

VIRUS Y EVOLUCIÓN. MÁS ALLÁ DE LA ENFERMEDAD

ESTEBAN DOMINGO SOLANS

Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa” (CSIC-UAM), Cantoblanco, 28049 Madrid, España
Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales
e-mail: edomingo@cbm.csic.es

RESUMEN

Los virus tienen material genético propio y se multiplican exclusivamente en el interior de las células a las que infectan. Aunque asociamos los virus a enfermedad, en este artículo se presentan argumentos en favor de que el papel ancestral de los virus fue promover transferencias laterales de genes. La enfermedad vírica sería un efecto secundario de las interacciones virus-célula que fueron seleccionados positivamente en la biosfera primitiva. Se destaca el desafío que los virus representan en el mundo actual debido a su capacidad de adaptación a ambientes cambiantes y a una conjunción de factores sociales y medioambientales que favorecen su persistencia.

VIRUS COMO AGENTES DE INTERCAMBIO DE GENES

Los virus son parásitos moleculares dependientes de la célula para su multiplicación. Muestran una gran diversidad estructural y funcional e infectan a todos los grupos de organismos unicelulares y multicelulares descritos en nuestra biosfera. Están compuestos por una o varias moléculas de ácido nucleico (el material genético) rodeadas de proteína y a veces, además, de lípidos y azúcares. Los virus muestran dos de las propiedades típicas que asociamos al concepto de vida: replicación y evolución. En cambio, carecen de metabolismo propio y de compartimentación, otras dos características que asociamos a la vida. La Figura 1 compara el tamaño de virus y células, muestra esque-

máticamente la topología de genomas víricos (DNA o RNA, cadena sencilla o doble, lineales o circulares, uno o varios fragmentos), un cuadro con una clasificación basada en los tipos de ácido nucleico que intervienen en el ciclo replicativo, y un ejemplo de virus esférico, rotavirus, un agente importante de diarreas infantiles. La estructura que se muestra ha sido reconstruida a partir del procesamiento de imágenes bidimensionales obtenidas por criomicroscopía electrónica.

Hay varias teorías sobre el origen de los virus que se dividen en dos grandes grupos: aquellas que proponen un origen que se remonta a un mundo RNA primitivo de hace unos cuatro mil millones de años, antes de la existencia de células, y aquellas que proponen un origen posterior, cuando el mundo celular ya estaba establecido, hace unos dos mil millones de años. Una teoría que se ha reforzado en los últimos años debido a los avances en genómica general (capacidad de determinar la secuencia de nucleótidos del material genético de organismos celulares y virus) es que los virus participaron en la construcción del mundo celular como agentes activos en la transferencia lateral de genes. Según este punto de vista, los virus habrían sido una de las clases de elementos genéticos llamados “móviles” que contribuyeron a la construcción de conjuntos genéticos amplios, es decir con mayor cantidad de información por unidad hereditaria que los propios virus. Estos aglomerados genéticos habrían dado lugar a proto-células y a células progresivamente más diferenciadas, por la ventaja selectiva conferida por una distribución y complementación de funciones. Se postula que fragmentos discretos de ácidos nucleicos

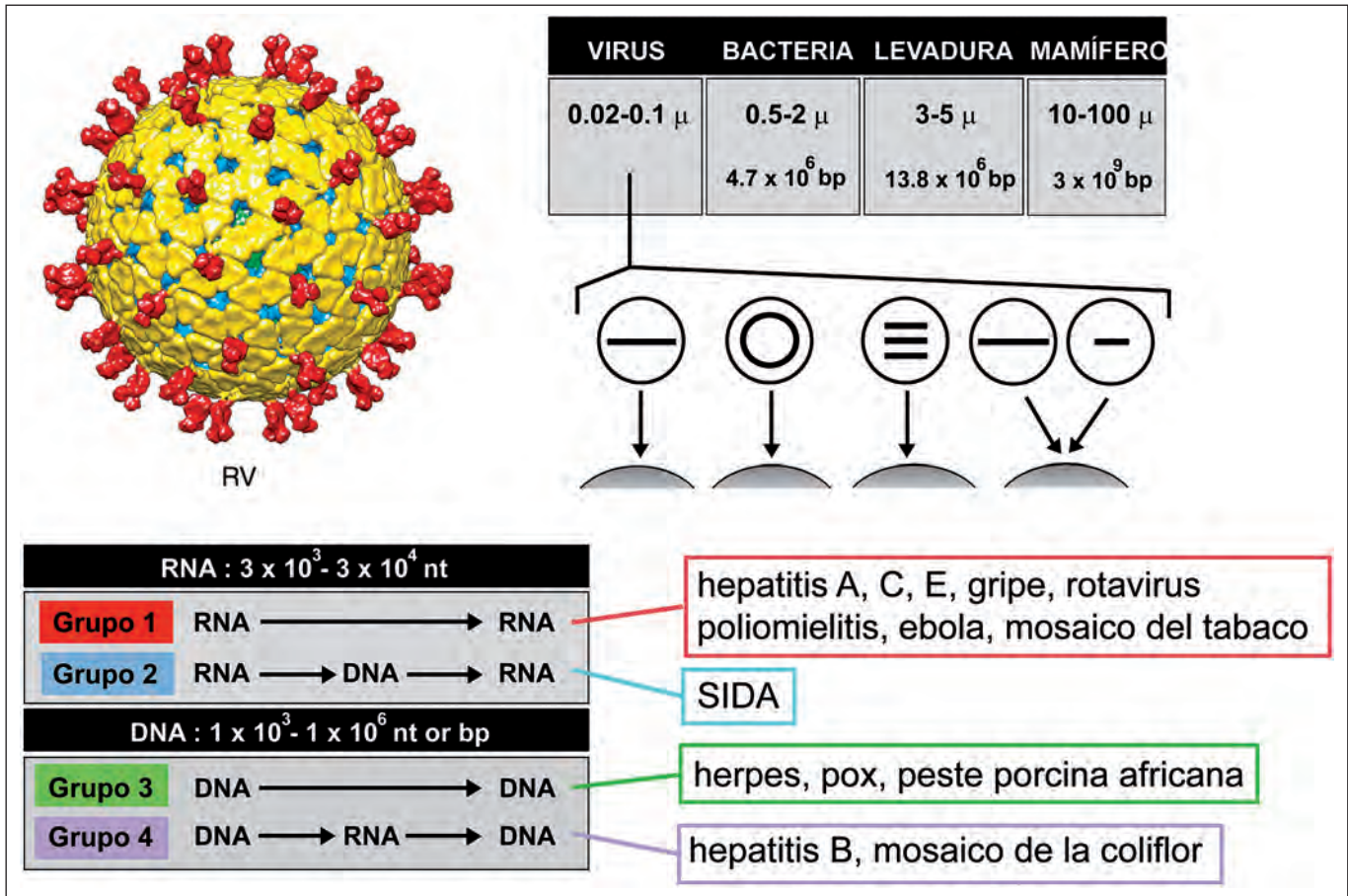


Figura 1. Algunas propiedades de los virus. La parte superior izquierda es una partícula de rotavirus humanos reconstruida a partir de imágenes de microscopía electrónica. A su derecha el cuadro indica diferencias de tamaño de virus y células (diámetro aproximado en micras) y longitud del DNA celular en pares de bases (bp). El número de nucleótidos del genoma de los virus varía en varios órdenes de magnitud y su topología se indica esquemáticamente en el interior de los cinco círculos con flechas que representan la infección de una célula. En la parte inferior se representan cuatro grupos de virus con ejemplos de virus patógenos, según el tipo de ácido nucleico que participa en su replicación. Figura modificada de Domingo (2016), con permiso de Academic Press, Elsevier, Amsterdam.

fueron transportados mediante vesículas lipídicas desde unos agregados genómicos a otros. Las vesículas transportadoras de material genético pudieron evolucionar hasta formar partículas parecidas a los virus que conocemos actualmente.

Aunque parece difícil poder llegar a producir evidencia experimental directa de este modelo del origen de los virus, sí que disponemos de pruebas que sugieren una penetración de los virus en el mundo de la célula desde épocas ancestrales. Una de las pruebas es la existencia de los virus llamados “endógenos” en varios organismos diferenciados, incluidos animales y el hombre. Virus endógenos son aquellos cuyo genoma forma parte del material genético del hospedador y han

perdido su capacidad de multiplicación como agentes autónomos. De hecho, aunque resulte sorprendente, el 8% del genoma humano está compuesto de elementos relacionados con retrovirus, un tipo de virus con RNA pero con la capacidad de copiar el RNA en DNA (en un proceso llamado retrotranscripción) y de insertar ese DNA en DNA de la célula. El virus causante del SIDA, denominado virus de la inmunodeficiencia humana, es un ejemplo de retrovirus patógeno. Al parecer retrovirus que quizás también fueron patógenos para los seres que existieron en tiempos remotos, evolucionaron para convertirse en inquilinos pacientes del genoma de sus hospedadores. La presencia de retrovirus endógenos no parece ser un mero accidente carente de consecuencias biológicas ya que recientemente han sido implicados en

procesos tan fundamentales como el de ser marcadores de pluripotencia en células madre, para citar una función de gran actualidad en el campo de la inmunología médica. Es decir, la presencia de virus endógenos no parece ser un mero ruido neutral, herencia de intercambios ancestrales. Al menos algunas de las inserciones de virus en células pudieron en algún momento ser sometidas a selección positiva, es decir que mostraron alguna ventaja funcional frente al material genético equivalente carente de las inserciones víricas. También se han detectado virus de otras familias en DNA celular. Como ejemplos, el DNA de algunos insectos contiene secuencias típicas de flavivirus; varias aves y vertebrados terrestres incluyen secuencias relacionadas con las del genoma del virus de la hepatitis B.

Se han descrito varios mecanismos de integración de material genético de virus DNA en el DNA celular o de captura de genes celulares por virus. Algunos se remontan a los orígenes de la genética bacteriana en el siglo pasado como son la integración de DNA de virus lisogénicos, denominados también virus atemperados por su incapacidad de matar las células a las que infectan. También hay diversos mecanismos de captura de genes celulares por virus, como se da en el proceso de transducción mediado por algunos virus bacterianos, denominados bacteriófagos. A medida que se penetra más en la descripción molecular de genomas complejos, más evidencia se obtiene de intercambios de fragmentos de material genético tanto entre células

como entre virus y células. La existencia de múltiples mecanismos moleculares de integración (véase el esquema del proceso en la Figura 2), refuerza el concepto de un origen remoto de intercambios genéticos entre virus y células que han persistido hasta el momento presente.

VIRUS Y ENFERMEDAD

Los virus están inevitablemente asociados a enfermedades por ser una realidad cotidiana innegable. En cambio, su hipotético aunque probable papel en los procesos de intercambio de genes que acabamos de delinear es poco divulgado, a pesar de ser probablemente fundamentales en la construcción de nuestra biosfera. El enfoque sobre la enfermedad es perfectamente justificable ya que la Virología como rama científica nació hacia finales del siglo XIX en gran medida para dar respuesta a las graves enfermedades asociadas a virus. Algunas de las enfermedades se mencionan en la Figura 1; otras muchas han sido históricamente importantes y dos han sido erradicadas por la acción del hombre (la viruela en 1980 y la peste de los rumiantes en 2011, fundamentalmente gracias a la vacunación), mientras nuevas enfermedades víricas que afectan al hombre surgen o re-emergen a razón de aproximadamente una por año. Entre ellas cabe recordar el SIDA, el Ebola y más recientemente la enfermedad asociada al virus del Zika que está en expansión mientras escribo este artículo. Estamos inmersos en graves pandemias (epidemias a nivel mundial), en algunos casos desde hace varias décadas, como lo demuestra la persistencia del SIDA y varias formas de hepatitis, (particularmente las denominadas hepatitis B y C) entre la población mundial a pesar de ingentes inversiones económicas para su control.

No todos los virus que se han descrito son patógenos. Algunos de ellos establecen relaciones simbióticas con sus hospedadores, con evidencia de beneficios mutuos. ¿Cómo armonizar un papel positivo y constructivo de los virus en nuestra biosfera con ser agentes de enfermedad? Una posible interpretación es que la enfermedad es una consecuencia indirecta de las interacciones virus-célula que fueron la razón por la que la persistencia de los virus fue seleccionada positivamente. Es difícil imaginar una actividad de transferencia de material genético mediada por virus sin

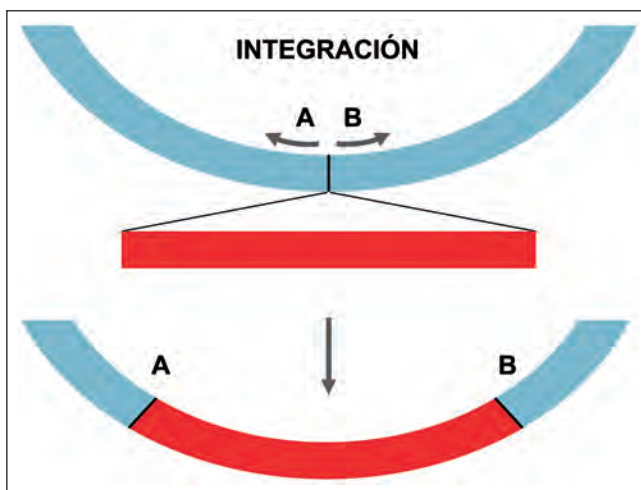


Figura 2. Esquema de integración de material genético. El fragmento en rojo se inserta en el genoma azul, abarcando las posiciones A, B.

una interacción entre virus y célula y la posibilidad de alteraciones celulares conducentes a enfermedad. Los virus causarían enfermedad como una consecuencia inevitable de su interacción con el mundo celular, al igual que el cáncer se ha considerado un lastre de los sofisticados mecanismos necesarios para el control del ritmo de la división celular. Los organismos diferenciados acentuarían el potencial patogénico de los virus ya que los múltiples tipos celulares que constituyen un organismo (células distintas organizadas en tejidos y órganos) ofrecen distintos ambientes en los que los productos de expresión de los virus pueden ejercer su acción. De hecho los efectos de los virus sobre células abarcan desde efectos inaparentes, a modificaciones de funciones accesorias (no esenciales) de las células, a profundas alteraciones patológicas, entre las que se incluye la muerte celular. La patología puede manifestarse en órganos tan distintos como el corazón, hígado, cerebro o sistema inmune.

ALGUNAS CLAVES DE LOS DESAFÍOS DE LA VIROLOGÍA ACTUAL

Resulta muy notable que hace menos de un siglo muchas autoridades científicas vaticinaron el final de las enfermedades infecciosas como causa de mortalidad. Uno de los casos más notables fue el de nuestro ilustre médico D. Gregorio Marañón quien en 1932 señaló que el cáncer en el año 2000 sería ya una enfermedad histórica como lo eran en 1932 el cólera y la peste. “Habrán desaparecido, casi en absoluto, las infecciones como causa de mortalidad”, sentenció. Otros muchos expertos expresaron su convencimiento que las enfermedades infecciosas serían prácticamente irrelevantes debido a la disponibilidad de antibióticos y agentes antivíricos. Así se recogió en libros de texto de la época.

Frente a estas predicciones, la realidad es que las enfermedades víricas y bacterianas siguen siendo una importante causa de mortalidad a nivel mundial, aunque principalmente en zonas del mundo poco desarrolladas, notablemente en Africa y Asia. Centrándonos en el caso de virus, cada año emerge una nueva enfermedad humana en nuestro planeta, debido a una combinación de factores ambientales, sociológicos y tecnológicos en conjunción con la capacidad que tienen los virus de variar genéticamente y adaptarse a nuevos ambientes.

Los virus constituyen un mundo altamente dinámico, a veces denominado la “virofera”, en interacción con un mundo celular relativamente estático. Se estima que en nuestro planeta hay unas 10^{31} - 10^{32} partículas víricas que participan en de 10^{23} infecciones por segundo, mayoritariamente en los océanos que albergan en torno al 70% de los seres vivos de nuestro planeta. El número total de virus sobrepasa en un orden de magnitud al de células.

Actualmente, se están ensayando nuevos métodos para combatir virus, que han sido desarrollados, en parte, gracias a una mayor penetración en la naturaleza de su dinámica poblacional, como conexión entre virología experimental y conceptos básicos surgidos del campo de la biofísica. Uno de estos conceptos es la mutagénesis letal de virus, consistente en producir la extinción de virus por exceso de mutaciones mediante administración de drogas no tóxicas para las células hospedadoras. Este campo de investigación se basa en la aplicación a la replicación de virus del concepto de umbral de error, surgido como corolario de la teoría de cuasiespecies desarrollado por M. Eigen y P. Schuster en la década de los años 1970. Esta teoría fue concebida para explicar la auto-organización y adaptabilidad de los replicones primitivos que se postula originaron la vida sobre la tierra. Poco se podía sospechar entonces que la teoría de cuasiespecies acabaría influyendo en virología y en las estrategias para combatir virus. Actualmente sabemos que los virus con RNA como material genético o que utilizan RNA como intermedio replicativo (es decir, que pertenecen a los grupos 1, 2 o 4 de la Figura 1) se comportan tal como se propone en la teoría de cuasiespecies. Los virólogos denominamos cuasiespecies víricas a conjuntos de genomas víricos distintos pero estrechamente relacionados entre sí que se hallan sometidos a un proceso continuo de variación, competición y selección y que pueden comportarse como una unidad de selección. Esta última parte de la definición implica que la selección afecta a menudo a conjuntos de genomas relacionados entre sí en vez de a un tipo definido de genoma. Ello está apoyado por varios experimentos y refuerza a la teoría de cuasiespecies como marco adecuado para entender los virus, frente a la teoría clásica de equilibrio mutación-selección que no contempla un efecto de interacciones entre mutantes.

El desarrollo de nuevas estrategias antivirales resulta cada vez más una necesidad, dada la repetida



Figura 3. El control de las enfermedades infecciosas requiere abordar acciones tanto científicas como políticas. Parte de los requerimientos se comentan en el texto y con mayor profundidad en Smolinski et al. (2003).

constatación de una insatisfacción de los métodos actualmente disponibles. Expresado de forma sucinta en tres apartados: (i) para muchas enfermedades no hay una vacuna efectiva a pesar de enormes inversiones públicas y privadas; (ii) para la gran mayoría de drogas antivirales se seleccionan mutantes resistentes cuya multiplicación conlleva el fracaso del tratamiento; (iii) la experiencia acumulada hasta ahora sugiere que no vamos a poder controlar eficazmente la mayoría de enfermedades víricas a las que nos enfrentamos y que inevitablemente van a surgir nuevas enfermedades que afectan al hombre o a los animales o a las plantas. ¿Por qué? Hay dos grupos de influencias clave. Una es el de la propia dinámica adaptativa de los virus basada en múltiples mecanismos de variación genética con la producción de mutantes sometidos a los principios

darwinianos de competición y selección de formas más aptas, tal como indica la definición de cuasiespecies víricas escrita en el párrafo anterior. La variación de los virus en busca de nichos accesibles es incesante. La segunda influencia surge de un conjunto de factores sociológicos, políticos y medioambientales como son cambios demográficos, aglomeraciones urbanas, facilidad de transporte de personas y objetos, desplazamientos por pobreza y guerras, desnutrición, cambio climático, entre otros. Todo ello permite la transmisión exitosa de los virus a través de vectores y contactos cada vez más frecuentes en la población humana. Ello se ha resumido en la Figura 3, a sabiendas que tratar este asunto requerirá un nuevo artículo. Quizás como recopilación para subrayar el carácter interdisciplinar del problema que nos ocupa, cabe decir que la persistencia

y emergencia de virus en la naturaleza es un ejemplo de complejidad biológica, entendiendo complejidad en un sentido amplio y laxo: el comportamiento de los virus es el resultado impredecible de un conjunto de factores. Aunque los pudiéramos enumerar y cuantificar todos (que no podemos), el resultado no se podría anticipar por la suma de factores. Es decir, sabemos que inevitablemente van a emerger nuevas enfermedades víricas pero no sabemos dónde ni cuándo. La complejidad en virología afecta tanto a la emergencia de enfermedades como al comportamiento de virus a nivel poblacional, guiado por la dinámica de cuasiespecies en ambientes cambiantes. De hecho, sospecho que algunos conceptos de la ciencia de la complejidad, que hasta ahora han tenido un fundamento teórico, podrían abordarse experimentalmente mediante virus.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a las personas de nuestro laboratorio su trabajo, dedicación y participación en discusiones, en particular a Celia Perales, Ana Isabel de Ávila e Isabel Gallego. El trabajo de nuestro laboratorio ha sido apoyado por subvenciones del Ministerio de Eco-

nomía y Competitividad (ayudas BFU-2011-23604 y SAF2014-52400-R), Comunidad Autónoma de Madrid (ayuda S2013/ABI-2906, PLATESA), CIBER del Inst. de Salud Carlos III y por la Fundación Ramón Areces.

BIBLIOGRAFÍA

1. Domingo, E. (2016). *Virus as Populations* (Amsterdam: Academic Press, Elsevier).
2. Domingo, E., and Schuster, P. (2016). *Quasispecies: From Theory to Experimental Systems*. *Curr Top Microbiol Immunol*, vol. 392.
3. Domingo, E., Sheldon, J., and Perales, C. (2012). Viral quasispecies evolution. *Microbiol Mol Biol Rev* 76, 159-216.
4. Eigen, M., and Schuster, P. (1979). *The hypercycle. A principle of natural self-organization* (Berlin: Springer).
5. Morse, S.S. (1993). *Emerging viruses* (Oxford: Oxford University Press).
6. Singh, S.K., ed. (2014). *Viral infections and global change* (Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons/ Wiley Blackwell Press).
7. Smolinski, M.S., Hamburg, M.A., and Lederberg, J., eds. (2003). *Microbial Threats to Health. Emergence, Detection and Response* (Washington DC: The National Academies Press).