

HISTORIA Y CARACTERÍSTICAS DE LOS VIRUS

Jorge E. Ossa L.

La historia de la Virología, como ciencia, podríamos decir que se inicia desde la década de 1880-1890, cuando Pasteur y Koch se dedicaban al estudio de la teoría infecciosa del origen de las enfermedades. Para esta época ya se había demostrado el papel etiopatológico de los hongos y las bacterias y se había descubierto la forma de obtener cultivos puros de bacterias. Sin embargo, muchas enfermedades permanecían sin una etiología definida, pues ni hongos ni bacterias podían aislarse de los fluidos o tejidos de los individuos enfermos.

En 1884 Chamberland, asociado de Pasteur, inventó un filtro con el objeto de obtener agua bacteriológicamente pura y este "sencillo" instrumento dio la clave para el descubrimiento de los virus. El primer intento del uso del filtro para el estudio de las enfermedades, fue hecho por Ivanowski cuando exitosamente trató de reproducir la enfermedad del mosaico del tabaco a partir de savia filtrada. (Previamente se había demostrado que la savia infectada podía transmitir la enfermedad a plantas susceptibles, pero ningún agente había podido aislarse hasta entonces). Este resultado no fue interpretado acertadamente, pues era sólo el año de 1892 y todavía no existían sospechas de que existiesen microorganismos más pequeños que las bacterias; el investigador propuso que una posible toxina era la causa de la enfermedad (las toxinas habían sido descubiertas por Yersin y Roux 5 años atrás).

Más tarde en 1898, Beijerinck, desconocedor de los estudios de Ivanowski, repitió el experimento con los mismos resultados, pero dándole a los mismos una interpretación más cierta: "la enfermedad no era producida por microbios aerobios o anaerobios, sino por un virus líquido viviente". Esta fue la primera vez que se utilizó la palabra **Virus** para estos agentes; si bien, el mismo Jenner habría utilizado este término en sus estudios de "la vacuna". (Virus, anteriormente, se había utilizado como sinónimo de veneno, pero nunca se había hablado de un veneno viviente). El filtro fue, por lo tanto, un instrumento fundamental en la historia temprana de los virus y por esta misma razón histórica los virus también se han conocido como "agentes filtrables".

En el mismo año Loëffler y Frosch, en Alemania, hicieron un descubrimiento similar con la fiebre aftosa de los bovinos que fue, de esta manera, el primer virus animal reportado. Estos autores confirmaron la característica de viviente, pues ellos mencionaron la capacidad de reproducción del agente. Posteriormente en 1901 se demostró el virus de la fiebre amarilla.

El hecho de que no se conociesen los virus, en 1880, no fue obstáculo para que Pasteur descubriera un método para prevenir la Rabia, en los perros y en los humanos, tarea que culminó exitosamente en 1885, muchos años antes de que la idea de los virus fuese concebida y aceptada.

Si hacemos un paréntesis y miramos más atrás en la «prehistoria» de la Virología, encontramos que las enfermedades virales han existido desde épocas inmemoriales y existen registros en ese sentido desde los siglos XV y X antes de Cristo, en monolitos y en momias de los reyes egipcios, donde se pueden ver los efectos deformantes de la poliomielitis y de la viruela. Posteriormente encontramos que los chinos, desde el siglo X de nuestra era, estaban tratando de protegerse contra la viruela, mediante la variolación; finalmente, Jenner en 1798, descubrió una forma segura y eficaz para proteger la población humana contra esta enfermedad. Esta vacuna de Jenner fue la primera "vacuna" propiamente dicha, pues el nombre proviene de la viruela bovina o vacuna, de donde obtuvo el agente inmunizante.

Regresemos al principio del siglo XX. Ya mencionamos el caso de la fiebre amarilla, pero es necesario mencionar también que el médico Carlos Finley fue quien primero demostró la transmisión de esta enfermedad por medio de mosquitos; según trabajos publicados desde 1881. En 1908 y 1911 se hicieron dos descubrimientos muy importantes, en el área de la virología, relacionados con la etiología viral de dos tipos de neoplasias de gallinas: la leucosis linfoide y el sarcoma de Rous. Desde entonces quedaron asociados los virus al cáncer; y hoy sabemos que esa asociación es verdaderamente causal para algunos, pero no para todos los tipos de neoplasias del hombre, de los animales y aun de las plantas.

En 1915 y 1917 se demostró la existencia de los bacteriófagos, por parte de d'Herelle y Twort, respectivamente. Estos son virus específicos de bacterias y su estudio condujo a grandes avances en la biología molecular; ellos fueron el elemento clave para llegar a la conclusión de que los ácidos nucleicos son la "sustancia de la herencia". También fueron importantes los fagos porque, debido a su más fácil manipulación en el laboratorio, permitieron estudiar las principales propiedades y mecanismos de multiplicación viral. En la actualidad los fagos siguen a la vanguardia de la investigación en la biología molecular y son una herramienta importante en la ingeniería genética.

En las décadas subsiguientes se descubrieron las técnicas para estudiar los virus en el laboratorio: Los filtros de colodión, desarrollados por Elford alrededor de 1930, con los cuales se pudo estimar el tamaño de los virus, los huevos embrionados, los ratones y otros animales de laboratorio y finalmente, los cultivos celulares. Este último desarrollo es de particular importancia, pues con el se pudo avanzar hacia la virología cuantitativa. Carrel fue el primero en intentar los cultivos celulares de gallina en 1910 y fue su alumno Earle quien en 1940, logró la primera línea celular inmortal a partir de fibroblastos de ratón tratados con metilcolantreno; de estos estudios resultó la línea celular, aun en uso en la actualidad, llamada células L. Otro investigador, menos frecuentemente mencionado, fue George Gey, quien por la misma época hizo avances similares en el área de los cultivos celulares. Fue precisamente con base en esta tecnología que Enders pudo demostrar, al final de la década de 1940, la capacidad de replicación del virus del polio en células no neuronales de embrión humano.

En 1937 se dispuso de la cristalografía; y el microscopio electrónico se inauguró en 1939 y se perfeccionó con alta resolución en 1950. Para la década de los años 60 ya se habían aislado la gran mayoría de agentes que producen las principales infecciones en humanos, como el polio, la varicela, la rabia, la rubeola, etc; y algunos otros virus de plantas como el mosaico del rábano amarillo (tymovirus). Adicionalmente se habían desarrollado algunas vacunas.

A partir de la década de 1950 ya podemos decir que la Virología tenía bien identificada su problemática, tenía una metodología propia para tratar de dar respuesta a sus preguntas y tenía unas grandes perspectivas de desarrollo; por lo tanto, desde entonces podemos llamar ciencia a esta área del conocimiento. A partir del año 60 los estudios virológicos se sofisticaron mucho más y a la par que se iba determinando el comportamiento epidemiológico de las infecciones virales, se fue profundizando en el conocimiento de la biología molecular de los virus. Como resultado de toda esta actividad investigativa tenemos en la actualidad más y mejores sistemas para el diagnóstico y la prevención de las infecciones virales. Una gran área que apenas empieza a rendir el fruto de muchos y costosos esfuerzos, es la terapia de las infecciones virales; este es el legado para la próxima generación de virólogos.

Ya caracterizados los virus, a principios de la década de 1970, se dio otro gran paso en la exploración del mundo submicroscópico; y se descubrieron los Viroides, que a diferencia de los virus no tienen cápside y consisten simplemente de una corta cadena de RNA. Estos agentes producen enfermedades en plantas y, hasta el presente, no se ha demostrado su participación en la patología humana o veterinaria, pero no sería extraño que en los próximos años se demuestre esta asociación. Adicionalmente en 1981, se propuso la existencia de otro tipo de agentes infecciosos: los Priones; novedosos no sólo por su

tamaño sino por su naturaleza: se trata de "simples proteínas", sin ácidos nucleicos, que son infecciosas y tendrían la capacidad de «multiplicarse». Ahora sabemos que no se trata de una verdadera replicación sino de un efecto de toxicidad mediante el cual la proteína involucrada, que normalmente se expresa en el cerebro, sufre una alteración que le impide metabolizarse y consecuentemente se acumula para finalmente producir la muerte neuronal, la sintomatología y la muerte del individuo sobreviene en forma inexorable. Ejemplos de estas enfermedades son el scrapie de las ovejas y la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob del humano, entre otras.

Uno de los éxitos más resonantes de la virología moderna ha sido el descubrimiento y caracterización de los oncogenes, por parte de Bishop y Weinberg, y muchos más, lo que finalmente ha llevado a aclarar muchos aspectos del origen de los tumores y la participación de los virus en algunos casos. Igualmente, y quizá mucho más publicitado, fue el descubrimiento del HTLV/LAV, por parte de Gallo en Estados Unidos y Montaigner, en Francia. Este virus resultó ser el agente de la inmunodeficiencia humana, y por sí solo podría llenar miles de páginas de historia de las infecciones virales y su impacto sobre la humanidad.

La nueva época de la Virología, la que abrirá las puertas del nuevo siglo, es la de la comprensión de la patogénesis de las infecciones virales. Quizá podríamos decir que justamente el fruto de la investigación y la información acumulada hasta el presente; en temas tan básicos como la replicación y la estructura de los virus, cobra ahora toda su importancia; pues hemos llegado al momento de analizar lo que podríamos llamar la relación estructura función en la interacción de los virus y sus hospederos. Este nivel de entendimiento, que bien hubieran envidiado nuestros pioneros, continúa la tradición de la Virología en el sentido de mantenerse a la vanguardia de la bioquímica molecular. En resumen, la Virología ha revolucionado el mundo de las enfermedades infecciosas y el mundo de la biología molecular, a la vez que ofrece pautas para el entendimiento de la célula y de la vida misma.

Características de los virus

El tamaño es una de las características más atractivas de los virus, aunque realmente no es la más importante. Para medir los virus se utiliza el nanómetro, que equivale a 10^{-9}m , o sea que es mil veces más pequeño que una micra. El rango de tamaño de los virus conocidos varía de 20 a 300 nm (ver figuras 1, 2, 3 y 4); el rango superior, donde se encuentran los poxvirus (agentes de las viruelas del hombre y de los animales) está cercano al tamaño de los micoplasmas, las rickettsias y las clamidias. Es interesante que los poxvirus son los virus más complicados desde el punto de vista estructural y las clamidias son los organismos, no virales, menos complicados (también intracelulares obligatorios debido a su incapacidad para la síntesis de energía, pero con una

Escherichia coli

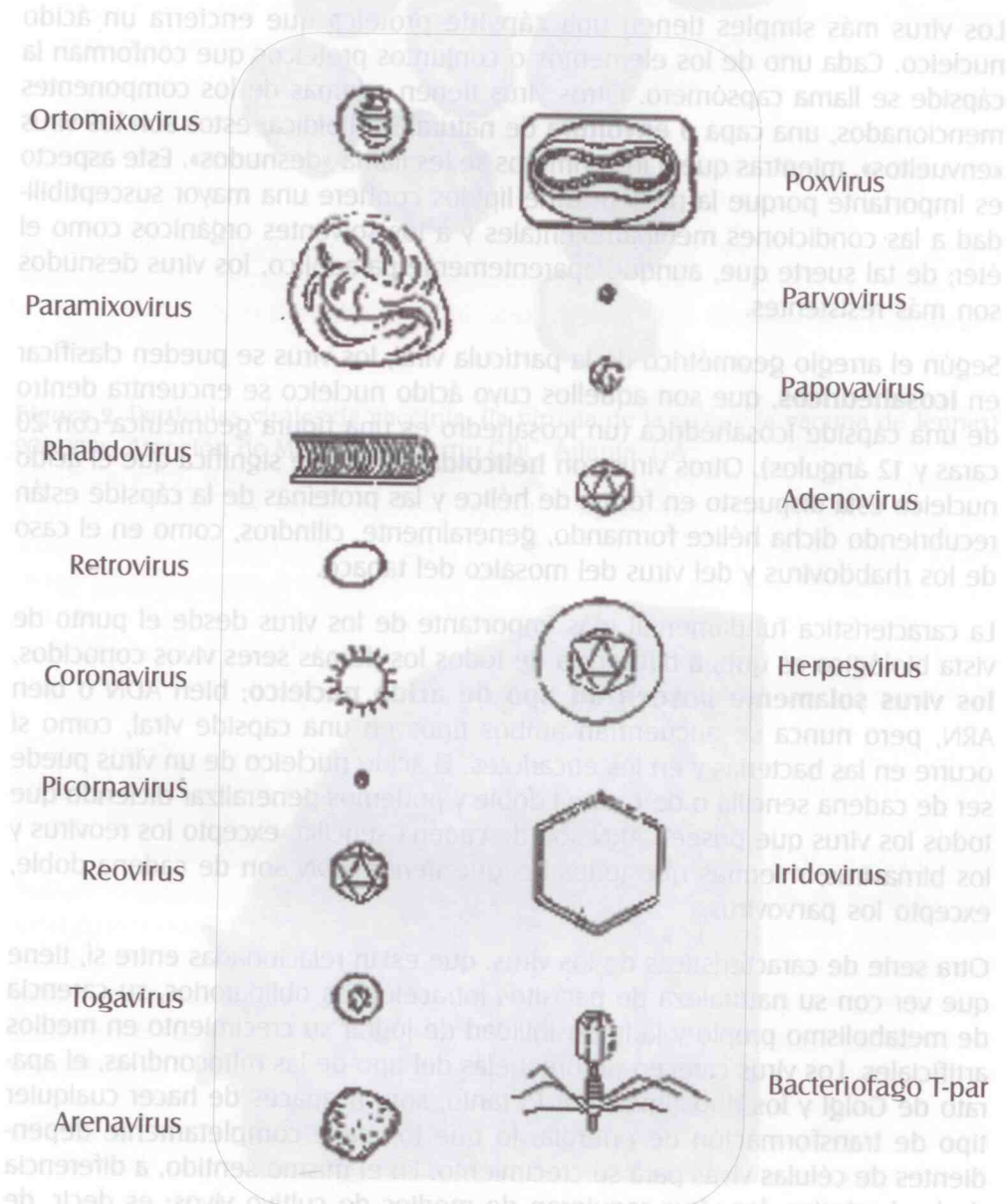


Figura 1. Ilustración esquemática del tamaño y la forma de las principales familias de virus en relación con la *Escherichia coli*.

pared y ambos tipos de ácido nucleico); por esta razón, tanto los poxvirus como las clamidias podrían considerarse el eslabón entre los virus y los microorganismos más complejos, aunque el potencial eurístico de este concepto no ha sido mayor.

Los virus más simples tienen una **cápside** proteica que encierra un ácido nucleico. Cada uno de los elementos o conjuntos proteicos que conforman la cápside se llama capsómero. Otros virus tienen además de los componentes mencionados, una capa o **envoltura** de naturaleza lipídica; éstos son los virus «envueltos», mientras que a los primeros se les llama «desnudos». Este aspecto es importante porque la presencia de lípidos confiere una mayor susceptibilidad a las condiciones medioambientales y a los solventes orgánicos como el éter; de tal suerte que, aunque aparentemente paradójico, los virus desnudos son más resistentes.

Según el arreglo geométrico de la partícula viral, los virus se pueden clasificar en **icosahédricos**, que son aquéllos cuyo ácido nucleico se encuentra dentro de una cápside icosaédrica (un icosaedro es una figura geométrica con 20 caras y 12 ángulos). Otros virus son **helicoidales**, lo que significa que el ácido nucleico está dispuesto en forma de hélice y las proteínas de la cápside están recubriendo dicha hélice formando, generalmente, cilindros, como en el caso de los rhabdovirus y del virus del mosaico del tabaco.

La característica fundamental más importante de los virus desde el punto de vista biológico es que, a diferencia de todos los demás seres vivos conocidos, **los virus solamente poseen un tipo de ácido nucleico**; bien ADN o bien ARN, pero nunca se encuentran ambos tipos en una cápside viral, como sí ocurre en las bacterias y en los eucariotes. El ácido nucleico de un virus puede ser de cadena sencilla o de cadena doble y podemos generalizar diciendo que todos los virus que poseen ARN son de cadena sencilla, excepto los reovirus y los birnavirus; mientras que todos los que tienen ADN son de cadena doble, excepto los parvovirus.

Otra serie de características de los virus, que están relacionadas entre sí, tiene que ver con su naturaleza de parásitos intracelulares obligatorios, su carencia de metabolismo propio y la imposibilidad de lograr su crecimiento en medios artificiales. Los virus carecen de organelas del tipo de las mitocondrias, el aparato de Golgi y los ribosomas; por lo tanto, son incapaces de hacer cualquier tipo de transformación de energía; lo que los hace completamente dependientes de células vivas para su crecimiento. En el mismo sentido, a diferencia de las bacterias, los virus requieren de medios de cultivo vivos; es decir, de células, para su manipulación en el laboratorio; mientras que las bacterias crecen en medios artificiales (hecha la excepción de las bacterias intracelulares obligatorias y de algunos protozoarios, podemos decir en términos generales que ésta es una característica de los virus).

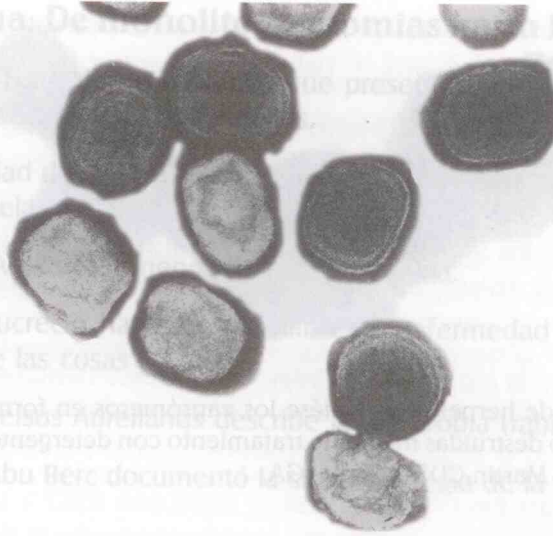


Figura 2. Partículas virales de vaccinia. (la viruela de la vaca y la vacuna de Jenner) 200.000x. Atención de Mary Lane Martín CDC, Atlanta, GA .

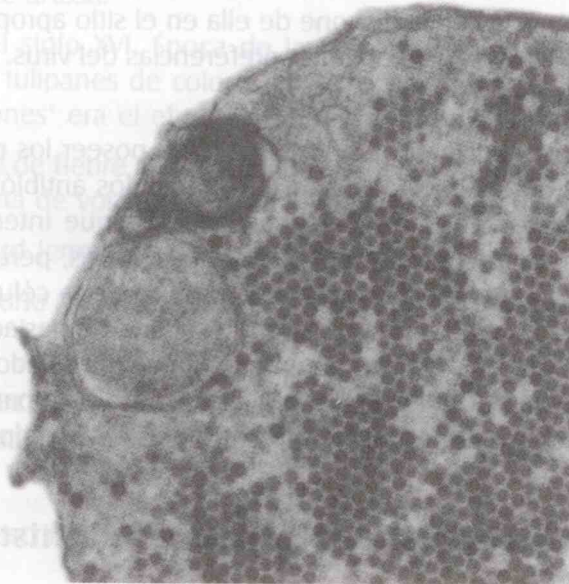


Figura 3. «Cuadrante» de núcleo de una célula de bazo de pavo infectada con el virus de La Enteritis hemorrágica. Nótese el arreglo geométrico de las partículas de un virus hicosahédrico. Magnif. x 26.000 (Trabajo del autor en la Fac. de Medicina Veterinaria del Instituto Politécnico y Universidad Estatal de Virginia).

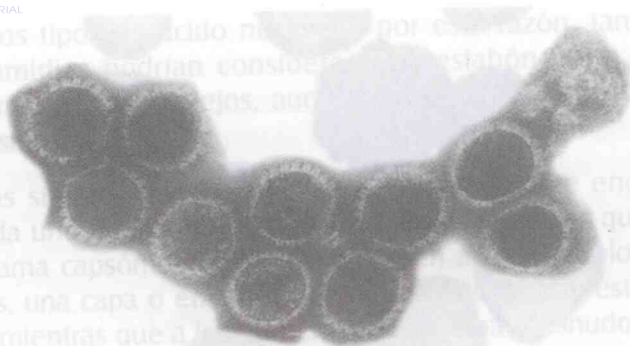


Figura 4. Cápside de herpesvirus. Notése los capsómeros en forma de túbulos. Las envolturas han sido destruidas mediante tratamiento con detergentes. 100.000 x. Atención de Mary Lane Martin CDS, Atlanta, GA.

Los mecanismos de multiplicación de los virus también son diferentes a los sistemas utilizados por los demás seres vivos: los virus no se multiplican por división binaria o gemación a partir de un virus madre, sino por replicación de sus ácidos nucleicos. Algunos virus llevan consigo la enzima necesaria para iniciar esa replicación (una transcriptasa), o bien, llevan la información genética para que esa enzima sea sintetizada en la célula huésped; otros virus no necesitan esta enzima, pues la célula dispone de ella en el sitio apropiado; esto es, en el núcleo o en el citoplasma, según las preferencias del virus. La replicación viral será estudiada en detalle más adelante.

Finalmente, debemos mencionar que los virus al no poseer los mismos mecanismos metabólicos de las bacterias, son refractarios los antibióticos. Los únicos antibióticos posiblemente activos serían aquellos que interfieren con el metabolismo de los ácidos nucleicos y las proteínas virales, pero no hay grandes diferencias entre estos mecanismos y los propios de la célula, por lo que una terapia eficiente contra la infección viral resultaría demasiado tóxica para la célula infectada. Debemos aclarar, sin embargo, que los estados moleculares más profundos, que son posibles hoy, están cambiando este panorama y consecuentemente las drogas específicamente antivirales están empezando a aparecer.

Cronología de hechos importantes en la historia de la virología

Como una contribución a la visión cronológica en el desarrollo de la virología y sin pretender sustituir la historia por la cronología, se presentan a continuación una serie de fechas y hechos que son parte del legado histórico que heredamos los virólogos de hoy.

Edad Antigua: De monolitos y momias hasta la variolación.

- Siglo XV a.c. Edad de un monolito que presenta la figura de un sacerdote egipcio con secuelas de poliomielitis.
- Siglo X a.c. Edad de la momia de Ramsés V, que presenta cicatrices compatibles con viruela.
- Siglo IV a.c. Aristóteles menciona la rabia canina.
- Siglo I a.c. Lucrecio habla de "semillas de enfermedad" en su poema "La naturaleza de las cosas".
- Siglo II d.c. Celsus Aurelianus describe la hidrofobia (rabia) en humanos.
- Siglo IX d.c. Abu Berc documentó la sintomatología de la viruela y el sarampión.
- Siglo X d.c. Los chinos inventan la variolación como método de protección contra la viruela.

Edad Media: De Francastorio a Mendel.

- 1514. Francastorio (el padre de la teoría infecciosa de la enfermedad) describe la fiebre aftosa.
- Finales del siglo XVI. Época de la tulipanomanía (gran especulación con bulbos de tulipanes de colores exóticos. Más tarde se demostró que estas "variegaciones" era el efecto de infecciones virales.
- 1794. Brote de fiebre amarilla en Boston. La Sociedad de médicos recomendó la quema de voladores para controlar los "miasmas".
- 1798. Eduard Jenner descubre la "vacuna".
- 1865. Gregorio Mendel. (Un "mal" estudiante descubre las leyes de la herencia).

Edad Moderna: Se derrumban las teorías divinas y espontáneas del origen de las enfermedades infecciosas, y nace la virología.

- 1841. Se describen los "cuerpos de inclusión" del molusco contagioso (un poxvirus).
- 1880. Kock obtiene cultivos puros de bacterias.
- 1884. Chamberland inventa un filtro de porcelana para purificar el agua de agentes bacterianos. Este filtro dio la clave para el descubrimiento de los "agentes filtrables" o virus.

- 1885. Pasteur aplica la vacuna contra la rabia a un humano, por primera vez.
- 1892. Ivanoski, en el laboratorio de Pasteur descubre que el agente del mosaico del tabaco (cuya infecciosidad ya había sido demostrada por Mayer) es capaz de pasar los filtros de Chamberland.
- 1898. Beijerinck, desconocedor del trabajo de Ivanoski, repite el experimento y nombra a estos agentes "contagium fluidum" o virus. En el mismo año Loeffler y Frosch aislan el virus de la fiebre aftosa y Saranelli describe la mixomatosis de los conejos.
- 1901. Acorde con la hipótesis de Finlay, Walter Reed demuestra que la fiebre amarilla es transmitida por mosquitos y luego demuestra que el agente es un virus. Este fue el primer virus reconocido como patógeno de la especie humana.
- 1903. Negri describe los corpúsculos característicos de la Rabia y Remlinger y Riffat-bay aislan el virus.
- 1907. Von Prowazek descubre el primer virus de insectos.
- 1908. Se reproduce la polio en primates no humanos.
- 1913. Primera propagación de virus en cultivos.
- 1915. Tworf describe los virus de bacterias
- 1917. d'Herelle Redescubre los virus de bacterias y los llama bacteriófagos.
- 1928. Rivers, del Instituto Rockefeller hace el primer compendio de los virus.
- 1931 Elford introduce el uso de las membranas de colodión para determinar el tamaño de los virus.
- 1931 Woodruff y Goodpature introducen el uso de huevos embrionados para la propagación de los virus.
- 1933. Shope descubre el virus del papiloma del conejo.
- 1934. Lucké describe el carcinoma renal de la rana, cuyo agente etiológico resultó ser un herpesvirus.
- 1935. Wendell Stanley cristaliza el virus del mosaico del tabaco.
- 1939. Se inaugura el microscopio electrónico.
- 1941. Hirst descubre la capacidad de algunos virus para aglutinar glóbulos rojos.

Edad Contemporánea: La ciencia de la virología, el desarrollo de la biología molecular y los agentes subvirales. 2

- 1944. Avery y colaboradores demuestran con pneumococcus, que los ácidos nucleicos son necesarios y suficientes para transmitir características genéticas. Hershey y Chase confirmaron este descubrimiento en con fagos en 1952.
- 1949. John Enders propaga el virus de la poliomielitis en cultivos celulares.
- 1951. Gross demuestra la etiología viral de la leucemia linfoide del ratón.
- 1952. Dulbecco adapta el método de placas de los fagos a los virus animales.
- 1953. Watson y Crick describen la doble hélice para explicar la naturaleza del DNA y Solk produce una vacuna con virus inactivado para la poliomielitis.
- 1955. Sabin produce una vacuna con virus atenuado para poliomielitis.
- 1957. Isaacs y Lindenmann descubre el Interferón
- 1970. Temin, Mizutaki y Baltimore descubren la transcriptasa reversa
- 1971. Diener descubre los viroides
- 1981. Prusiner propone la existencia de Priones.
- 1983. Montagner y Gallo, independientemente, descubre el agente etiológico del SIDA que llamaron HTLV-III.
- 1986. Se demuestra la existencia de RNA satélites, (Sat RNAs) y se logra resistencia al virus del mosaico del tabaco mediante transgénesis de un gen viral.
- 1989. Se demuestra la existencia del virus de la hepatitis C, mediante técnicas moleculares, sin aislamiento y sin visualización del agente.
- 1990. Morse y Culliton introducen el concepto de infecciones virales emergentes.
- 1991. Molla y colaboradores logran la síntesis total del poliovirus en un sistema libre de células.
- 2002.

- 2004.
- 2005.
- 2007.
- 2009.
- 2010.

Bibliografía

- Acton JD, Kucera LS, Myruik QN, Weiser RS. Virología. Interamericana, Buenos Aires. p. 1-12. 1977.
- Luria SE, et al. Principles of animal virology. 3rd ed. John Wiley and Sons, New York. 1978.
- Levy JA, Fraenkel-Conrat H, Owens RA. Virology. 3rd ed. Prentice Hall, Upper Saddle River. p. 1-25. 1983.