las veces, como un antifaz de la ignorancia. La virología en los próximos años promete ser una nueva caja de Pandora. Ya veremos qué sale de ahí. ♦

Referencia bibliográfica

Sotelo, Julio, "Multiple Viral Pathogenicity. Another Paradigm in Medical Research?", en *Perspectives in Biology and Medicine*, vol. 39, 1996, pp. 507-513.