

EL VIRUS DE LA INFLUENZA: ORIGEN Y EVOLUCIÓN DE UN PATÓGENO

*Antonio Lazcano Araujo
Facultad de Ciencias
Universidad Nacional Autónoma de México*

El virus de la influenza: origen y evolución de un patógeno

Resumen

El debate sobre si los virus están vivos o no continúa vigente, nuestra comprensión de su naturaleza está enormemente influida por prejuicios antropocéntricos, que nos hacen verlos como patógenos. Aunque esto es cierto para algunos virus como el de la influenza, los datos disponibles indican que la mayoría de los virus y otros sistemas genéticos móviles no causan daño a sus hospederos. Como ocurre con otros sistemas biológicos basados en RNA, los virus de la influenza tienen una elevada tasa de mutaciones, y a ello hay que agregar la posibilidad de intercambio de segmentos de su genoma con otras variantes en medio intracelular de animales como los cerdos, lo que implica que la definición tradicional de individuo probablemente tampoco se puede aplicar a este tipo de entidades.

Palabras clave: influenza, evolución de virus, genomas de RNA, mutaciones

Abstract

Although the issue of whether viruses are alive or not remains unsolved, our understanding of their ultimate nature is strongly biased by anthropocentric prejudices that see them as pathogens. Although the possibility of harming their hosts is true for some viruses like those causing influenza, this is far from being the general rule. Like other RNA-based biological systems, influenza viruses have a high mutation rate. Gene swapping among influenza virus subtypes in hosts like pigs not only represent a major source of variation, but force us to reassess the traditional definition of individual when applied to this type of biological entities.

Key words: influenza, viral evolution, RNA genomes, mutations

Introducción

En 1910 Felix D'Herelle, un brillante microbiólogo autodidacta, nacido en Canadá, se encontraba trabajando en un laboratorio que había montado en una de las haciendas de Don Olegario Molina, ministro del gabinete de Don Porfirio Díaz. De repente, los cultivos de henequén fueron atacados y dañados por nubes de langostas. Cuando recorría los campos, un grupo de campesinos mayas le hizo notar que había zonas en donde los insectos, luego de haber devorado las plantas, morían rápidamente. D'Herelle recogió los cuerpos de los insectos agonizantes y les practicó autopsias prematuras para tratar de entender las causas de su muerte. Las langostas, escribió años más tarde, enfermaban víctimas de una diarrea provocada por grandes cantidades de bacilos, que pudo aislar y cultivar en el laboratorio sin problema alguno. No tardó en observar lo que llamó una "anomalía", y que consistía en: "manchas claras, de forma casi circular, de dos o tres milímetros en diámetro, que afectaban varias de las colonias que crecían en agar". Al investigar el origen de las manchas, D'Hérelle se percató, para su sorpresa, que eran producidas por un agente infeccioso tan minúsculo que podía atravesar sin problema alguno los filtros de porcelana que frenaban el paso de bacterias y otros microorganismos.

D'Herelle no tardó en abandonar México, pero no olvidó lo que había observado en las haciendas yucatecas. En 1915 se encontraba en París, y al estudiar la epidemia de disentería que estaba causando estragos en el ejército francés, observó placas en los cultivos de *Shigella* y recordó con una precisión envidiable lo que había visto años atrás en una hacienda yucateca. Convencido de que tenía a su alcance una forma de destruir patógenos microbianos, tomó material de las placas, y lo agregó a un cultivo de

Shigella. "A la mañana siguiente", escribió D'Hérelle años después, "abrí el incubador y experimenté uno de esos momentos de intensa emoción que recompensan todos los esfuerzos del investigador: pude observar de inmediato la perfecta limpidez del cultivo que la noche anterior se encontraba muy turbio. Todas las bacterias se habían desvanecido, como si fuera un trozo de azúcar que se disuelve en el agua. Cuando examiné las que cultivaba en agar, vi que la colonia no había crecido y lo que me sobrecogió de emoción fue el haber comprendido de inmediato lo que había ocurrido: lo que causaba las manchas claras, las placas que yo había observado, no era otra cosa que un microbio invisible, un virus filtrable, pero un virus que es un parásito de las bacterias". La virología había nacido como ciencia.

Los virus y su evolución

En Septiembre de 1917, D'Hérelle dio a conocer los resultados de sus experimentos, y un año más tarde acuñó, muy apropiadamente, el término bacteriófago para designar a los agentes submicroscópicos, cuyos efectos había descubierto. Ese mismo año, la peor epidemia de influenza que ha conocido el mundo se dejó sentir en toda su magnitud. Aunque es probable que haya habido brotes aislados de influenza a finales de 1917, el 4 de Marzo de 1918 los soldados del Campo Funston, en Kansas, comenzaron a acudir en masa a los servicios médicos y, pocos días más tarde, surgieron brotes de influenza entre los prisioneros de la cárcel de San Quentin en California, los obreros de la Ford Motor Company en Detroit y los reclutas de las bases militares de California. El desplazamiento de regimientos hizo que la epidemia viajara por tren, se afincara en los campamentos militares y cruzara el Atlántico a bordo de los buques de guerra de los EEUU, mientras en China se comenzaron a generalizar lo que habían sido brotes aislados. Aunque la epidemia de 1918 ha pasado a la historia como "la influenza española", en realidad fueron las tropas estadounidenses las que la transportaron a Europa, en donde comenzó a extenderse con rapidez. El tráfico naviero entre las metrópolis europeas y sus colonias hizo que el virus llegara al África, el sureste asiático, las islas de los mares del sur y la India, en donde murieron más de 12 millones de personas. La influenza no tardó en atravesar la frontera que nos separa de los EEUU, y aunque sus efectos se perdieron en medio del fragor de la Revolución, hubo regiones de México, como Morelos, en donde devastó pueblos enteros. Cuando muchos se aprestaban a celebrar el fin de la Primera Guerra Mundial y de la epidemia, apareció una segunda oleada en Noviembre de 1918 y luego una tercera en Febrero de 1929, que alcanzaron a matar a miles de personas.

Los humanos no fueron las únicas víctimas. Como cuenta Ethne Barnes en su libro *Diseases and Human Evolution*, en el otoño de 1918, mientras el mundo atestiguaba con incredulidad la rapidez con la que morían millones y millones de pacientes, los granjeros de Iowa reportaron la muerte de hatos de cerdos que morían de influenza. La epidemia había traspasado las fronteras taxonómicas que separan a cerdos y humanos, y durante más de un año la influenza mató miles y miles de animales hasta que finalmente se estabilizó, aunque en 1929 volvió a causar estragos en las granjas porcinas.

¿Cuál era el agente causante de la influenza? Muchos creían que se trataba de una bacteria, pero en 1921 Peter Olitsky y Frederick Gates, del Instituto Rockefeller, estudiaron los fluidos de pacientes y reportaron que el patógeno atravesaba sin problema alguno los llamados filtros Berkefeld, cuyos poros atrapan a las bacterias pero no a los virus. Pocos les creyeron, pero unos años más tarde Richard Shope, que trabajaba en el Rockefeller Institute for Comparative Pathology, estudió las secreciones de los cerdos que habían enfermado en 1929 y demostró que el agente infeccioso era un virus. Como escribe Van Epps (2006), dos años más tarde un grupo inglés aisló el virus de la influenza de pacientes humanos, con lo que se pudo desechar la idea de que el causante de la epidemia de 1918 había sido una bacteria. No tardaron en demostrar que los sueros de pacientes humanos neutralizaban a los virus porcinos, lo que demostraba que se trataba de virus estrechamente relacionados entre sí, es decir, de variantes evolutivas del mismo patógeno.

Sin embargo, ni los médicos ni los biólogos supieron interpretar estos resultados desde una óptica

darwinista. Seguimos siendo víctimas de nuestros prejuicios antropocéntricos: aunque el término "virus" es una palabra latina que significa veneno o sustancia pestilente, a menudo se nos olvida que los virus existen en absolutamente todos los grupos de seres vivos que han sido estudiado, y que la inmensa mayoría no son patógenos. Solemos caer víctimas de una simplificación fácil: interpretamos, como lo hicieron D'Herelle y muchos otros, la simplicidad estructural de los virus como una evidencia de su carácter primitivo. De hecho, D'Hérelle llegó a la conclusión de que el tamaño minúsculo de los virus no solamente los colocaba en la frontera entre lo vivo y lo inerte, sino que correspondían a las primeras formas de vida que surgieron en nuestro planeta.

Hoy sabemos que no es así. El tamaño minúsculo de los virus, que están constituidos por un pequeño genoma de RNA o DNA rodeado de una cubierta de proteínas y, en algunos casos, de una bicapa de lípidos secuestrados de las células infectadas, es un ejemplo extraordinario de una compactación que comenzamos a entender como el resultado de un extraordinario refinamiento evolutivo. No existe ninguna clase de virus que se pueda multiplicar en ausencia de sus hospederos celulares, lo que implica que no pudieron haber surgido antes de las primeras células. Los virus no están vivos, pero tampoco están muertos. Como todos saben, se replican utilizando el aparato enzimático de las células que infectan y además de mutar pueden adquirir genes de sus hospederos y transportarlos de un organismo a otro o, en muchos casos, de una especie a otro, contribuyendo, así, al mantenimiento de una compleja red de tráfico de información genética que ha jugado un papel esencial en la evolución; por ejemplo, de la resistencia a antibióticos. Al igual que los seres vivos, los virus también evolucionan, pero sus poblaciones se modifican y se adaptan como resultado de las presiones de los sistemas inmunológicos y otros sistemas de defensa de sus hospederos.

No existe un registro paleontológico de los virus, y la reconstrucción de su historia evolutiva depende de las comparaciones de las secuencias de sus genes y proteínas. El que unos utilicen el RNA como material genético y otros el DNA, no hace a los primeros más antiguos que los segundos, sino que es una señal de su flexibilidad evolutiva y de la forma exitosa con la que han explotado nichos únicos. Mas aún, el estudio de los genomas virales demuestra que a lo largo de la evolución han intercambiado genes con otros virus (como lo ocurre constantemente entre los virus de la influenza) y que son, en la mayoría de los casos, una especie de mosaicos minúsculos que nos permiten conocer comprender la evolución de las secuencias individuales, pero no del virus completo. A pesar de ello, y de su extraordinaria diversidad, podemos clasificar a los virus en unas cuantas familias cuya definición depende de la forma en que se replican. Sin embargo, no sabemos cual es su origen primero.

Los virus de la influenza: los secretos familiares

Los virus de la influenza pertenecen a los llamados ortomixovirus, que se caracterizan por tener genomas fragmentados formados por hebras sencillas de RNA. Existen tres grandes grupos de virus de la influenza, a los que denominamos como tipos A, B y C. A diferencia de los tipos A y B, cuyo genoma está formado por ocho segmentos de RNA, los virus tipo C poseen únicamente siete. Debido a que en los tres tipos el RNA es de una sola hebra, al infectar a sus hospederos la secuencia de bases nitrogenadas, que constituye el mensaje genético, queda expuesta al medio acuoso del citoplasma celular, lo que puede inducir reacciones hidrolíticas que pueden descomponer; por ejemplo, a la citosina en uracilo, un cambio que de ocurrir en algunos genes que codifican para las proteínas externas de los virus pueden traducirse en mutaciones que los vuelven resistentes a los antivirales.

La replicación de cada segmento de RNA es independiente de los demás, a diferencia de las polimerasas que replican los cromosomas celulares, las RNA polimerasas virales no corrigen sus errores, lo que induce una gran cantidad de mutaciones; es decir, los virus de la influenza, como ocurre con otros sistemas formados de RNA, constituyen poblaciones dotadas de una enorme variabilidad. Esta inestabilidad genética puede tener importantes consecuencias epidemiológicas. Hace 25 años; por ejemplo, el cambio

minúsculo en uno de los segmentos de RNA provocó la aparición de una proteína mutante en la parte externa de un virus de la influenza aviar. El resultado fue devastador: lo transformó en un patógeno extraordinariamente agresivo que comenzó a replicarse en forma incontrolable, lo que devastó las granjas de aves de corral en los EEUU (Desphande et al., 1986; Horimoto and Kawoaka, 2001).

Los mecanismos asociados con la diversidad genética de los virus de la influenza, nos permiten comprender la dinámica evolutiva de las epidemias. Hace poco más de diez años un grupo de investigadores, encabezados por Walter Fitch, estudió las hemaglutininas de los virus tipo A, y al alinear las secuencias de las proteínas pudieron identificar 18 sitios que al cambiar le permiten a los virus eludir los mecanismos de defensa de los pacientes infectados (Busch et al., 1999). El análisis evolutivo fue extraordinariamente aleccionador: Fitch y sus colaboradores pudieron demostrar, no sólo que los linajes virales que sufren mayor número de cambios en los sitios antigénicos importantes son los que tiene la mayor probabilidad de supervivencia, y al construir filogenias moleculares de las proteínas, que no son otra cosa que árboles genealógicos, observaron que existe un número reducido de ramas y que muchas de ellas se truncan para siempre. Es decir, hay cepas virales que se extinguen para siempre como resultado de las respuestas de los mecanismos de defensa de los hospederos infectados. A diferencia de otros virus con genomas de RNA, como el HIV, que se caracterizan por una tasa elevada de evolución somática, que produce multitud de variantes en cada persona infectada, el sistema inmune de los animales afectados por la influenza ejerce una fuerte presión de selección entre los distintos tipos de los virus y logra acabar con muchos de ellos (Garnett y Ania, 1994).

Aunque pueden llegar a infectar cerdos, los virus tipo B y C parecen estar restringidos a humanos. Al igual que ha ocurrido con otros grupos de virales y microbianos, los virus tipo B y C persisten infectando a niños en grandes poblaciones (donde la probabilidad de transmisión es mayor), pero sin provocar defunciones. En cambio, los virus tipo A infectan con facilidad una gran variedad de especies animales, incluyendo cocodrilos, cerdos, caballos, y aves silvestres y de corral. Debido a que el ganado porcino puede infectarse simultáneamente con más de una variedad de virus del tipo A, los cerdos se han convertido en los grandes mezcladores debido a la facilidad con la que los virus pueden intercambiar segmentos de RNA y producir nuevas cepas. Esto es especialmente cierto para los genes que codifican proteínas externas como la hemaglutinina, que juega un papel central en la infección de la célula de los hospederos.

¿Cómo, cuándo y dónde se originó el virus A/H1N1?

Es evidente que todos los virus de influenza se originaron de un ancestro común, que probablemente se diversificó mucho antes de que apareciera la especie humana. Todo indica que los primeros en infectar a los humanos fueron los ancestros de los virus de tipo C, seguidos por los de tipo B. El que estos tipos virales produzcan infecciones relativamente benignas es consistente con esta posibilidad, porque sugiere que a lo largo de milenios la agresividad de la infección se atenuó, como ha ocurrido a lo largo de nuestra historia biológica con otros parásitos y patógenos.

En cambio, los virus de tipo A fueron los últimos en infectar nuestra especie (Scholtissek, 1998). Todo indica que estos virus se originaron en aves no domesticadas como las gaviotas y los patos silvestres, en cuyos intestinos se multiplican sin causarles daños. Debido a que el sistema inmune de las aves silvestres no constituye una presión de selección sobre ellas, las poblaciones de virus tipo A que las infectan mantienen una diversidad genética extraordinariamente reducida.

La evidencia sugiere que los virus de hospederos silvestres tienen que pasar por intermediarios antes de infectar con éxito a los humanos. A menudo se nos olvida que durante la mayor parte de la historia de nuestra especie fuimos cazadores y recolectores, pero el desarrollo de la agricultura y el estilo de vida sedentario, que trajo consigo la domesticación de animales como los elefantes, búfalos, caballos, cerdos

y patos, por ejemplo, implicó también una convivencia estrecha, pero no deseada con los parásitos y los patógenos de estas otras especies, que no tardaron en brincar hacia los humanos adaptándose a un nuevo tipo de hospedero. Es probable que ello se haya dado por vez primera en Asia y luego; gracias al comercio, las guerras, la exploración de nuevos territorios y las grandes migraciones; los virus de la influenza se comenzaron a expandir por territorios inéditos hasta llegar, en el siglo XVI, a América.

Si deseamos comprender de verdad el origen de epidemias antiguas y recientes, como la que afectó nuestro país en fechas recientes tenemos que dejar a un lado una serie de prejuicios sobre la naturaleza de los virus. Uno de los problemas más severos que enfrentamos para comprender la verdadera naturaleza de las entidades biológicas, que habitan el mundo microscópico, es que estamos acostumbrados a imaginarlas desde la misma perspectiva con la que hablamos de plantas y animales. Por razones históricas que podemos comprender fácilmente, hablamos de la "microflora intestinal" (como si las bacterias que habitan en el intestino de los animales fueran plantas primitivas), de protozoarios (como si los ciliados o las amibas fueran los primeros animales) o de especies definidas de procariontes o, peor aún de virus, como si fueran caracoles, begonias o champiñones. De hecho, para comprender la verdadera naturaleza de los virus de la influenza es indispensable abandonar la definición misma de individuo, que resulta tan central en muchos aspectos de la cultura occidental, y verlos no como entidades aisladas y definidas, sino como un sistema cuyo material genético está distribuido en distintas especies animales en donde se pueden mezclar. No es un caso único: en lugar de hablar de especies de micobacterias, por ejemplo, resulta mucho más útil verlas como ecotipos capaces de infectar distintos hospederos.

Así, bajo una perspectiva alejada de nuestros prejuicios antropocéntricos, los virus tipo A de la influenza no constituyen un conjunto de poblaciones aisladas, sino un *pool* de genes distribuidos en varias especies animales, en algunas de las cuales, como los cerdos, pueden surgir mezclas que producen híbridos capaces de evadir los sistemas inmunes de distintos hospederos y convertirse en patógenos exitosos. Debido a la naturaleza de los receptores celulares que les pueden producir infecciones por varios tipos virales, los cerdos son los hospederos más promiscuos. Lo que especialmente importante es los intercambios de glicoproteínas presentes en la parte externa de los virus como la hemaglutinina (H) y de la neuroaminidasa (N). Debido a que existen muchas variantes de estas proteínas, que juegan un papel central en la respuesta inmune del hospedero y la penetración de los virus, al interior celular y replicarse, podemos entender la asociación de distintas combinaciones de ellas con distintas epidemias: así, sabemos que la epidemia del 1918 fue causada por un virus tipo H1N1, la de 1957 por el tipo H2N2, la de 1968 de Hong Kong, por un virus H3N2, y la de 1977 H1N1.

Bajo ésta óptica, es fácil comprender los problemas que hay para precisar el sitio y momento en el que surgió la pandemia provocada por el virus A/H1N1 que se hizo visible en México el año pasado. Es evidente que la aparición del virus fue, desde un punto de vista evolutivo, un incidente más en la historia de la influenza y sus consecuencias sobre los humanos. Suponiendo una tasa más o menos constante de mutaciones se puede calcular que el virus A/H1N1 surgió en un periodo que va de varios años a unos cuantos meses antes de que la epidemia se declarara, y que muy probablemente se haya originado en lo que hoy es California. Estas conclusiones están lejos de ser definitivas, porque el fenómeno biológico se ve complicado por los movimientos, legales o no, de grandes números de viajeros que atraviesan la frontera que separa a nuestro país de los EEUU. Los virus no requieren pasaporte ni pagan boletos de avión.

Conclusiones

Toda epidemia es un complejo fenómeno en el que concurren en forma simultánea factores de orden médico, social, ecológico, político y, por supuesto, evolutivo. Su historia muestra una constante: las plagas van acompañadas tanto de la incomprensión como de la persecución de grupos sociales, con frecuencia los más desvalidos. Como afirmó hace ya varios años Colin McEvedy en *Scientific American*, al aparecer

la peste bubónica los cristianos acusaron a los musulmanes, los musulmanes a los cristianos, y ambos les echaron la culpa a los judíos. Cuando la peste negra regresó a Italia en 1656, los romanos culparon y persiguieron primero a los napolitanos, luego a los judíos, y finalmente a los que vestían prendas de seda, que sabían provenían de Oriente. Los irlandeses fueron acusados de provocar la epidemia de cólera que azotó a Nueva York en 1831, y aún arde en la vergüenza colectiva el recuento de la persecución en contra de haitianos, homosexuales y prostitutas como resultado de la epidemia del SIDA.

Así las cosas, no sorprende el terror que despertaba en los aeropuertos europeos el estornudo de un viajero mexicano o, peor aún, el espectáculo bochornoso de las agresiones a chilenos acusados a pedradas de portar la influenza a Argentina, o el aislamiento al que sometieron a connacionales los gobiernos de China y Cuba. Como afirma Philip Alcabes en su libro *Dread: how fear and fantasy have fueled epidemics from the Black Death to avian flu*, en ocasiones el miedo individualizado y el temor colectivo que despiertan enfermedades nuevas y epidemias inéditas no hace, sino evidenciar patologías humanas más profundas.

En el mundo contemporáneo los virus ya no viajan a bordo de carabelas. sino que se transportan en aviones que recorren grandes distancias en tiempos muy cortos. Como ha señalado David P. Fidler, que dirige un centro de estudios sobre la seguridad global y de los EEUU en la universidad de Indiana, la decisión de la Organización Mundial de la Salud de recomendar en 2003 la cancelación viajes a Pekín y a Toronto ante la epidemia del SARS fue un acto sin precedentes, que mostró que las epidemias son ahora fenómenos globales que requieren de respuestas globales; es decir, el fin de la época en la que las políticas de salud pública estaban definidas por los principios de soberanía nacional. ¿Estamos listos para ello? Desafortunadamente la respuesta es negativa, como lo demuestra el oportunismo de funcionarios, la incapacidad de dirigentes políticos, el cobro de deudas ideológicas y los desacuerdos sanitarios que se dieron entonces y que han quedado desenmascarados ahora que muchos creen que el riesgo de la influenza es un problema del pasado.

Basta revisar la historia de la medicina para ver que siempre hemos vivido al filo de la navaja. Los éxitos de la vacunación, los insecticidas, el drenaje y la penicilina nos hicieron olvidar lo frágil que es el equilibrio entre las poblaciones humanas y las de nuestros patógenos. Nunca lograremos frenar la evolución de virus, protistas y bacterias; como lo demuestran la pandemia del SIDA, el avance del cólera, la persistencia del dengue y la aparición de organismos capaces de resistir combinaciones inéditas del antibióticos y antivirales, estamos lejos de controlar las potencialidades del mundo microbiano. Hace poco más de diez años, Richard Lewontin y Bruce Levin escribieron que basta hacer a un lado la perspectiva antropocéntrica para observar el sorprendente inventario de virus y microbios, muchos de ellos mutantes, que se expanden o patógenos inéditos, que afectan plantas y animales. Tenían razón: la aparición del virus de la influenza vino a recordarnos que la evolución biológica ni tiene metas ni tiene objetivos, y que no está restringida al descubrimiento de fósiles de dinosaurios, sino que se da a lo largo y ancho de la biosfera, incluyendo los patógenos, de cuya existencia nos percatamos únicamente cuando nos enfermamos.

Bibliografía

Alcabes, P. (2009) *Dread: how fear and fantasy have fueled epidemics from the Black Death to avian flu* (Public Affairs/Perseus Book Group, New York)

Barnes, E. (2005) *Disease and human evolution* (University of New Mexico Press, Albuquerque)

Busch, R. M., Bender, et al. (1999) "Predicting the evolution of human influenza A" *Science* 286: 1921-1925.

Desphande, K. L., Fried, et al. (1986) "Glycosylation affects cleavage of an H5N2 influenza virus hemagglutinin and regulates virulence" *Proceedings of the Nacional Academy of Sciences of the USA* 84: 36-40.

Garnett, G. P. and Ania, R. (1994) "Population biology of virus-host interactions" In S. S. Morse (ed), *The evolutionary biology of viruses* (Raven Press, New York), 51-73.

Horimoto, T. and Kawaoka, Y (2001) "Pandemic threat posed by avian influenza A viruses" *Clinical Microbiology Reviews* 14: 129-149.

Lewontin, R. and Levi, B. (1985) *The dialectical biologist* (Harvard University Press, Cambridge, USA).

McEvedy, C. P. (1988) "The bubonic plague" *Scientific American* 258: 118-123.

Scholtissek, C. (1998) "Genetic reassortment of human influenza viruses in Nature". In K. G. Nicholson, R. G. Webster and A. J. Hay (eds) *Textbook of Influenza* (Blackwell Science, Oxford), 120-125.

Van Epps, H. (2006) "Influenza: exposing the real killer" *Journal of Experimental Medicine* 203: 803.