

EVOLUCIÓN VIRAL

Hernando Duque J.

Siempre que pensamos en evolución la relacionamos con un proceso que toma millones de años, pero aunque los virus son muy antiguos y hay indicios que permiten asumir su existencia desde hace más de 220 millones de años, su proceso de evolución es rápido y se sucede permanentemente. Los cambios evolutivos de los virus se producen en cuestión de días y es posible evaluar sus consecuencias en la aptitud biológica viral a nivel de laboratorio. Esta capacidad de cambio ha tenido implicaciones importantes en la emergencia de nuevos patógenos, como lo hemos visto durante las últimas décadas del siglo veinte con virus tales como el de la inmunodeficiencia humana, el parvovirus canino y los cambios periódicos que capacitan al virus de influenza para iniciar nuevas pandemias.

La evolución de los virus ha sido un tema de estudio intenso en los últimos años y en consecuencia se están empezando a entender los mecanismos de la misma y sus implicaciones. Este capítulo no pretende ser un tratado exhaustivo de un tema tan complejo; sólo se trata de un resumen general que incluye algunas de las teorías recientes sobre el origen de los virus, su rápida capacidad de cambio, la manera como se estudia la evolución en el laboratorio y en el campo, y las implicaciones que tiene la evolución viral en la patogénesis de las enfermedades. El estudio de los mecanismos utilizados por los virus para cambiar puede darnos luces para hacer más acertado el manejo de las enfermedades virales y para diseñar mejores planes de prevención.

Recordemos que todos los seres vivos mutan, pero la rapidez con la cual lo hacen los virus que codifican y transmiten su información genética en moléculas de RNA, es varios órdenes de magnitud mayor que la de aquellos organismos cuyo código genético está almacenado en DNA.

Origen de los virus

Los ancestros de los virus actuales no dejaron fósiles y el estudio del origen viral se ha hecho básicamente por alineación y comparación de secuencias de ácidos nucleicos y proteínas y por el estudio de las estructuras tridimensionales de las diferentes enzimas y proteínas estructurales. Aunque no hay una evidencia inequívoca que nos permita determinar cuándo se originaron y qué tan rápido evolucionaron, si podemos decir que los virus no tienen un origen común y varios grupos de ellos aparecieron independientemente. A través de los años se han propuesto varias teorías: La **teoría regresiva** propone que los virus surgieron por simplificación o regresión de parásitos intracelulares que perdieron los genes requeridos para la replicación independiente. La **teoría de origen celular** propone que los virus surgieron de componentes celulares que adquirieron la habilidad de replicarse autónomamente dentro de la célula hospedera y, la **teoría de coevolución con las células** muy favorecida en la actualidad, pero imposible de probar, propone que tanto los virus RNA como los DNA se originaron de plásmidos (secuencias accesorias de ácidos nucleicos que se replican independientemente del cromosoma de la célula), que adquirieron secuencias codificadoras que les permitieron cumplir con las tres funciones básicas que caracterizan a los virus. Estas características son: 1) Codificación de mecanismos que permiten replicación intracelular. 2) Capacidad de empacar el ácido nucleico en forma de viriones que son inactivos y relativamente resistentes al medio extracelular. 3) Capacidad de transmitirse a otras células.

De aquí podemos deducir que estos plásmidos antes de convertirse en virus ya contenían las señales requeridas para su replicación independiente y algunos de ellos empezaron a desarrollar parte de la maquinaria proteica (polimerasas) que permitía la replicación independiente de su material genético. Posteriormente adquirieron las proteínas para empacar su genoma y transportarlo de célula a célula y más tarde desarrollaron o consiguieron las secuencias que les permitieron la evolución del variado repertorio de proteínas con que los conocemos hoy y que les permiten una mejor manipulación de las funciones celulares y del sistema inmune (evasión) para la producción de una mayor prole.

¿Cuándo se originaron los virus?

La dependencia, de los virus, de una célula hospedera para su replicación, implicaría que su origen es posterior al de la célula. Sin embargo los elementos de los que se originaron podrían ser anteriores a la evolución de las células y es así como el origen de los genomas de los virus RNA podría decirse que data de los tiempos en los que se originó la vida, en un mundo que

estaba conformado solamente por RNA y que consistía en enzimas de RNA que eran autoreplicativas.

Aparentemente todos los virus RNA se originaron monofiléticamente o desarrollaron soluciones comunes a problemas similares. El análisis comparativo de las secuencias de la polimerasa (la polimerasa de RNA es la enzima que sintetiza cadenas hijas de RNA usando como matriz una molécula de RNA) de los virus RNA favorece la hipótesis de que el gene que codifica para esta enzima emergió una sola vez en el curso de la evolución. El hecho de que esta familia de enzimas sea codificada por virus de procariotes y de eucariotes sugiere que la molécula ancestral de polimerasa de RNA se originó antes de la radiación evolutiva de procariotes y eucariotes. Otras dos superfamilias de enzimas, comunes a todos los virus con RNA y que como la polimerasa, muestran un alto grado de conservación, son también confirmativas de un origen muy antiguo y monofilético de los virus RNA. Estas superfamilias son las helicasas y unas proteasas con cierto parecido a la quimotripsina.

¿Cómo ampliaron los virus su repertorio de proteínas?

Después de haber adquirido las secuencias básicas que les permitieron la replicación, la encapsidación y la transmisión, los virus continuaron cambiando y aumentando su genoma, ampliando la capacidad de codificación de nuevas proteínas y por consiguiente adquiriendo nuevas funciones y propiedades.

Uno de los mecanismos utilizados para la adquisición de nuevas secuencias es la recombinación con secuencias génicas de otros virus o de la célula hospedera. La recombinación puede suceder entre virus bien diferentes; por esta razón se pueden encontrar secuencias similares entre virus de la misma familia, o aún de familias diferentes. Por ejemplo hay similitud clara entre una glicoproteína del virión de los baculovirus y otra de los ortocalicivirus. Estos virus no tienen ningún parentesco entre sí, los baculovirus son virus con DNA de doble cadena y los ortocalicivirus son virus RNA de cadena simple. El hecho de que los virus hayan sido tan activos durante su evolución en obtener secuencias por recombinación con otros virus, ha complicado la construcción de árboles filogenéticos únicos que faciliten una clasificación lógica y única. Como resultado de estas recombinaciones, virus de grupos muy distintos tienen genes relacionados.

La recombinación puede también darse internamente con el genoma del mismo virus produciéndose duplicación de genes que por mutaciones puntuales, deleciones e inserciones, pueden ser transformados en nuevos genes. Una secuencia puede duplicarse varias veces y de esta manera pueden originarse familias de genes, tal como sucede en los poxvirus y en el virus de la peste porcina africana.

Los virus también pueden obtener nuevos genes mediante la síntesis de una nueva secuencia de nucleótidos, o por el uso de un marco de lectura abierto no utilizado, o por combinaciones de estos mecanismos como la duplicación de un gen acompañada del cambio de marco de lectura. Estos procesos de recombinación se suceden permanentemente y pueden tener consecuencias en la especificidad de hospedero, en el tropismo de tejido, en la patogenicidad de los virus y en la emergencia de virus inéditos.

Capacidad de cambio de los virus

El estudio de las enzimas que replican ácidos nucleicos, mostró que las polimerasas celulares de DNA tienen una alta fidelidad. Esto es debido a que unas subunidades del complejo proteico, las exonucleasas, tienen como función la remoción de los nucleótidos erróneos. La probabilidad de un nucleótido mal alineado, en estos virus, ha sido calculado en 10^{-8} a 10^{-11} nucleótidos/ ronda de replicación. Es decir que en una cadena de mil millones de nucleótidos polimerizados, solo un nucleótido estará equivocado. La tasa de mutación de las polimerasas de DNA virales es algo más alta, entre 20 y 100 veces mayor, que la observada para las polimerasas celulares. En contraste las polimerasas de RNA carecen de mecanismos de corrección y por lo tanto su promedio de error ha sido calculado entre 10^{-3} a 10^{-4} nucleótidos/ por ronda de replicación y en consecuencia cada una de las moléculas hijas en un genoma viral de solo diez mil nucleótidos contiene en promedio tres errores (tres nucleótidos equivocados). La mayoría de estos errores son malos para el virus, otros son neutrales, pero algunos de los cambios mejoran la capacidad de replicación viral y le dan ventajas evolutivas al virus particular que contiene la mutación. La misma mutación puede tener efectos diferentes para el virus dependiendo del medio ambiente en que se encuentre. Por ejemplo una mutación puede conferir ventajas para la replicación en cerdos pero puede ser desventajosa para la replicación del mismo virus en bovinos. Estos cambios de secuencia, sucedidos al azar, son tomados o descartados por medio de los procesos de selección natural para conferir mayor aptitud biológica, y los podemos manipular en el desarrollo de variantes virales atenuadas o adaptadas a otras especies y sustratos en el desarrollo y producción de vacunas.

El hecho de que cada virus RNA de 10.000 bases tenga un promedio de tres cambios, implica que cada genoma y cada virión individual sea diferente. Esta distribución de individuos no idénticos pero relacionados fue denominada por Manfred Eigen como **cuasiespecie** (ver figura 1). Entonces en una cuasiespecie lo que se tiene es una distribución de secuencias en donde la secuencia con mayor **aptitud biológica** (fitness) domina el conjunto. Esta secuencia con mayor aptitud biológica puede que no sea igual a la secuencia promedio o secuencia consenso. Si bien es cierto que existe polimorfismo en todas las espe-

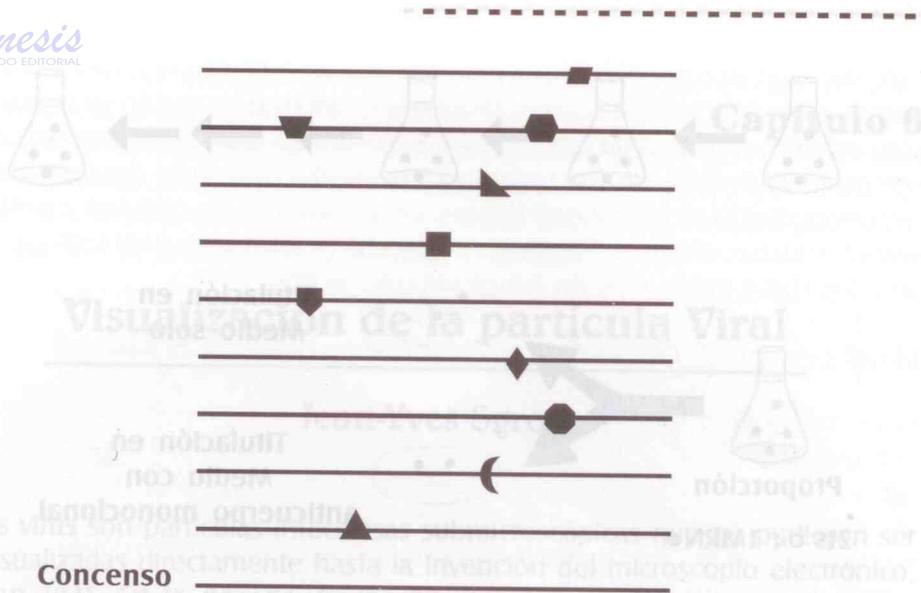


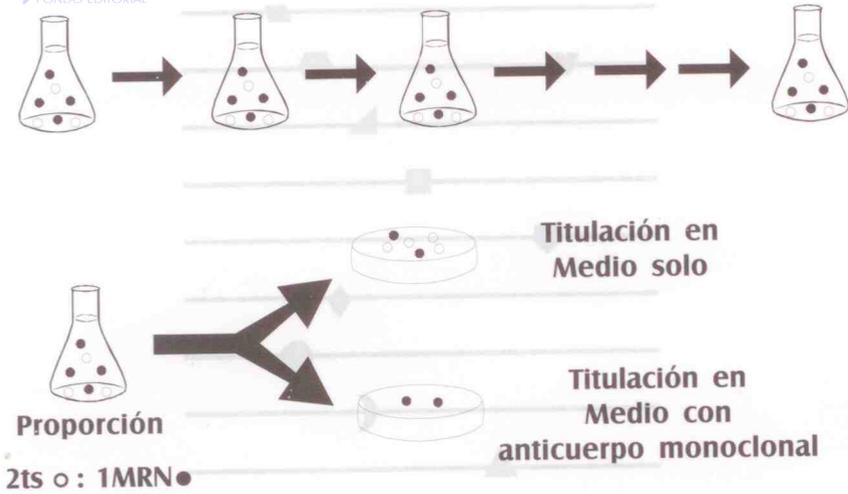
Figura 1. Distribución de secuencias en una cuasi-especie.

cies, el término cuasi-especie viral se usa para enfatizar la extrema variación que exhiben los virus y las consecuencias de la variación.

La capacidad de las polimerasas para introducir mutaciones es altamente favorable para el virus y en casos específicos en que se han encontrado virus con polimerasas de mayor fidelidad estos tienen deficiencias en su aptitud biológica. Esto hace pensar que la evolución tiende a conservar esta capacidad de cambio de las polimerasas, manteniéndola por debajo de un límite denominado **error umbral**. Por encima de este error umbral no sería posible la sobrevivencia del virus como especie.

Los virus combinan la gran diversidad de individuos con secuencias diferentes con la propiedad de producir progenies abundantes (El virus de polio entra a una célula y produce una descendencia de 10000 individuos). La combinación de estas dos propiedades hace que siempre haya individuos con las características requeridas para prosperar en determinadas condiciones medioambientales. La población viral sufrirá pues un proceso de selección natural cada vez que las condiciones cambien y los individuos con mayor aptitud para las condiciones llegarán también a ser los más abundantes.

La alta generación de cambios en el genoma de los virus RNA es una especie de motor evolutivo que permite la exploración rápida de nuevos espacios evolutivos. En otras palabras los cambios en el genoma se pueden reflejar en cambio de amino ácidos y estas nuevas combinaciones de amino ácidos pueden generar nuevas estructuras proteicas con propiedades y funciones nuevas (ver figura 2).



○ Virus tipo silvestre (ts).

● Virus mutante resistente a la neutralización (MRN) por el anticuerpo monoclonal.

Figura 2. Evolución Viral In vitro.

Es importante también tener en cuenta la selección natural en el proceso evolutivo. El proceso de selección hace que los individuos que contengan mutaciones, o cambios favorables, en determinado medio ambiente, produzcan más descendencia y predominen en la población general, desplazando a la población anterior; por ejemplo, un cambio en una de las proteínas de la cápside, puede hacer que un virus escape a la neutralización por los anticuerpos. Los virus que escapen a la neutralización van a sufrir un proceso de selección cuando infecten animales vacunados y, con el tiempo, pueden llegar a predominar y a desplazar a la población viral original.

Estudios experimentales de evolución

La dinámica de evolución de los virus RNA "in vitro" se ha estudiado principalmente en bacteriófagos y en el virus de la estomatitis vesicular (VEV). Aquí se va a hacer referencia breve a los estudios en VEV. La frecuencia de recombinación en el VEV es tan baja que no es detectable. Este fenómeno permite poner dos poblaciones virales a competir en células sin que haya intercambio genético entre ellas. Si se tiene una característica o marcador que identifique y diferencie las poblaciones, es posible saber las proporciones de cada población a través de pases seriados en cultivos celulares y evaluar la "aptitud biológica relativa" de una población con respecto a la otra. Una característica que ha sido utilizada es la resistencia a la neutralización por un anticuerpo monoclonal.

Siempre que se cultiva un virus en presencia de un anticuerpo monoclonal hay selección de mutantes resistentes a la neutralización que ya estaban presentes en la población de virus debido a la gran diversidad de secuencias producida por los errores de la polimerasa (quasiespecie). De esta manera se aislaron mutantes cuyas secuencias consenso se diferenciaban de la cepa progenitora solamente en el cambio de un aminoácido que les confería la resistencia a la neutralización por el anticuerpo monoclonal. Si se mezcla la cepa progenitora y la cepa resistente a la neutralización es posible determinar la proporción de placas producidas por cada una de las cepas virales mediante cultivos en presencia y ausencia del anticuerpo monoclonal. En el cultivo con anticuerpo solo aparecerán las placas de la cepa resistente a la neutralización, mientras que en el cultivo sin anticuerpo aparecerán las placas de las dos cepas. Si se resta el número de placas obtenido en las botellas con anticuerpo (cepa resistente) del número de placas formadas en los platos sin anticuerpo, obtendremos el número de placas producidas por la cepa progenitora (ver figura 2).

De esta manera una de las poblaciones virales, por ejemplo, la cepa resistente a la neutralización, puede someterse a diferentes regímenes de pases en cultivos celulares; bien sea en forma clonada (una sola placa), o pasajes a altas multiplicidades de infección. El virus resultante de estos tratamientos se mezcla con el virus progenitor y se ponen a competir durante varios pases en células para determinar la "aptitud biológica relativa". Mediante la determinación de las proporciones resultantes de cada virus podemos observar cual virus ganó la competencia (ganó en aptitud biológica). Así se ha determinado que virus clonados, lo que representa un cuello de botella genético, en cultivos celulares o en animales, tienen en general el efecto de la pérdida de aptitud biológica; mientras que aquellos a altas multiplicidades de infección dan lugar a un aumento exponencial de la aptitud biológica.

Estos experimentos podrían estar relacionados con muchas observaciones epidemiológicas hechas en explotaciones pecuarias. Las altas densidades de animales en las explotaciones intensivas requieren de planes de manejo sanitario especiales, pues después de la introducción de un patógeno, la aglomeración de animales favorece ciclos de infección iniciados con grandes poblaciones de virus y la evolución viral hacia una mayor aptitud biológica. Por el contrario, las bajas densidades de población producen, indirectamente, un "cuello de botella genético" y como consecuencia los virus son más benignos; algunos animales no se enferman y pueden desarrollar inmunidad natural por contacto con un virus de baja aptitud biológica.

Evolución viral en el mundo real

Aunque la capacidad teórica de cambio y exploración del espacio evolutivo por parte de los virus pareciera ilimitada, las estructuras y funciones de las

diferentes proteínas y ácidos nucleicos de los virus y las interacciones con el hospedero ya han tenido un proceso largo de optimización de la aptitud biológica en un determinado medio ambiente y por lo tanto se presentan restricciones que limitan la capacidad real de cambio. Por esta razón es posible que virus aislados de una misma región en un lapso de tiempo grande sean virtualmente idénticos.

Cuando analizamos la evolución viral podemos ver como los diferentes tipos de virus utilizan distintas estrategias evolutiva; hay virus que cambian para adaptarse a su medio ambiente, otros que cambian para modificar su virulencia, otros cambian sus propiedades antigénicas para garantizar sus ciclos de transmisión; y otros más, que despliegan estrategias que amplían su tropismo hacia otras especies o hacia otros tejidos. A continuación se presentan algunos ejemplos que ilustran estos cambios evolutivos que conducen a la adquisición de una mayor aptitud biológica; esto es, la producción de una progenie más numerosa.

1. Estomatitis Vesicular: tiempo versus factores ambientales.

Los análisis filogenéticos del virus de la estomatitis vesicular aislados en varias regiones de América Central y Norteamérica han mostrado que las secuencias de las cepas aisladas de la misma región geográfica presentan alto grado de conservación así hayan sido aisladas en tiempos diferentes (aun con 30 años de intervalo). El reloj molecular observado para otros virus no se hace evidente para el virus de la estomatitis vesicular; para este virus no se da una correlación entre las cepas aisladas durante el mismo año en diferentes regiones. La distribución de los árboles filogenéticos muestra mas bien la agrupación de los virus por sitio geográfico. En el caso de la Estomatitis Vesicular parece claro que la evolución del virus depende de presiones de selección que están relacionadas con los factores ecológicos que determinan los vectores que transmiten el virus y el mantenimiento del virus en animales reservorios. En estos virus no se ha notado una evolución por presión inmunológica selectiva como si ha sido observada en virus de Influenza.

2. Mixomatosis en Australia

Existen estudios clásicos que demuestran la evolución de los virus en el mundo real. En uno de ellos se vio como el virus de la mixomatosis del conejo fue evolucionando al ser introducido en Australia. La mixomatosis es causada por un poxvirus. El hospedero natural del virus es el conejo americano del género *Sylvilagus*. La enfermedad se conoce desde 1896, es transmitida mecánicamente por insectos y en su hospedero natural induce un fibroma localizado y benigno, pero contrario a la enfermedad leve producida en los conejos america-

nos, el virus de mixoma produce una infección letal en los conejos europeos del género *Oryctolagus*.

Los conejos europeos fueron introducidos en Australia y como no tenían depredadores naturales, se propagaron rápidamente en toda la parte suroriental del continente y se convirtieron en una plaga para la agricultura y la ganadería, acabando con los pastos y creando grandes problemas de erosión. Un plan para el control biológico de los conejos con el virus de la mixomatosis fue puesto en marcha en 1950.

La cepa de virus usada fue aislada en Brasil en el instituto Oswaldo Cruz en 1911. Inicialmente la propagación del virus no fue la esperada y el virus permaneció circunscrito al sistema de cuevas en que era introducido sin que se propagara a los sistemas de cuevas vecinos, pero cuando el experimento parecía haber fracasado, cientos de conejos se encontraron afectados por el virus en lugares a muchos kilómetros de los sitios donde el virus había sido liberado. La enfermedad se distribuyó principalmente a lo largo de los ríos donde los mosquitos eran más abundantes. El verano siguiente fue húmedo y la enfermedad se propagó no sólo a lo largo de los ríos sino también entre ellos. En un principio la mortalidad de los conejos infectados superaba el 99% pero un año después se vio que una variante menos virulenta estaba reemplazando a la cepa original de alta virulencia.

¿Cómo fue posible que la cepa de alta virulencia, que fue liberada inicialmente, fuera remplazada por una variante de virulencia moderada? La virulencia de la cepa original y de las cepas de campo que eran aisladas fue determinada en grupos de conejos de laboratorio y a cada aislamiento se le asignó un grado de virulencia entre I y V. La cepa original fue siempre letal con un tiempo promedio de sobrevivencia entre 11-13 días (virulencia grado I). Algunas de las cepas aisladas en el campo producían una letalidad entre 70-95% con un promedio de supervivencia de 17-20 días (virulencia grado III). Unas pocas cepas mataban menos del 50% de los conejos infectados y producían una enfermedad mas benigna (virulencia grado V). Al cabo de dos años, todos los virus de campo recobrados eran de grado III.

¿Por qué la variante menos letal se volvió la cepa prevalente? El estudio reveló que la selección de la cepa menos letal como cepa prevalente era consecuencia de la transmisión mecánica por los mosquitos. Todas las cepas producían lesiones con gran cantidad de virus, especialmente en la superficie de los tumores lo que hacia que todos los virus fueran transmitidos eficientemente por mosquitos independientemente de su grado de virulencia. La clave para la selección de los virus con virulencia grado III es que los conejos infectados con estas cepas tenían tiempos mas prolongados de sobrevivencia y producían virus por más tiempo, dando mayor oportunidad a los mosquitos de infectarse

y transmitir la enfermedad, mientras que los conejos infectados con la cepa original de grado I, morían más rápidamente y el ciclo de transmisión se interrumpía.

La población de conejos en Australia también sufrió una selección hacia la resistencia a la mixomatosis. La nueva generación de conejos era descendiente del 10% de la población original que sobrevivió a la enfermedad. Esta resistencia se comprobó experimentalmente. Durante siete años, antes de que comenzaran los brotes de mixomatosis en la primavera, se capturaban conejos jóvenes de las áreas endémicas y se levantaban en cautiverio hasta que fueran adultos jóvenes y los niveles de anticuerpos maternos desaparecieran. Estos conejos se retaban con una cepa de grado de virulencia III que había sido conservada en congelación. La mortalidad de estos conejos pasó de 90% en el primer año a sólo el 30 % en el séptimo año.

Aunque la mixomatosis fue introducida deliberadamente en Australia, se le puede también considerar un caso de enfermedad emergente. En este caso la "tecnología" inventada, desde luego, por los humanos, hizo que el virus de la mixomatosis afectara a una especie nueva (conejo europeo) en la que el virus produce una enfermedad mucho más severa. La emergencia de una enfermedad, además, puede estar relacionada con un cambio evolutivo en el agente causal pero la enfermedad puede emerger en ausencia de cambio del agente causal.

En el caso particular de la mixomatosis en Australia, el virus evolucionó disminuyendo su virulencia pero no todos los científicos están de acuerdo en que todos los virus evolucionen siempre hacia la atenuación. Es muy común considerar que los virus evolucionan hacia la inofensividad en su hospedero y probablemente esto podría ser lo mejor para el futuro de la población viral (a los parásitos les interesa no hacerle mucho daño a su población de hospederos). Sin embargo el éxito evolutivo de una especie está en generar una mayor descendencia y la producción de una mayor descendencia no está necesariamente relacionada con ser inofensivo para el hospedero.

3. Influenza

El virus de la influenza ha desarrollado una serie de estrategias de cambio evolutivo que vamos a analizar a continuación y que le permiten una permanente actividad viral aún en poblaciones con cierto grado de inmunidad. Existen razones muy evidentes por las cuales este virus ha sido objeto de una intensa investigación: se han presentado cuatro pandemias de influenza en lo que va corrido del siglo y en la pandemia de 1918, murieron 20 millones de personas afectadas por este virus al que se le llamó "la Influenza Española".

La influenza es un ortomixovirus, el virus es esférico, contiene una cubierta de lípidos y su genoma está constituido por ocho cadenas lineales de RNA de sentido negativo, la mayoría de las cuales codifica por una sola proteína. La cubierta del virus de la influenza tiene dos glicoproteínas: la hemaglutinina y la neuraminidasa.

La hemaglutinina es la proteína que reconoce y se pega a las glicoproteínas que tienen cadenas laterales de oligosacaridos que terminan en ácido siálico y que sirven de receptores virales. La hemaglutinina es también la proteína que induce en el hospedero la producción de anticuerpos protectores. La neuraminidasa actúa durante la gemación del virus, cortando el ácido siálico de los glicoconjugados y permitiendo de esa manera que la progenie viral se libere y no quede adherida a las células y evitando además la agregación del virus. Estas dos proteínas son muy variables y es así como hay 15 tipos de hemaglutinina y 9 tipos de neuraminidasa.

El virus de la influenza es un maestro del cambio. Al estudiar los diferentes aislamientos se notaron variaciones antigénicas progresivas en la aglutinina. Estas pequeñas variaciones se denominaron en inglés "drift" antigénico (que se podría traducir con cierta libertad como desplazamiento antigénico) y le permiten al virus reinfectar sin problema a una población parcialmente inmune y que aún tiene anticuerpos estimulados por una infección reciente; y es así como el virus permanece activo en la población. Estos desplazamientos antigénicos se deben a la baja fidelidad de la polimerasa. Contrastando con estas variaciones pequeñas, se encontraron también cambios radicales en la hemaglutinina y la neuraminidasa a los que se les denominó en Inglés "shift" (cambio) y que se debe al intercambio de los genes que codifican por la hemaglutinina entre dos virus de influenza y que se suceden cuando dos virus diferentes de influenza coinfectan una misma célula en una especie animal no humana. Estos shifts antigénicos son los responsables de las pandemias de influenza que se producen de tiempo en tiempo. Además del drift y el shift se han detectado inserciones y otros mecanismos que permiten el procesamiento proteolítico de la hemaglutinina ampliando el tropismo de tejido.

La hemaglutinina es producida como una sola cadena de proteína denominada HA_0 . Para que el virus se active, la cadena HA_0 tiene que ser partida en dos por una proteasa celular. Las dos cadenas resultantes HA_1 y HA_2 permanecen asociadas mediante un puente disulfuro y constituyen la forma madura de la hemaglutinina. La conformación que resulta de la proteólisis es necesaria para que el virus se fusione a las membranas del endosoma y por consiguiente es requerida para la infectividad viral. El virus es infeccioso únicamente en los tejidos que expresen la proteasa y que por consiguiente pueden partir la hemaglutinina. Por esta razón, la mayor parte de los virus de la influenza están generalmente restringidos al sistema respiratorio donde se expresa la proteasa

que corta la glicoproteína. De tiempo en tiempo se han encontrado cepas virales de alta virulencia que tienen un tropismo de tejido más amplio y no se limitan solo al sistema respiratorio. Por ejemplo, se han encontrado cepas aviares de alta virulencia en las que la hemaglutinina tiene insertada una secuencia que permite que sea dividida por la furina, una proteasa expresada en muchos tejidos. Estas cepas producen lesiones encefálicas y focos necróticos en riñón, pulmón, bazo e hígado.

4. Parvovirus canino

El parvovirus canino apareció súbitamente como causa de enfermedad de perros en la década de los 70 y para 1978 fue diagnosticado simultáneamente en varios países del mundo causando enfermedad grave a la población canina mundial. Este virus aparentemente se originó a partir del virus causante de la panleucopenia felina. Estudios de las mutaciones responsable del salto de especie indican que con solo cambiar los codones 93 y 323 de la proteína viral 2 (VP2) del virus de la panleucopenia se habilita al virus para infectar perros y crecer en líneas celulares de caninos. Así mismo la sustitución de estos dos codones en el parvovirus canino por los correspondientes en el virus de la panleucopenia, elimina el tropismo del virus por la especie canina.

Bibliografía

- Gibbs A, Calisher CH, Garcia-Arenal F. Molecular basis of viral evolution. Cambridge University Press. 1985.
- Domingo E, Holland JJ. RNA virus mutations and fitness for survival. Annu. Rev. Microbiol. 51: 151-78. 1997.
- Novella I, Duarte E, Elena SF, et. al. Exponential increases of RNA virus fitness during large population transmissions. PNAS. 92: 5841-5844. 1995.