

Virus nuevos, viejos virus

Antonio Tenorio

Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

Durante los últimos años hemos ido acostumbrándonos a convivir con la frecuente descripción de "nuevos virus" en humanos. En este mismo número, *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* publica dos estudios que demuestran la circulación en nuestro entorno de dos *nuevos virus*: el virus West Nile, un virus aviar de origen africano capaz de infectar a humanos¹, y un *nuevo enterovirus* asociado a enfermedad neurológica aguda². Las publicaciones ilustran las dos principales fuentes que alimentan el catálogo, aún incompleto, de virus que amenazan la salud humana: la diversidad viral existente en la naturaleza y la investigación en patologías presumiblemente víricas y que con frecuencia quedan sin diagnóstico etiológico.

A menudo olvidamos considerar entre las zoonosis al virus del sida, el ejemplo más reciente de los muchos virus que han causado graves pandemias tras conseguir traspasar la barrera de especies. El hecho de que durante años quedaran sin control los primeros casos –o dicho de otra manera, la situación de abandono en la que se encuentra la sanidad en buena parte del continente africano– ayudó a la progresiva y rápida adaptación desde el simio a nuestra especie. La plasticidad de los virus ARN ayudó sin duda a esta rápida adaptación, pero la eclosión y el tremendo impacto actual de la epidemia han estado mediados por factores sociológicos, religiosos, políticos y económicos sobradamente conocidos y que demuestran las dificultades a las que puede enfrentarse la humanidad para hacer frente a las realidades pandémicas.

Los antecedentes inmediatos nos llevan a reflexionar también sobre las pandemias gripeles, que causaron durante el siglo XX decenas de millones de muertos y que siguen siendo una amenaza latente para el futuro, dada la facilidad con que pueden emergir nuevas variantes víricas adaptadas a la especie humana. La última amenaza, la que podría derivarse de la cepa aviar H5N1, parece estar controlándose de manera eficaz. De hecho, en todo este tiempo se han estado produciendo altas mortalidades en los humanos infectados por contacto con las aves afectadas, pero se ha evitado la circulación de una variante capaz de transmitirse con eficacia y de generar casos secundarios por transmisión a otro ser humano. El control que están estableciendo las autoridades sanitarias en torno a los pacientes infectados y la permanente vigilancia respecto a las variantes que van emergiendo está ayudando, sin duda, a dificultar esa progresiva adaptación.

Probablemente esta misma estrategia fue la que ayudó a controlar con eficacia el brote del síndrome respiratorio grave y agudo (SARS) que tanto alarmó a la comunidad internacional durante la primavera del 2003³. Este brote sin precedentes demostró la eficacia con la que la comunidad científica pudo identificar un nuevo patógeno, proponer métodos de diagnóstico e implantar medidas de control de ámbito global.

Otros virus que amenazan permanentemente con la adaptación a nuestra especie son los virus Ébola, Marburg, Lassa, y otros más causantes de fiebres hemorrágicas virales contagiosas, que producen con frecuencia brotes naturales en los que hay algunos ciclos de transmisión secundaria, generalmente nosocomial, mediada por los propios humanos, pero están aún lejos de haberse adaptado tanto como para llegar a producir una pandemia.

En plena globalización, no debemos olvidar que cada vez es más probable la aparición de casos importados, con individuos infectados en lugares remotos del planeta y que desarrollan su enfermedad aguda en nuestras ciudades o nuestros pueblos⁴.

Los virus, sin duda, están dispuestos a aprovechar ciegamente las nuevas oportunidades generadas por la rapidez y la frecuencia de los viajes humanos, pero también por los intercambios comerciales entre lugares distantes del planeta y que están también favoreciendo la globalización de reservorios, huéspedes amplificadores y vectores. Pongamos como ejemplos el brote de viruela de los monos en varios puntos de EE.UU.⁵, la aparición y rápida dispersión del virus West Nile por el continente americano⁶ o la dispersión del mosquito *Aedes albopictus* desde su área original en el océano Índico a América, África y Europa, incluyendo ya a distintas zonas de la península Ibérica⁷, donde podría actuar como vector de dengue, de fiebre de Chikungunya y de otras arbovirosis en nuestro entorno⁸. El reciente brote de fiebre de Chikungunya en Italia no hace más que confirmar esta idea.

Las arbovirosis (enfermedades víricas transmitidas por vector artrópodo) están documentadas en España desde hace siglos, cuando el dengue y la fiebre amarilla causaban destrozos en las poblaciones urbanas⁹⁻¹¹.

Dengue, fiebre amarilla y Chikungunya son actualmente las tres arbovirosis con mayor impacto en la población humana. Este hecho no es casual, pues son de las pocas arbovirosis en que el humano es un huésped amplificador eficaz, es decir, capaz de infectar a vectores en su entorno y generar brotes urbanos. Otras arbovirosis, como West Nile o Toscana¹², se mantienen en la naturaleza en sus reservorios naturales y cuando infectan al ser humano no producen viremias suficientes como para dispersar la infección.

Nadie podría asegurar cuántos virus capaces de infectar al humano nos quedan aún por descubrir, ni cuántos po-

Correspondencia: Dr. A. Tenorio.
Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.
Ctra. de Majadahonda-Pozuelo Km. 2,0.
28220 Majadahonda. Madrid. España.
Correo electrónico: atenorio@isciii.es

Manuscrito recibido el 9-7-2007; aceptado el 10-7-2007.

dremos detectar en los próximos años gracias a las nuevas técnicas de investigación que están apareciendo¹³. Un breve repaso histórico nos permite comprobar la importancia de los hallazgos, que sólo han sido posibles gracias a las nuevas herramientas de la biología molecular. El comienzo de esta nueva etapa lo marcaron los descubrimientos del parvovirus B19 mediante un simple proceso de clonaje y posterior hibridación¹⁴ y del virus de la hepatitis C, tras la obtención de una biblioteca de ácidos nucleicos clonados a partir del suero de un paciente sospechoso y de su expresión e inmunoensayo¹⁵.

Con la llegada de la reacción en cadena de la polimerasa, se empezaron a utilizar iniciadores de reacción diseñados en regiones genómicas conservadas entre las diferentes especies de un determinado género, lo que permitía la descripción de nuevos virus en muestras clínicas. Los ejemplos son abundantes, tanto entre los virus con genoma ADN, como con genoma ARN¹⁶. El virus de Norwalk¹⁷ se describió utilizando una metodología de amplificación independiente de secuencias genómicas concretas (*sequence-independent single primer amplification*). Poco después se describía el virus asociado al sarcoma de Kaposi, el herpesvirus humano 8, utilizando RDA (*representational difference analysis*), uno de los métodos basados en amplificación genómica sustractiva¹⁸. Quizás el último ejemplo es el del coronavirus del SARS¹⁹, que se identificó en un tiempo récord en diferentes laboratorios utilizando distintas metodologías. Junto a éstos, no pueden olvidarse las expectativas insatisfechas que generaron algunos otros descubrimientos, como el de los virus TT, los de las hepatitis GB tipo A, B y C o el herpesvirus humano 7²⁰.

En los próximos años se generarán nuevos hallazgos cuando se apliquen las nuevas tecnologías para la identificación de *nuevos virus* implicados como agentes etiológicos en síndromes sin etiología conocida, pero probablemente vírica. Debemos mantenernos alerta. Hay muchos virus que no suponen problema alguno para la salud humana; son, de hecho, los virus mejor adaptados a su huésped. Otros, como el propio virus West Nile o el Enterovirus 75, pueden descubrirse como hallazgos casuales y sólo tiempo después asociarse a patologías de mayor o menor gravedad.

Esto nos lleva a una última reflexión: el papel de los postulados de Koch en la actual era de la genómica y la proteómica. Ni la propuesta de Koch ni la adaptación propuesta por Rivers en 1937 son fácilmente aplicables a la situación actual de la virología. Quizás el único ejemplo en el que se han podido aplicar recientemente ha sido el del coronavirus del SARS, pero ello gracias a que pudo encontrarse un modelo animal en macacos en los cuales el virus causaba patología similar a la que se ocasionaba en humanos²¹. Se puede argumentar fácilmente la necesidad de generar una nueva adaptación de los postulados de Koch y Rivers, sobre todo en la actual etapa de la genómica, en la que con frecuencia hablamos de virus que no podemos cultivar y para los cuales no existen modelos animales ade-

cuados. Mientras se realiza esta nueva formulación debemos ser muy cautos al interpretar la detección de nuevos genomas virales en muestras clínicas y considerar que la asociación de *nuevos virus* a determinadas patologías sólo es creíble si se apoya en estudios cuidadosamente diseñados.

Bibliografía

1. Bernabeu-Wittel M, Pérez-Ruiz-Pipaón M, del Toro MD, Aznar J, Muniaín MA, de Ory F, Domingo C, Pachón J. West Nile virus past infections in the general population of southern Spain. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2007; 25(9):553-7.
2. Reina-González G, Pérez-Ruiz M, Avellón A, Trallero G, Otero A, De la Rosa-Fraile M, Jiménez-Valera M, Navarro-Marí JM. Enterovirus 75, un nuevo virus patógeno en nuestro medio. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2007; 25(9):558-61.
3. Abdullah AS, Tomlinson B, Cockram CS, Thomas GN. Lessons from the severe acute respiratory syndrome outbreak in Hong Kong. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:1042-5.
4. Macher AM, Wolfe MS. Historical Lassa fever reports and 30-year clinical update. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:835-7.
5. Charatan F. US doctors investigate more than 50 possible cases of monkeypox. *BMJ*. 2003;326(7403):1350.
6. Morales MA, Barrandeguy M, Fabbri C, García JB, Vissani A, Trono K, et al. West Nile virus isolation from equines in Argentina, 2006. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1559-61.
7. Aranda C, Eritja R, Roiz D. First record and establishment of the mosquito *Aedes albopictus* in Spain. *Med Vet Entomol*. 2006;20:150-2.
8. López-Vélez R, Molina Moreno R. Cambio climático en España y riesgo de enfermedades infecciosas y parasitarias transmitidas por artrópodos y roedores. *Rev Esp Salud Pública*. 2005;79:177-90.
9. Rigau-Pérez JG. The early use of break-bone fever (Quenrantahuesos, 1771) and dengue (1801) in Spanish. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;59:272-4.
10. Angolotti E. La fiebre amarilla. Historia y situación. actual. La fiebre amarilla en la Barcelona de 1821. *Rev Sanid Hig Pública*. 1980;54:89-102.
11. Waddell D. Yellow fever in Europe in the early 19th century – Cádiz 1819. *Rep Proc Scott Soc Hist Med*. 1990-1992:20-34.
12. Sanbonmatsu-Gámez S, Pérez-Ruiz M, Collao X, Sánchez-Seco MP, Morillas-Márquez F, De la Rosa-Fraile M, et al. Toscana virus in Spain. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:1701-7.
13. Ambrose HE, Clewley JP. Virus discovery by sequence-independent genome amplification. *Rev Med Virol*. 2006;16:365-83.
14. Cotmore SF, Tattersall P. Characterisation and molecular cloning of a human parvovirus genome. *Science*. 1984;226:1161-5.
15. Choo Q-L, Kuo G, Weiner A, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244:359-62.
16. Sánchez-Seco MP, Rosario D, Domingo C, Hernández L, Valdés K, Guzmán MG, et al. Generic RT-nested-PCR for detection of flaviviruses using degenerated primers and internal control followed by sequencing for specific identification. *J Virol Methods*. 2005;126:101-9.
17. Matsui SM, Kim JP, Greenberg HB, Su W, Sun Q, Johnson PC, et al. The isolation and characterization of a Norwalk virus-specific cDNA. *J Clin Invest*. 1991;87:1456-61.
18. Chang Y, Ceserman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS associated Kaposi's sarcoma. *Science*. 1994;266:1865-9.
19. Drosten C, Gunther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348:1967-76.
20. Quirós-Roldán E, Torti C, Carosi G. Los nuevos virus de la hepatitis no-A no-E y su efecto patógeno. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:552-4.
21. Fouchier RA, Kuiken T, Schutten M, Van Amerongen G, Van Doornum GJ, Van den Hoogen BG, et al. Aetiology: Koch's postulates fulfilled for SARS virus. *Nature*. 2003;423(6937):240.