



ELS MONSTRES INVISIBLES

VIRUS, PARÀSITS MOLECULARS: L'ENEMIC PETIT

Monogràfic coordinat per M. Alma Bracho

EL FENOMEN DEL PARASITISME —RELACIÓ D'UN ORGANISME QUE VIU A COSTA DELS RECURSOS D'UN ALTRE QUE REP EL NOM D'HOSTE— ESDEVÉ EN TOTS ELS GRUPS BIOLÒGICS DESCRITS, FINS I TOT EL DELS VIRUS. D'ENTRE TOTS ELS PARÀSITS CONEGUTS, ELS VIRUS SÓN ELS ORGANISMES QUE HAN ASSOLIT UN GRAU DE VERSATILITAT ESTRUCTURAL I FUNCIONAL MÉS REMARCABLE. AQUEST TRET POT EXPLICAR L'ÈXIT AMB QUÈ ENVAEIXEN QUALSEVOL TIPUS D'HOSTE AMB L'ÚNIC OBJECTIU DE PERPETUAR-SE. DEL SEU CONEIXEMENT I ESTUDI DEPÈN EN GRAN PART UNA DE LES ARMES MÉS EFECTIVES DE LA BATALLA DELS HUMANS CONTRA ELS VIRUS: LES VACUNES.

Llegit o sentit als mitjans de comunicació: “Un home de 49 anys, natural i resident a la localitat de Xeraco (Safor), va morir el passat divendres per infecció amb el *virus* de la legionel·la, segons confirmaren ahir fonts...” o també “el marc normatiu aprovat per a prevenir i eradicar la legionel·la s'eixampla a altres *virus* d'hospital”. Com ho diria, la frase grinyola, de manera semblant a com sona “el Sol és un planeta” o “la Lluna és un estel”, o bé, altres rellicsca-des semblants. Escolteu, periodistes: que virus i bacteris siguem petits no significa pas que els termes siguem sinònims. Segurament aquests errors de denominació —inexcusables per la confusió que generen— entre els diversos tipus de microorganismes causants de malalties (protistes, bacteris, fongs i virus) només els detectem, al vol, professionals de la sanitat i de la “cosa viva” (veterinaris, metges, farmacèutics, infermers i biò-

legs), però és un indicatiu fiable del nivell de qualitat del mitjà de comunicació.

Aleshores quina és la paraula o concepte clau per distingir un virus d'un altre microorganisme? És molt senzill, els virus, i altres agents subvirals (virus satèl·lits i viroids) no són pas cèl·lules. La resta d'organismes dels tres dominis de la vida, eucariotes (regnes protista, animal, vegetal i fongs), eubacteris i arqueobacteris, grans i petits, o bé són organismes multicel·lulars, o bé cèl·lules, totes elles amb un més que probable avantpassat comú, a partir del qual degué derivar tota la vida en aquest planeta. Per aquesta raó comparteixen moltes característiques tant en el terreny estructural com funcional (per exemple, el genoma de tots els organismes cel·lulars és de DNA de doble cadena). Per contra, el terme “virus” ha esdevingut un calaix de sastre i agrupa un munt de microorganismes formats

«EL TERME “VIRUS” AGRUPA UN MUNT DE MICROORGANISMES FORMATS PER UN PAQUET BEN ACOBLAT DE GENOMA, PROTEÏNES I DE VEGADES MEMBRANES CEL·LULARS, QUE DESPRÉS D'ESTUDIAR-LOS I CLASSIFICAR-LOS RESULTEN SER MOLT MÉS DIVERSOS I DIFERENTS ENTRE SI QUE ELS ORGANISMES DE NATURAlesa CEL·LULAR»



per un paquet ben acoblat de genoma, proteïnes i de vegades membranes cel·lulars, que després d'estudiar-los i classificar-los resulten ser molt més diversos i diferents entre si que els organismes de naturalesa cel·lular. És per això que es troba totalment descartat un virus primigeni o precursor comú a tots els virus, ja que sembla que en origen podrien provenir de vies evolutives paral·leles i independents.

Un altre concepte clau és que els virus són, en essència, paràsits moleculars dels organismes cel·lulars. Si bé és cert que de paràsits se'n troben a tots els nivells de la vida. El parasitisme viral es basa en la seua incapacitat bioquímica de generar energia i de dur a terme processos de tipus metabòlic: els materials dels quals estan formats i l'energia per sintetitzar-los s'ha d'extraure necessàriament d'un organisme cel·lular. Si repassarem la llista d'hostes susceptibles d'infeccions virals veuríem que tots els organismes cel·lulars descrits adés tenen la seua col·lecció de "petits enemics", la qual cosa proporciona una idea de l'extrema vulnerabilitat dels éssers vius davant les infeccions virals. Aleshores, quin és el determinant del rang d'espècies susceptible de ser infectades per un agent viral? Les membranes cel·lulars disposen d'uns receptors que estableixen rígidament quins són el virus susceptibles d'entrar-hi. Alguns virus com el de la ràbia presenten l'habilitat d'infectar espècies animals molt diverses, mentre que d'altres, com el virus de l'hepatitis C humana, es troben restringits a una sola espècie. En general, el genoma viral conté les instruccions necessàries per endinsar-se dins la cèl·lula, i una vegada dins, replicar-s'hi i construir nous virions (partícules virals), però és incapaç d'executar aquestes instruccions per si mateix, i obligatòriament ha d'explotar els recursos cel·lulars del seu hoste. I aquesta precisament és una font de perjudicis i lesions que es manifesta sovint en forma de patologia i/o de mort a nivell cel·lular o d'organisme.

■ CLASSIFICACIÓ I DIVERSITAT

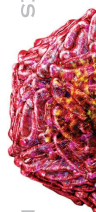
Les primeres classificacions dels virus es basaven en els símptomes que causaven. Més endavant, entre els anys 1930 i 1960, i de la mà de millores tècniques d'aïllament i anàlisi, s'aplicaren criteris morfològics atenent a la grandària i simetries, i també a altres trets com la presència de membranes d'origen cel·lular en el seu embolcall o bé dades de tipus serològic. Amb l'arribada de noves eines proporcionades per la biologia molecular, l'accés a parts més íntimes ha estat possible i, en conseqüència, ha sorgit una nova classificació més funcional basada en relacions filogenèti-



El primer registre d'una infecció viral ens l'ha proporcionat un famós jeroglífic de Memfis, la capital de l'antic Egipte, datat cap a l'any 1400 abans de Crist. La forma d'una de les cames indica infecció pel virus de la polio.

PROPIETATS GENERALS DELS VIRUS

1. El tret més característic dels virus és que són paràsits moleculars obligatoris intracel·lulars.
2. Els virus són els microorganismes més petits i infecciosos. Són tants els incompliments de les característiques biològiques que defineixen els organismes vius que fins i tot és adient el debat de si en realitat se'ls pot considerar o no dotats de vida.
3. El genoma dels virus pot ser de DNA o RNA; de cadena doble o cadena senzilla; lineal o circular; genoma continu o segmentat, i en aquest darrer cas els fragments poden reunir-se en un sol virió (genoma fragmentat) o per contra cada fragment genòmic en virions separats (genoma multipartit).
4. Una vegada entra el genoma viral dins la cèl·lula, aquesta es veu "obligada" a dirigir la maquinària generadora de genomes i proteïnes cap a la producció de components virals.
5. Els virus no experimenten divisió ni creixement, la generació dels virions descendents es produeix per muntatge de components virals nous sintetitzats per l'hoste cel·lular.
6. Els virions descendents estenen la infecció cap a altres cèl·lules.



ques (de parentiu). La primera gran agrupació atén a quin és el tipus d'àcid nucleic del genoma del virió, és a dir, DNA o RNA (àcid desoxiribonucleic o àcid ribonucleic). Però aquest és un criteri massa simple, ja que, a més, s'ha de tenir en compte que durant la replicació del genoma aquest pot passar per còpies intermediàries formades per un àcid nucleic diferent de l'àcid nucleic del genoma del virió. D'aquesta manera, i tenint en compte genoma i intermediaris de replicació, tots els virus entren dins de les set classes definides (vegeu quadre adjunt).

Un altre tema molt recurrent és el de la variabilitat viral, sobretot en els virus amb genoma de RNA que tenen una major tendència a acumular mutacions perquè els seus enzims replicatius –polimerases de RNA– presenten una major taxa d'error. Aquesta variabilitat és responsable que soques diferents d'un mateix virus, per exemple el virus de la grip, presenten noves propietats immunogèniques capaces de burlar les vacunes efectives contra infeccions esdevingudes en anys anteriors.

■ VACUNES VIRALS

El virus de la verola ocupa el poc menyspreable honor de comptar amb una vacuna efectiva des de fa més de 200 anys. En un principi la immunitat contra el virus de la verola o variolació consistia a inocular al braç d'individus sans un extracte obtingut d'una pústula de verola d'un altre individu malalt. Aquest mètode, bast però raonablement efectiu –només morien per variolació un 1% mentre que la mortalitat per la malaltia era del 25% o més en infants– va ser substituït, com ara veurem, per la vacunació. El virus de la verola té un parent no massa llunyà que infecta vaques, i cap al 1790 el metge rural Edward Jenner (1749-1823) va observar que les dones muniydores tenien una protecció, hipotèticament adquirida, contra la verola humana. En un experiment sense precedents, que avui no aprovaria cap agència de control de noves vacunes, Jenner va “vacunar”, amb virus de la verola a un xiquet sa i més tard el va infectar deliberadament amb virus de la verola humana. El resultat va ser plenament satisfactori i les èpiques campanyes de vacunació en el Vell i Nou Món es van estendre fins als racons més llun-

yans. De fet, cap als anys vuitanta del segle XX es va declarar eradicada la verola, i actualment només en tenen una possessió i custòdia declarada dos laboratoris, un als EUA i un altre a Rússia, on poden experimentar-hi amb fins preventius i científics.

Amb tot, no hem d'oblidar que en les actuals condicions de relativa guarda baixada, el virus de la verola és un perfecte agent bioterrorista. D'altra banda, l'eradicació de la verola és actualment un paradigma dins de les campanyes universals d'immunització contra agents infecciosos.

Si en la pràctica existeix una vacuna eficaç, i aquest és un privilegi amb què ens agradaria comptar per a altres malalties infeccioses, i es donen certes condicions addicionals, com per exemple absència d'hostes reservoris no humans, hauria de ser teòricament possible eradicar altres malalties víriques com

ara la poliomièlitis, el xarampió o la rubèola. En la pràctica alguns entrebancs col·laterals a les campanyes de vacunació –com la pobresa, els conflictes bèl·lics i les dificultats d'accés a serveis sanitaris i educatius– compliquen l'aplicació de projectes elaborats des d'higiènic despatxos.

■ PETITA HISTÒRIA DEL PETIT ENEMIC

Des de quan són aquestes petites bestioles entre nosaltres, els éssers vius? No ho podem pas saber. En l'actualitat les

eines de reconstrucció del passat evolutiu dels organismes vius es basen en l'anàlisi filogenètica a partir de la informació emmagatzemada als genomes i en l'eventual comparació amb dades del registre fòssil d'organismes extints o no. És clar que no tots els organismes compten amb materials perdurables, especialment en el cas dels microorganismes, tot i que de vegades s'han rescatat alguns virus antics, com per exemple algunes mostres de virus aïllats de la grip del 1918 a partir de teixits parafinats o congelats sota el permagel i també papil·lomavirus a partir d'un condiloma d'una mòmia italiana del segle XVI.

És per això, que per a determinar les primeres infeccions virals descrites, l'arqueologia i la història proporcionen una inestimable font de dades. El primer registre d'una infecció viral ens l'ha proporcionat un famós jeroglífic de Memfis, la capital de l'antic

«EN UN EXPERIMENT SENSE PRECEDENTS EDUARD JENNER VA “VACUNAR”, AMB VIRUS DE LA VEROLA A UN XIQUET SA I MÉS TARD EL VA INFECTAR DELIBERADAMENT AMB VIRUS DE LA VEROLA HUMANA. EL RESULTAT VA SER PLENAMENT SATISFACTORI»

CLASSIFICACIÓ DELS VIRUS

■ VIRUS AMB GENOMA I INTERMEDIARIS DE REPLICACIÓ DE DNA

Classe I. Virus de DNA de cadena doble (dsDNA, en les seues sigles en anglès). Aquest grup compta amb un rang de grandàries genòmiques molt àmplies (entre 4.500 i 1.200.000 nucleòtids), i inclou els virus més grans. Els seus genomes presenten forma circular o lineal, i infecten arqueobacteris, eubacteris i dos dels quatre regnes dels eucariotes: els protistes i els animals. Alguns vells coneguts per a la nostra espècie són els adenovirus, el virus de l'herpes, els papil·loma-virus (formen berrugues i condilomes) i el virus de la verola.

Classe II. Virus de DNA de cadena senzilla (ssDNA). Els virus de DNA de cadena senzilla tenen un genoma d'entre 1.300 i 11.000 nucleòtids, presenten genomes lineals o circulars i sovint es troben fragmentats, fins a 11 segments com en el cas dels virus d'aquesta classe que infecten plantes. Altres virus d'aquest grup infecten bacteris, insectes, mamífers, aus i rèptils.

■ VIRUS AMB GENOMA I INTERMEDIARIS DE REPLICACIÓ DE RNA

Classe III. Virus de RNA de cadena doble (dsRNA). Aquests virus presenten genomes lineals segmentats (entre 2 i 12 segments) la suma dels nucleòtids dels quals resulta en unes grandàries genòmiques d'entre 3.000 i 29.000 nucleòtids. Infecten eubacteris i tots quatre regnes eucariotes: protistes, fongs, plantes i animals. Els més coneguts entre nosaltres són els *Rotavirus*, que són la causa més comuna de diarrea greu arreu del món, i el virus de la llengua blava, que infecta vaques i ovelles.

Classe IV. Virus de RNA de cadena senzilla i polaritat positiva (ssRNA+). S'anomenen de polaritat positiva perquè el genoma coincideix amb la polaritat dels seus RNA missatgers, motlles de la síntesi proteica. Alguns presenten genomes fragmentats (entre 1 i 5 fragments), sobretot, com en altres classes, aquells que infecten plantes. Les grandàries genòmiques oscil·len entre

2.300 i 31.400 nucleòtids. Ens són familiars d'aquesta classe: el virus de l'hepatitis C, el virus de la febre aftosa o el coronavirus –recentment descrit– causant de la SARS (síndrome respiratòria aguda greu).

Classe V. Virus de RNA de cadena senzilla i polaritat negativa (ssRNA–). Són de polaritat negativa perquè el genoma presenta polaritat complementària a la dels RNA missatgers. El genoma d'aquests virus és sempre lineal, tot i que alguns el tenen segmentat (fins a vuit fragments) com és el cas del virus de la grip. El seu rang d'hostes inclou bàsicament animals i plantes, i presenten unes grandàries genòmiques d'entre 9.000 i 25.000 nucleòtids. Altres coneguts són el virus del xarampió, el virus de les galteres (parotiditis), el virus de la ràbia i el temut virus d'E-bola.

■ VIRUS AMB GENOMA DE RNA I INTERMEDIARIS DE REPLICACIÓ DE DNA

Classe VI. Retrovirus. Els virions d'aquesta classe compten amb dues molècules de genoma –aleshores són diploides– de RNA cadena senzilla i polaritat positiva, però no es poden pas transcriure directament: s'han d'integrar al genoma del seu hoste per completar el cicle viral. El rang d'hostes inclou moltes espècies de mamífers, aus i peixos, i el rang de grandària genòmica oscil·la entre 2.600 i 13.200 nucleòtids. Els millor estudiats són el virus de la immunodeficiència humana (VIH) i el de la immunodeficiència dels simis (VIS) d'on prové.

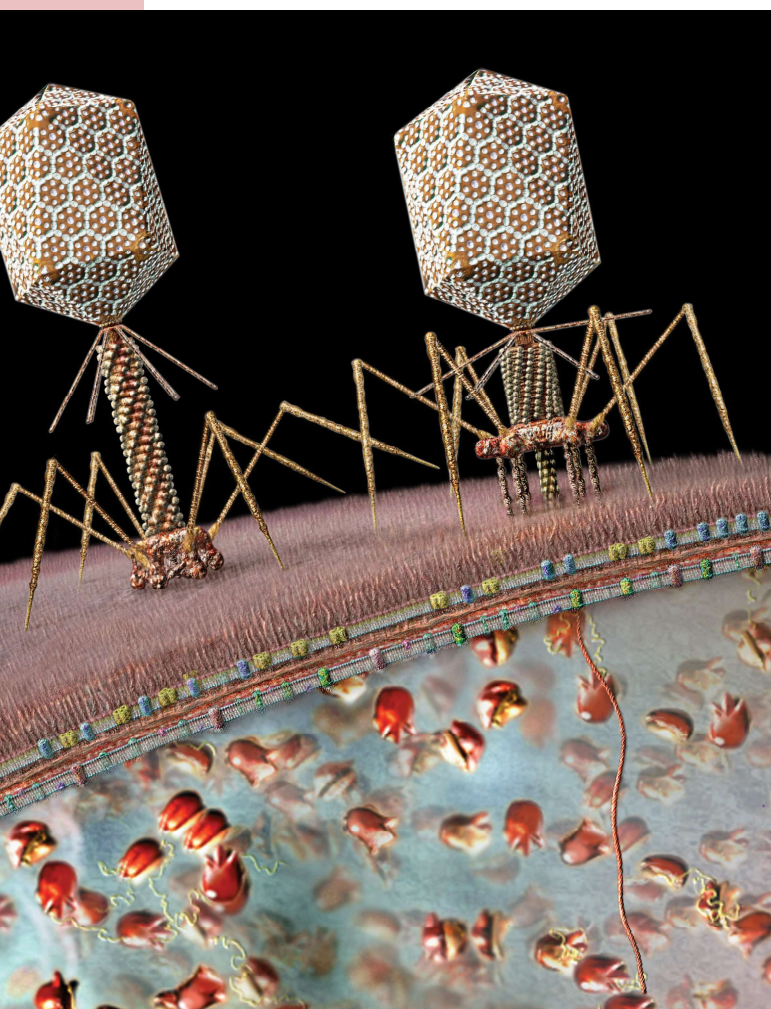
■ VIRUS AMB GENOMA DE DNA I INTERMEDIARIS DE REPLICACIÓ DE RNA

Classe VII. Pararetrovirus. Aquesta és la classe més nova, creada per acomodar l'últim grup de virus descrits. Són virus amb genoma circular de DNA de cadena doble parcial amb una grandària al voltant de 3.000 i 8.000 nucleòtids, respectivament per als pararetrovirus que infecten animals i plantes. El més estudiat és el virus de l'hepatitis B.

A. B.

«AMB L'ARRIBADA DE NOVES EINES PROPORCIONADES PER LA BIOLOGIA MOLECULAR, L'ACCÉS A PARTS MÉS ÍNTIMES HA ESTAT POSSIBLE I, EN CONSEQÜÈNCIA, HA SORGIT UNA NOVA CLASSIFICACIÓ MÉS FUNCIONAL BASADA EN RELACIONS FILOGENÈTIQUES»





© Russell Lightley

Fase inicial del cicle viral dels bacteriòfags. La il·lustració representa dos bacteriòfags sobre la paret cel·lular d'un bacteri. El bacteriòfag de la dreta està introduint el seu genoma dins la cèl·lula.

«EL FUTUR DE LA VIROLOGIA ES TROBA DIRECTAMENT RELACIONAT AMB L'IMPACTE DE LES INFECCIONS VIRALS SOBRE L'ESPÈCIE HUMANA I SI TENIM EN COMPTE L'EXTRAORDINARI CREIXEMENT DE LA POBLACIÓ HUMANA EN ELS DARRERS SEGLES, PODREM PREDIR QUE DELS VIRUS SENTIREM MOLT A PARLAR I CADA VEGADA MÉS»

Egipte, datat cap a l'any 1400 abans de Crist. La pedra tallada mostra un sacerdot amb signes clínics evidents de paràlisi provocada per poliomielitis. També les pústules de la mòmia del faraó Ramsès V, mort el 1196 abans de Crist, fan pensar en una mort relacionada amb la verola. Se sap que les pràctiques de variolació contra la verola ja s'efectuaven a la Xina un segle abans de Crist, però no va ser fins a l'any 1880 en què, tots dos, Robert Koch i Louis Pasteur s'interessaren per delimitar els agents causants de les malalties infeccioses.

Més endavant Pasteur va estudiar l'agent responsable de la ràbia sense arribar a discriminar si es tractava d'un bacteri o bé d'un altre microorganisme. L'any 1892 el botànic rus Dimitri Ivanowski va demostrar que extractes de plantes de tabac malaltes passats a través de filtres molt fins, capaços de retenir bacteris, no barraven el pas a uns altres agents submicroscòpics causants de la malaltia en plantes sanes. Un xic més tard (1898), es va proposar un agent, de característiques semblants, com a responsable de la febre aftosa que afecta potes i peus del ramat. Tot i això, encara no es va admetre que aquests agents foren capaços d'infectar persones, fins que en l'any 1901 es va demostrar que l'agent infeccios causant de la poliomielitis era un virus. Més endavant es descobriren els virus que infecten bacteris i que reben el nom específic de bacteriòfags.

I no s'albira, de moment, un declivi de la virologia. El futur d'aquesta disciplina es troba directament relacionat amb l'impacte de les infeccions virals sobre l'espècie humana i les espècies vegetals i animals que especialment interessin als humans. Un impacte que és directament proporcional a la densitat poblacional, ja que el seu augment afavoreix les transmissions infeccioses. Es per això, que si tenim en compte l'extraordinari creixement de la població humana en els darrers segles, podrem predir que dels virus sentirem molt a parlar i cada vegada més. ☺

M. ALMA BRACHO

MÉS INFORMACIÓ

All the virology on the WWW, <<http://www.virology.net/>>, enllaç on es poden trobar una col·lecció d'altres enllaços relacionats amb la virologia.

COMITÈ INTERNACIONAL DE TAXONOMIA VIRAL: *The International Committee on Taxonomy of Viruses*, <<http://ncbi.nlm.nih.gov/ICTV/>>, portal del Comitè Internacional de Taxonomia Viral.

UNIVERSITAT D'ALACANT: *El portal de la virologia en espanyol*, <<http://virologia.ua.es/>>.

M. Alma Bracho. Tècnic Superior d'Investigació. Unitat de Genètica Evolutiva. Institut "Cavanilles" de Biodiversitat i Biologia Evolutiva. Universitat de València.