

78

LOS VÍRUS

CAPÍTULO

Los virus constituyen una forma de existencia de la materia viva y son los agentes infecciosos más pequeños que se conocen en la actualidad (de 20 a 300 nm de diámetro); contienen como genoma una clase única de ácido nucleico (ADN ó ARN). Se plantea que una partícula viral es una estructura que tiene la capacidad de transferir el ácido nucleico de una célula a otra y es considerada como un organelo extracelular.

Los virus son parásitos intracelulares obligados a nivel genético, por lo que necesitan de la maquinaria biosintética de la célula huésped para poder sintetizar sus macromoléculas específicas, requeridas para la producción de la progenie viral.

En este capítulo trataremos los aspectos generales de la composición de estos organismos y estudiaremos los mecanismos de infección y replicación de varios tipos de virus, así como la participación de algunos de ellos en la transformación maligna de determinadas células.

Definiciones en virología

Existen algunos conceptos importantes que deben tenerse en cuenta para poder hablar en términos virológicos; a continuación mencionamos los más frecuentes:

Cápside. Constituye la cubierta proteínica que envuelve al ácido nucleico del genoma. Las cápsides vacías pueden ser subproductos del ciclo de replicación de los virus, con simetría icosaédrica.

Nucleocápside. No es más que la cápside con el ácido nucleico encapsulado.

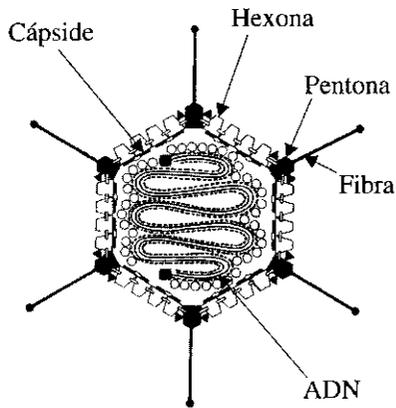
Unidades estructurales. Constituyen los bloques proteínicos básicos de la envoltura. Suelen ser una acumulación de más de un polipéptido no idéntico.

Capsómeros. Son las unidades morfológicas que se observan al microscopio electrónico sobre la superficie de las partículas virales icosaédricas.

Envoltura. Membrana que contiene lípidos y circunda a determinadas partículas virales. Se adquiere durante la maduración del virus, por un proceso de gemación a través de una membrana celular. En la superficie de la envoltura quedan expuestas las glicoproteínas codificadas por el virus.

Virión. Es la partícula viral completa infectante, que en el caso de los virus desnudos (Adenovirus, Picornavirus, Papovavirus) puede ser idéntica a la nucleocápside. Esta estructura, el virión, sirve para transmitir el ácido nucleico viral de una célula a otra.

Virus defectuoso. No es más que una partícula viral, que está funcionalmente deficiente en algunos aspectos de la replicación. El virus defectuoso puede interferir en la replicación de un virus normal.



Fuente: Fields BN et al.: *Virology* (Volume 1). 3rd edition. Lippincott-Raven Publishers, 1996.

Fig. 78.1. Diagrama de la partícula de Adenovirus, donde se muestran los diferentes componentes de la estructura viral: ADN y cápside; formando parte de esta última se encuentran las hexonas (trímeros de polipéptidos) y las pentonas (constituidas por una base pentamérica y una fibra trimérica). Tanto las hexonas como las pentonas participan en la unión del virus a la célula huésped.

En la figura 78.1 se muestran algunos de los componentes estructurales de un virus maduro (Adenovirus).

Clasificación de los virus

Se han descrito diferentes propiedades que constituyen las bases para la clasificación de los virus. La cantidad de información existente para cada categoría no es uniforme en todos los virus. Las principales propiedades descritas, en orden de importancia, son:

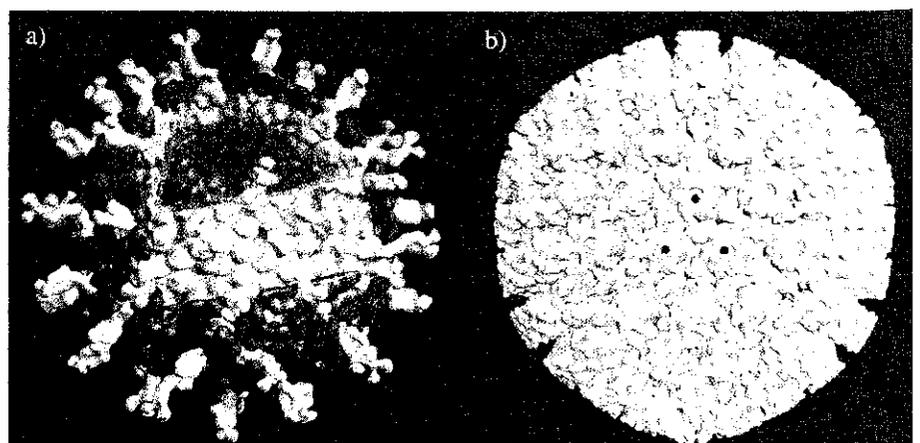
1. Tipo de ácido nucleico (ADN ó ARN); cadena única o doble; estrategia de replicación.
2. Tamaño y morfología, incluyendo el tipo de simetría, el número de capsómeros y la presencia o ausencia de envoltura.
3. Susceptibilidad a agentes químicos y físicos, en especial al éter.
4. Presencia de enzimas específicas, en especial ARN y ADN polimerasas, que intervienen en la replicación del genoma, y la neuramidinasa necesaria para la liberación de algunas partículas virales (como es el caso del virus de la Influenza).
5. Propiedades inmunológicas.
6. Métodos naturales de trasmisión.
7. Huésped, tropismo y tejidos celulares.
8. Anatomopatología, incluyendo la formación de cuerpos de inclusión.
9. Sintomatología (enfermedades generalizadas o localizadas en diferentes órganos como: SNC, aparatos respiratorios y digestivo, enfermedades de transmisión sexual y otras).

Tipos de simetría de las partículas virales

Los adelantos en las técnicas de difracción con rayos X, así como en la microscopía electrónica, han hecho posible la resolución de diferencias sutiles en la morfología básica de los virus. El estudio de la morfología viral al microscopio electrónico se realiza mediante la tinción negativa.

La arquitectura viral puede agruparse en 3 tipos, sobre la base de la conformación de las subunidades morfológicas:

1. Simetría cúbica: Adenovirus, Rotavirus, Herpesvirus (Figs.78.2a y 78.2b).
2. Simetría helicoidal: Ortomixovirus, virus del mosaico del tabaco (Fig. 78.3).
3. Simetría compleja (Poxvirus).



Fuente: Fields BN et al.: *Virology* (Volume 1). 3rd edition. Lippincott-Raven Publishers, 1996.

Fig. 78.2. Reconstrucción tridimensional de partículas virales con simetría icosaédrica a partir de micrografía electrónica: a) Rotavirus, virus de ARN, desnudo; b) Herpesvirus, virus de ADN, envuelto.

Composición química de los virus

Proteínas virales

Las proteínas estructurales de los virus desempeñan varias funciones importantes, entre ellas facilitar la transferencia del ácido nucleico viral de una célula huésped a otra; sirven, al mismo tiempo, para proteger al genoma viral contra la inactivación por las nucleasas; participan en la adhesión de la partícula viral a una célula sensible y proporcionan la simetría estructural de dicha partícula.

Las proteínas, además, determinan las características antigénicas del virus. La reacción inmunitaria de protección del huésped se dirige contra los determinantes antigénicos de las proteínas o las glicoproteínas que se encuentran expuestas sobre la superficie de la partícula viral. Algunas proteínas de superficie también manifiestan actividades específicas, por ejemplo, la hemaglutinina del virus de la Influenza, que aglutina los eritrocitos.

Existen otros virus que poseen enzimas dentro de los viriones. Las enzimas se encuentran en cantidades muy pequeñas y, probablemente, carecen de importancia para la estructura de las partículas virales; sin embargo, son indispensables para iniciar el ciclo de replicación viral cuando el virión entra en la célula huésped, por ejemplo: la ARN polimerasa que poseen los virus con genoma de ARN de sentido negativo (Ortomixovirus, Rabdovirus), la cual se requiere para copiar los primeros ARNm; y la transcriptasa inversa, enzima de los retrovirus que elabora una copia de ADN a partir del ARN viral, y constituye una etapa esencial en su replicación y en la transformación de la célula huésped.

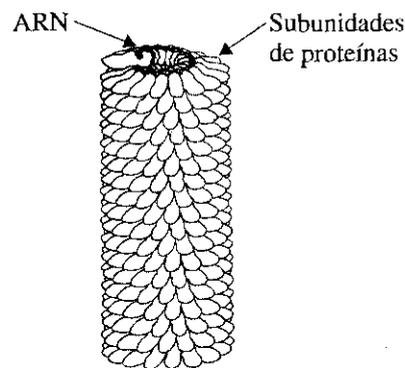
Ácido nucleico viral

Los virus contienen una sola clase de ácido nucleico, ya sea ADN ó ARN, que codifica la información genética necesaria para la replicación de éste.

El genoma puede ser de una sola cadena o de doble cadena, circular o lineal, segmentado o no. Las características principales para la clasificación de los virus en familias se presentan en los cuadros 78.1 y 78.2.

Cuadro 78.1. Familias de virus ARN que contienen los virus animales y humanos

Familia viral	Características
<i>Picornaviridae</i> (Enterovirus), <i>Caliciviridae</i> , <i>Astroviridae</i>	ARN de simple cadena, positivo, no segmentado, desnudo
<i>Togaviridae</i> , <i>Flaviviridae</i> (virus del dengue)	ARN de simple cadena, positivo, no segmentado, envuelto
<i>Coronaviridae</i> (Coronavirus), <i>Arteriviridae</i>	ARN de simple cadena, positivo, no segmentado, envuelto. Transcripción anidada
Orden Mononegavirales: <i>Paramyxoviridae</i> , <i>Rabdoviridae</i> , <i>Filoviridae</i> (virus Ebola)	ARN de simple cadena, negativo, no segmentado, envuelto
<i>Ortomyxoviridae</i> (virus de la Influenza), <i>Bunyaviridae</i> , <i>Arenaviridae</i>	ARN de simple cadena, negativo, segmentado, envuelto
<i>Reoviridae</i> (Rotavirus), <i>Birnaviridae</i>	ARN de doble cadena, positivo, segmentado, desnudo
<i>Retroviridae</i> (VIH)	ARN de simple cadena, positivo, un paso de retrotranscripción a ADN en su replicación



Fuente: Fields BN et al.: *Virology* (Volume 1), 3rd edition. Lippincott-Raven Publishers, 1996.

Fig. 78.3. Diagrama del virus del mosaico del tabaco, el cual presenta una simetría helicoidal. Existen $16 \frac{1}{3}$ subunidades por vuelta de la hélice y 3 nucleótidos del ARN unidos a cada subunidad.

Cuadro 78.2. Familias de virus ADN que contienen los virus animales y humanos

Familia viral	Características
<i>Hepadnaviridae</i> (virus de la hepatitis B)	ADN de doble cadena-simple cadena, envuelto-desnudo. Paso de retrotranscripción en su replicación
<i>Circoviridae, Parvoviridae</i> (Parvovirus B19)	ADN de simple cadena, desnudo
<i>Papovaviridae</i> (virus de los papilomas), <i>Adenoviridae</i>	ADN de doble cadena, desnudo
<i>Herpesviridae</i> (virus del herpes simple), <i>Poxviridae, Iridoviridae</i>	ADN de doble cadena, envuelto

Existen, además, otros agentes que no están incluidos en ninguna de las familias virales conocidas y se denominan agentes subvirales; entre ellos se encuentran los virus satélites, los virioides y los agentes de las encefalitis espongiiformes (priones); estos últimos se tratarán más adelante.

Todas las familias principales de virus de ADN, citadas en el cuadro, tienen genomas que son moléculas con configuración lineal o circular.

Los ARN virales se encuentran en varias formas. El ARN puede ser una sola molécula lineal (Picornavirus). Para otros virus (Ortomixovirus), el genoma consiste en varios segmentos de ARN. Entre los virus de ARN existen los llamados virus de ARN de sentido positivo (Picornavirus y Togavirus), los cuales son infectantes. El ARN que se aísla de los virus de sentido negativo, como los Rabdovirus y Ortomixovirus, no es infeccioso (ver replicación).

La secuencia y composición de los nucleótidos de cada ácido nucleico viral son distintivas. Una de las propiedades para caracterizarlos es su contenido en guanina - citocina. Actualmente, uno de los métodos que más se emplean para analizar y comparar los genomas virales de ADN es el análisis con endonucleasas de restricción, que no son más que enzimas que segmentan el ADN en secuencias específicas de nucleótidos. Cada genoma producirá un patrón característico de fragmentos de ADN, después de la segmentación con una enzima particular. Las técnicas de hibridación molecular (ADN-ADN, ADN-ARN, ó ARN-ARN) permiten estudiar la transcripción del genoma viral dentro de la célula infectada, lo mismo que comparar la relación que guardan entre sí diferentes virus; esto último también se puede realizar mediante la técnica de secuenciación de ácidos nucleicos, la cual constituye una herramienta muy útil en la epidemiología molecular, pues nos permite conocer los cambios en la secuencia nucleotídica entre los diferentes aislamientos de un mismo virus.

Lípidos virales

Múltiples virus contienen envolturas de lípidos como parte de su estructura, por ejemplo, los Herpesvirus. El lípido se adquiere cuando la nucleocápside viral experimenta una gemación a través de la membrana celular durante la maduración. La gemación ocurre solamente en los sitios de la célula huésped, en los cuales se han insertado las proteínas virales específicas en la membrana de dicha célula.

La composición específica fosfolipídica de la cubierta de un virión se determina por el tipo particular de la membrana celular que participa en el proceso de gemación; por ejemplo, los Herpesvirus geman a través de la membrana nuclear de la célula huésped, y la composición de fosfolípidos de los virus purificados revelan los lípidos de la membrana nuclear.

Los virus que contienen lípidos (virus envueltos) son sensibles al tratamiento con éter y otros solventes orgánicos, por lo que la pérdida de los lípidos va a resultar en la pérdida de la infecciosidad viral.

Carbohidratos virales

Las cubiertas virales contienen glicoproteínas. En contraste con los lípidos de las membranas virales, que se derivan de la célula huésped, las glicoproteínas de la cubierta están codificadas por el virus.

Las glicoproteínas son las que fijan la partícula viral a una célula blanco (o diana) por la interacción con un receptor celular. Ellas son, además, antígenos virales importantes y pueden constituir el blanco de los anticuerpos neutralizantes, como es el caso de la hemaglutinina y la neuraminidasa del virus de la Influenza.

Multiplicación de los virus

Los efectos patogénicos de las enfermedades causadas por virus resultan de la interrelación de muchos factores:

1. Efectos tóxicos de los productos genéticos virales en el metabolismo de las células infectadas.
2. Reacciones del huésped a las células infectadas que expresan los genes virales.
3. Modificaciones de la expresión genética del huésped por interacciones estructurales o funcionales con el material genético.

Para que un virus se multiplique, tiene que infectar primeramente a una célula. El rango de hospedero define tanto el tipo de tejido celular, como la especie animal que el virus puede infectar y en la cual éste se puede multiplicar, por lo que el rango de hospedero de los diferentes virus varía considerablemente.

Susceptibilidad

Es la capacidad que tiene una célula o un animal de ser infectado, aunque la infección puede no ser suficiente para causar una enfermedad clínica demostrable.

La infección de una célula susceptible no asegura que ocurra la multiplicación viral y puede ser productiva, restrictiva, abortiva o latente.

La infección productiva tiene lugar en las células permisivas y se caracteriza por la producción de una progenie viral infecciosa. La infección abortiva puede ocurrir porque las células son susceptibles, pero no permisivas, o porque sean virus defectivos. Cuando la célula es permisiva, de manera transitoria, se denomina infección restrictiva, mientras que la latente es aquella donde hay persistencia del genoma viral, pero no de la partícula viral infecciosa en las células transitoriamente no permisivas, sin destrucción de la célula infectada.

Eventos principales de la multiplicación viral

Iniciación de la infección

ADHESIÓN

Constituye la unión específica de una proteína viral (antirreceptor) a un constituyente de la superficie celular (receptor). El ejemplo clásico de antirreceptor es la hemaglutinina del virus de la Influenza. Los virus complejos pueden tener más de una especie de molécula antirreceptora, distribuida en la superficie viral; y la molécula antirreceptora puede tener, a su vez, más de un dominio, y cada dominio puede reaccionar con diferentes receptores. Para la adhesión se requiere una elevada concentración de iones. Los receptores celulares están constituidos principalmente por glicoproteínas.

PENETRACIÓN

La penetración es un paso dependiente de energía. Ésta ocurre casi instantáneamente después de la adhesión e incluye 1 de 3 mecanismos:

1. Traslocación del virus completo a través de la membrana plasmática.
2. Endocitosis, con formación de vesículas citoplasmáticas.
3. Fusión de la envoltura viral con la membrana celular.

DESCUBRIMIENTO

Es el término aplicado a los eventos que tienen lugar después de la penetración. En este proceso es donde ocurre la pérdida de la cubierta para los virus envueltos y la liberación de la nucleocápside en el citoplasma (por ejemplo, Picornavirus, Ortomixovirus, Paramixovirus) o en el núcleo (Herpesvirus, Adenovirus).

Multiplicación viral

Los principales eventos que deben ocurrir para que se lleve a cabo la multiplicación viral son:

1. Codificación y organización de los genes virales.
2. Expresión y replicación de los genomas virales.
3. Ensamblaje y maduración de la progenie viral.

CODIFICACIÓN Y ORGANIZACIÓN DE LOS GENOMAS VIRALES

Los genes virales se codifican en genomas de ARN ó ADN. Estos genomas pueden ser de simple o de doble cadena. Además, ellos pueden ser monopartite (todos los genes del virus están contenidos en un solo cromosoma) o multipartite (los genes virales están distribuidos entre diferentes cromosomas que, juntos, constituyen el genoma viral).

Entre los virus de ARN, sólo los miembros de la familia Reovirus contienen genoma de doble cadena y son, además, multipartite, pues contienen de 10 a 12 segmentos. El resto de los virus es de simple cadena.

Entre los virus de ADN, con excepción de los Parvovirus, todos son de doble cadena y contienen genoma monopartite.

EXPRESIÓN Y REPLICACIÓN DE LOS GENOMAS VIRALES. ESTRATEGIAS DE REPLICACIÓN

VIRUS DE ARN

Virus de ARN positivo que codifican para un solo ARN genómico. Los virus de ARN positivos, por convención, son aquellos cuyos genomas sirven como ARNm (Fig. 78.4). Después de la entrada a la célula, sus ARN genómicos se unen a los ribosomas y sus dominios codificantes son traducidos en su integridad. El producto de la traducción es una poliproteína, la cual es escindida posteriormente. Estos ARN genómicos sirven como moldes para la síntesis de ARN de cadena negativa. La cadena de ARN negativa, a su vez, sirve de molde para otras cadenas positivas de ARN. La progenie de ARN positivo va a servir como ARNm que codifica para la síntesis de la poliproteína, para producir más cadenas de ARN negativo o para constituir partículas de progenie viral.

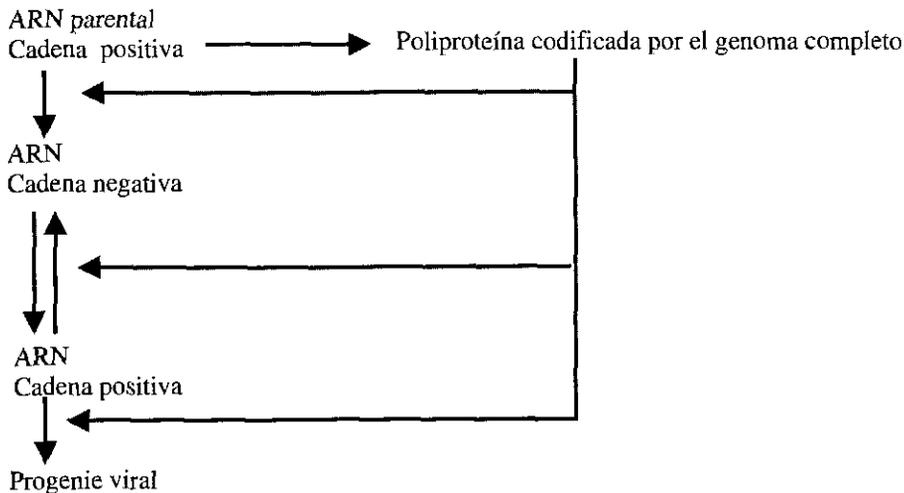


Fig. 78.4. Esquema de la replicación de los virus de ARN positivos.

Virus de ARN de cadena positiva para uno o más ARNs subgenómicos. Estos virus se diferencian de los anteriores en que sólo uno (el extremo 5') del ARN genómico está disponible para la traducción en el primer paso de la síntesis de proteínas.

El centro de la replicación de los virus ARN de cadena positiva es la capacidad del ARN genómico, de servir como ARNm después de la infección. Esto provoca que las enzimas responsables de la replicación del genoma sean sintetizadas después de la infección y no necesitan ser portadas por el virión, por lo que este ARN es infeccioso. Por otro lado, producto de que todos los genomas de ARN positivos son monopartitos, y por ello tienen todos sus genes contenidos en un solo cromosoma, los productos iniciales de la traducción son una sola poliproteína que posteriormente debe ser escindida, para constituir las proteínas del virión.

Retrovirus. Constituyen el tercer grupo de los virus de ARN de cadena simple. Característicamente, los genomas son monopartitos, pero diploides, y las 2 cadenas idénticas están unidas parcialmente por puentes de hidrógeno a otra macromolécula o pares de base, de un modo no conocido aún. La función del ARN genómico es servir como molde para la síntesis del ADN viral. El virión contiene, además del genoma, una ADN polimerasa dependiente del ARN, denominada transcriptasa inversa (Ti) y una mezcla de ARN de transferencia del huésped, de los cuales uno funciona como cebador.

En la figura 78.5 se muestran los procesos esenciales del ciclo reproductivo, que son los siguientes:

1. Unión del complejo ARNt- Ti al ARN genómico.
2. Síntesis de una copia de ADN complementaria al ARN.
3. Digestión del ARN genómico por nucleasas que atacan sólo al ARN en los híbridos ADN-ARN.
4. Síntesis de la cadena complementaria del ADN viral.

Este ADN de doble cadena es transportado al núcleo de la célula huésped donde se integra. La expresión de los genes virales puede no ocurrir inmediatamente. Todos los retrovirus contienen sitios cis-acti para los factores celulares de transactivación. Además, la expresión de los genes de los Retrovirus puede estar influida por citoquinas y por proteínas expresadas por otros virus.

Virus de ARN negativos no segmentados. Los virus con este tipo de ARN contienen un genoma con polaridad antimensajera y por lo tanto no son infecciosos. Producto de que sus genomas deben ser transcritos a ARNm, y la célula carece de las enzimas apropiadas, todos los ARN negativos portan dentro del virión una transcriptasa. La transcripción del genoma es el primer evento después de la entrada del virus a la célula. El proceso produce múltiples ARNm funcionales (Fig. 78.6).

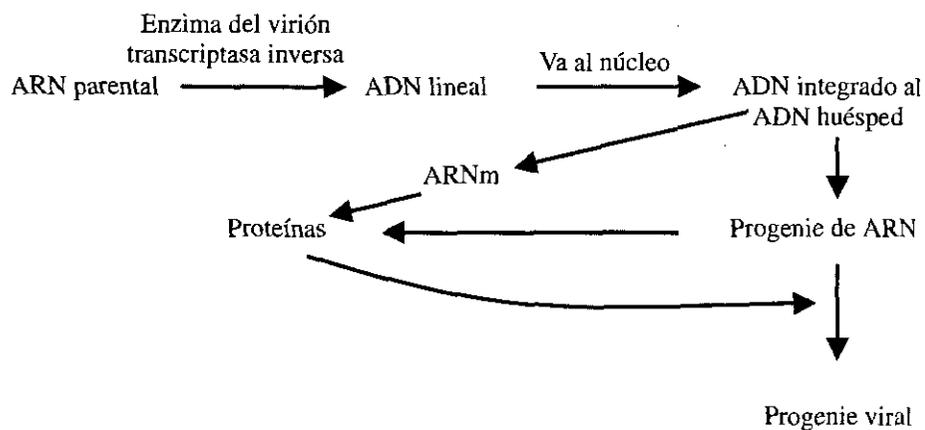


Fig. 78.5. Eventos en la replicación de los Retrovirus.

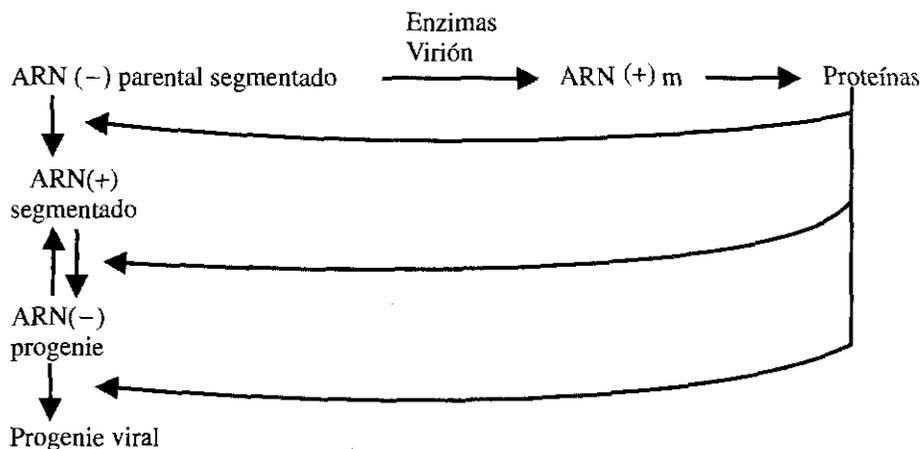


Fig. 78.6. Esquema de la replicación de los virus ARN negativos.

La replicación comienza bajo la dirección de las proteínas virales recién sintetizadas; una cadena positiva larga es sintetizada y sirve como molde para la síntesis de ARNs genómicos de cadena negativa. En estos virus el ARN funciona alternando, como molde para la transcripción y la replicación, por ejemplo: Paramixovirus, Filovirus, Rabdovirus. Existen, además, virus de ARN de cadena negativa segmentados, entre ellos Ortomixovirus y Arenavirus.

VIRUS DE ADN

En el cuadro 78.3 se muestran los tipos de virus de ADN y sus miembros.

Cuadro 78.3. Virus de ADN y sus miembros

Tipos de virus	Miembros
Virus de ADN de doble cadena que se replican en el núcleo	Papovavirus, Adenovirus, Herpesvirus
Virus de ADN de doble cadena que se replican en el citoplasma	Poxvirus
Virus de ADN de simple cadena	Parvovirus

La forma más común de replicación de los virus de ADN es la primera; por eso sólo describiremos ésta.

Los genomas de los Papovavirus, Adenovirus y Herpesvirus son transcritos y replicados en el núcleo, por ello utilizan las enzimas transcripcionales para la generación de ARNm. Los ADNs de los virus son infecciosos. El programa de transcripción consiste, al menos, en 2 ciclos de transcripción para los Papovavirus, y 3 para los Herpesvirus y Adenovirus.

Existen 2 sitios *cis-acti* dentro del dominio de los genes virales. Un sitio hace posible la unión de los factores celulares transcripcionales y la iniciación de la transcripción. El segundo sitio hace posible la interacción de esos genes con las proteínas regulatorias virales, las cuales regulan las transcripciones positiva y negativa. En el caso de algunos Herpesvirus, una proteína del virión, introducida en la célula durante la infección, puede transactivar el primer grupo de genes virales a ser expresados.

Los Papovavirus codifican una proteína que se une al origen de la síntesis del ADN viral, estimula el complejo de polimerasas celulares a replicar el ADN viral, y actúa como helicasa. Los Adenovirus codifican una ADN polimerasa, pero dependen de la célula huésped para todas las otras funciones involucradas en la síntesis de su ADN.

Los Herpesvirus codifican numerosas proteínas que tienen que ver con la vía de la síntesis de ADN. Éstas incluyen 7 proteínas que son necesarias y suficientes para la síntesis de ADN dependiente del origen viral (Fig. 78.7).

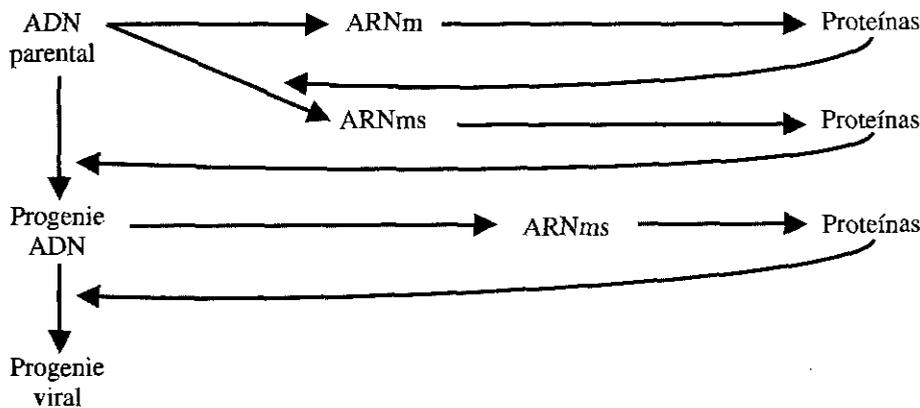


Fig. 78.7. Eventos en la replicación del Herpesvirus, un virus ADN.

ENSAMBLAJE, MADURACIÓN Y EGRESO DEL VIRUS DE LA CÉLULA INFECTADA

Los virus utilizan 3 estrategias fundamentales para su ensamblaje, maduración y salida de la célula infectada.

La primera, ejemplificada por los Picornavirus, Reovirus, Papovavirus y Adenovirus, entre otros, incluye el ensamblaje y maduración intracelular; éste puede realizarse en el núcleo (Adenovirus, Papovavirus) o en el citoplasma (Picornavirus, Reovirus) de la célula infectada.

Como regla, todos los virus desnudos que se ensamblan y adquieren su infectividad dentro de la célula, dependen en gran medida de la desintegración de la célula infectada para su liberación; en este paso participan las proteínas estructurales del virión.

La segunda estrategia es empleada por los virus envueltos, ejemplificados por todos los virus de ARN de cadena negativa, los Togavirus y los Retrovirus. Para este grupo, el último paso de ensamblaje viral se encuentra ligado al egreso de éstos de la célula infectada. Algunas de las proteínas virales se encuentran insertadas en la membrana plasmática de la célula huésped; las nucleocápsides virales se unen a zonas específicas de la membrana celular, donde se encuentran ancladas dichas proteínas; en este proceso el nuevo virión es transportado o "gema" al ambiente extracelular; en algunos casos ocurren clivajes o rearrreglos de algunas de las proteínas de superficie del virión durante este proceso, impartiendo al nuevo virión formado, la capacidad de infectar células. Estos tipos de virus pueden ser citolíticos o no.

La tercera estrategia es ejemplificada por los Herpesvirus, los cuales ensamblan sus nucleocápsides en el núcleo de la célula infectada. Contrario a otros virus envueltos, la adquisición de la envoltura viral y la maduración ocurren en la lámina interua de la membrana nuclear. Los Herpesvirus son citolíticos e invariablemente destruyen las células en las que ellos se multiplican. Como el resto de los virus envueltos, los Herpesvirus imparten a la célula infectada nuevas especificidades antigénicas, debido a la inserción de glicoproteínas virales en la superficie celular.

Interacción virus-célula

El estudio de la interacción virus-célula comenzó con el crecimiento de los virus en cultivos celulares, que constituyen una de las formas clásicas de detectar la replicación viral en las células mediante cambios en la estructura celular o efecto citopatogénico. Algunos de los más comunes son: redondeamiento celular y desprendimiento de la superficie a la que se encuentran adheridas las células, lisis celular, formación de sincitios y de cuerpos de inclusión.

La infección de una célula por virus puede llevar a alguna de las muchas posibles vías:

1. Puede ocurrir una infección no productiva, en la cual la replicación viral es bloqueada, y la célula huésped puede o no sobrevivir; después de una infección no productiva, el genoma viral puede perderse de la célula huésped. Alternativamente, la información genética viral puede integrarse al ADN de la célula o puede persistir en forma de episoma en las células sobrevivientes. Si las propiedades de crecimiento de las células se alteran, esto pudiera constituir un proceso de transformación oncogénica. Por otro lado, el virus puede mantenerse con expresión de pocos genes virales, dando como resultado una infección latente.
2. Una infección viral productiva, que puede resultar en la muerte y lisis celular.
3. La célula puede sobrevivir y continuar produciendo virus a bajo nivel, dando como resultado una infección crónica.

Genética viral

Algunos virus tienen una alta proporción de mutantes, al ser pasados en el laboratorio en ausencia de ningún mutágeno conocido. Estas mutaciones espontáneas se acumulan en el genoma de los virus e introducen la variación fenotípica que está sujeta a presiones de selección durante la evolución de un virus. La cuantía de mutaciones espontáneas puede ser tan baja como 10^{-8} a 10^{-11} por nucleótido incorporado en los genomas de ADN. En los genomas de ARN, la magnitud de las mutaciones es mucho más elevada en el orden de 10^{-3} a 10^{-4} por nucleótido incorporado. Estas diferencias se deben a que la replicación de los genomas de ARN presenta menor fidelidad que la de los ADN.

Las técnicas de biología molecular han permitido el examen más directo de las mutaciones espontáneas. Por otro lado, ellas también permiten introducir casi cualquier tipo de mutación en muchos virus.

El primer paso para la mutación es clonar la secuencia de interés como una molécula de ADN recombinante; seguidamente, la secuencia clonada se somete a mutagénesis *in vitro*. El paso siguiente es introducir la secuencia mutada dentro del genoma viral, lo cual permite determinar los fenotipos de las mutantes virales. Todo ello es el

fundamento para la obtención de vacunas recombinantes (un ejemplo es la producción de la vacuna cubana contra el virus de la hepatitis B).

Tipos de mutaciones

Existen distintos tipos de mutaciones: mutaciones nulas, donde se inactiva completamente la función de un gen; mutaciones sensibles a la temperatura; mutaciones sensibles al frío; mutaciones por alteración de la morfología de placa; mutaciones de rango de hospedero; mutaciones que producen mutantes resistentes a drogas y mutaciones de resistencia de escape a anticuerpos.

Interacción virus-virus y virus-huésped que afecta el fenotipo

Las interacciones entre diferentes virus en infecciones mixtas constituyen el fundamento para los análisis genéticos de recombinación y complementación. Éstos incluyen la mezcla fenotípica, la interferencia, y los defectos entre virus, así como la integración y la persistencia entre los virus y la célula huésped.

Mezcla fenotípica

Se refiere al proceso mediante el cual una progenie viral mixta contiene proteínas estructurales (cápside o envoltura), derivadas de ambos virus parentales. Esta mezcla de genomas y proteínas estructurales resulta en partículas virales, en las cuales las propiedades fenotípicas del virión no reflejan el potencial fenotípico del genoma completo. No obstante, en infección subsecuente, la expresión del genoma resulta en una progenie con genotipo y fenotipo congruentes. Por ello, la mezcla fenotípica es un fenómeno transitorio. Esto ha sido observado en los Enterovirus.

Interferencia

En los virus animales se han detectado muchos tipos de interferencia; la de más interés es la interferencia homóloga, la cual ocurre dentro de la célula y es exhibida sólo contra virus homólogos o estrechamente relacionados. Un ejemplo de ello es lo que ocurre en virus que han sido pasados por el laboratorio de forma seriada y a alta multiplicidad. En esta situación, el total de partículas virales permanece relativamente constante, pero el cultivo de virus infeccioso decae con el incremento del número de pases, lo que parece deberse a que existe una interferencia con el crecimiento de la porción infecciosa de la población viral. El examen de las poblaciones de virus interferentes ha puesto de manifiesto que una elevada proporción de los genomas virales contiene deleciones. Se ha propuesto que las mutantes de deleción interfieren con el crecimiento del virus completo, ya que compiten de manera efectiva con el aparato de replicación.

Virus defectivos

Los virus defectivos tienen genomas que carecen de función adecuada en uno o más de los genes esenciales, requeridos para la replicación viral autónoma. Los virus

Mecanismos de la transformación celular por virus

Los virus tumorales median cambios en el comportamiento de la célula, con ayuda de un volumen limitado de información genética. El proceso se efectúa por 2 patrones generales:

1. El virus tumoral introduce un gen transformador nuevo a la célula.
2. El virus induce o altera la expresión de un gen celular preexistente. En uno u otro caso, el resultado es que la célula pierde el control de la regulación normal de los procesos de crecimiento.

La inducción de la transformación oncogénica es el resultado de la función de 2 tipos diferentes de genes celulares y sus productos: oncogenes y genes supresores de tumor. Los oncogenes codifican componentes de señal de transducción celular y su activación provoca una señal de crecimiento; éste es el proceso que ocurre en el caso de los Retrovirus. En contraste, los genes supresores de tumor codifican para reguladores negativos del crecimiento celular, particularmente del ciclo celular, y su inactivación elimina los controles de atenuación. Las actividades oncogénicas más frecuentes de los virus tumorales de ADN funcionan mediante los genes supresores tumorales.

La activación de los oncogenes celulares puede ocurrir por las diferentes formas de los eventos de mutagénesis, incluyendo, además de la intervención viral, mutaciones previrales, traslocación cromosómica y amplificación. Mediante las técnicas de transfección de ADN se han identificado numerosos genes que pueden conferir propiedades oncogénicas a las células receptoras. Algunos de éstos, estrechamente ligados a los oncogenes, han sido identificados en los Retrovirus. No obstante, la función normal de todos estos genes está relacionada con el control del crecimiento celular, lo que proporciona una evidencia de su potencial oncogénico.

La inactivación genética de los genes supresores de tumores desempeña una función determinante en la aparición del cáncer humano. La inactivación inducida por virus y otros mecanismos en los supresores tumorales tiene el mismo efecto neto, como ha sido comprobado en carcinomas cervicales; por ello, el estudio de los eventos que siguen a la inactivación por proteínas virales, ha sido y continuará siendo un reto importante para el estudio del cáncer humano.

Los virus que inducen tumores pueden ser de ADN (como los Poliomavirus, Herpesvirus y PVH) o de ARN (como los Retrovirus). La replicación de los Retrovirus oncogénicos no es citocida y por ello la transformación oncogénica puede ocurrir coexistiendo con la producción de una progenie viral infecciosa; sin embargo, la producción de partículas infecciosas no es un requisito de oncogénesis. En el caso de los virus tumorales ADN, la síntesis de la progenie infecciosa sí está ligada a la muerte celular y, por tanto, la transformación oncogénica sólo puede ocurrir si el ciclo de vida del virus resulta abortado.

Priones

Los priones son partículas proteínicas pequeñas que carecen de ácidos nucleicos detectables, pero son transmisibles entre las especies seleccionadas, donde inducen una enfermedad neurológica fatal, las encefalitis espongiformes. Las fracciones microsomales de material de cerebro infectado con priones contienen numerosos microsomas, en los cuales -cuando son sometidos a proteólisis limitada- se observan partículas de 11 nm de diámetro y 165 nm de longitud, lisas, y de forma esférica. Estas esferas están compuestas principalmente de una proteína designada como la isoforma *scrapie* de la proteína prión, o PrP^{sc}. Un proceso postranscripcional, no esclarecido

aún, genera PrP^{sc} a partir de la isoforma normal de la proteína PrP^c. Ambas isoformas son codificadas por una copia sencilla de un gen cromosomal del huésped.

La multiplicación e infectividad del prión incluye la conversión postranscripcional de moléculas de PrP^c a moléculas de PrP^{sc}; se presume que estas últimas se combinan con las moléculas codificadas por las proteínas del huésped, PrP^c, y producen un incremento de nuevas moléculas PrP^{sc}.

Se ha demostrado que los priones son los causantes de diversas afecciones, entre las que pueden mencionarse las encefalitis espongiiformes bovina y felina, y el scrapie de las ovejas; también están asociados a infecciones humanas como el agente Kuru, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, el síndrome de Gerstmann-Strussler-Scheinker, y en el insomnio familiar fatal. La transmisión de estas enfermedades incluye el consumo de alimentos que contengan tejidos infectados; la enfermedad de Kuru se piensa que es el resultado del consumo de tejido cerebral durante rituales de canibalismo.

Los priones resisten la inactivación por nucleasas, luz ultravioleta, tratamientos con psoralenos, cationes divalentes, hidroxilamina, formaldehído, altas temperaturas o proteasas. Su infectividad puede verse disminuida si se les somete a la acción prolongada con proteasas o por el tratamiento con urea, ebullición con detergentes, álcalis (pH > 10) y autoclave a 132 °C por más de 2 h, entre otros.

Fagos

Es frecuente que se hagan distinciones entre los virus que infectan células eucariotas y los que infectan células procariotas; entre estos últimos se encuentran los fagos o bacteriófagos. Gran parte de la comprensión del mecanismo de infección de los virus y muchos de los conceptos fundamentales de la biología molecular, han surgido de la investigación de los fagos.

Los fagos están constituidos por un ácido nucleico, rodeado por una cubierta de proteína. Excepcionalmente, algunos fagos también contienen lípidos. Muchos fagos contienen ADN de doble cadena, otros poseen ARN monocatenario y algunos, ADN de cadena simple. Muchos fagos contienen estructuras especializadas, que se adhieren a receptores de la superficie celular e inyectan el ácido nucleico hacia la célula hospedera (Fig. 78.8).

Los fagos, sobre la base de su propagación, pueden dividirse en:

1. **Fagos líticos.** Producen numerosas copias de ellos mismos y al hacerlo destruyen la célula huésped (un ejemplo de este tipo es el fago T-liso de *Escherichia coli*).
2. **Fagos moderados.** Tienen la propiedad de entrar a un estado no lítico de profago, en el que la replicación de su ácido nucleico está ligada a la replicación del ADN de la célula huésped. Las bacterias que portan estos fagos se denominan lisogénicas, debido a que una determinada señal fisiológica puede desencadenar un ciclo lítico del virus y causar la muerte de la célula hospedera, así como la liberación de numerosas copias del fago (un ejemplo de fago moderado es el fago λ de *Escherichia coli*).

El ADN de doble cadena de numerosos fagos líticos es lineal, y la primera etapa en su replicación consiste en la formación de un ADN circular. Este proceso depende de la existencia de extremos cohesivos, con secuencias complementarias de bases nitrogenadas, que se unen por una ligasa y se forma el enlace fosfodiéster 3' - 5', originándose un ADN circular, el cual puede replicarse de manera semejante a otros ADN circulares. La escisión del ADN circular produce de nuevo ADN lineal, que se empaqueta dentro de la envoltura proteínica y así se origina la progenie de nuevos fagos. A la recombinación genética de las bacterias mediada por fagos se le denomina transducción, y puede ser generalizada o especializada.

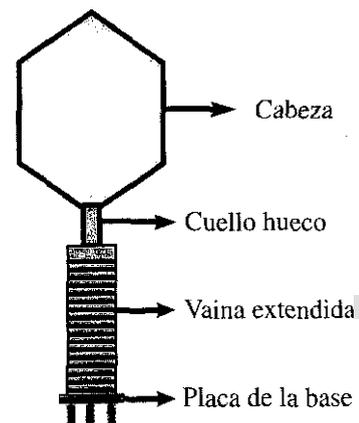


Fig. 78.8. Representación esquemática del fago T4 donde pueden apreciarse sus estructuras fundamentales: cabeza, cuello, vaina y placa de la base.

Resumen

Los virus son los agentes infecciosos más pequeños que se conocen en la actualidad. Están constituidos por una sola clase de ácido nucleico, ADN ó ARN; una cubierta proteínica, que se denomina cápside y por fuera de la misma una membrana lipídica o envoltura.

Los virus son parásitos intracelulares obligados, ya que requieren de la maquinaria genética de la célula huésped para poder sintetizar sus macromoléculas específicas, requeridas para la producción de la progenie viral.

Existen una serie de propiedades físicas, químicas y biológicas que son las que permiten clasificar a los virus en familias.

Los principales tipos de simetría de las partículas virales son la cúbica, la helicoidal y la compleja. Todos los virus están compuestos por proteínas, cuya función principal es facilitar la transferencia del ácido nucleico viral de una célula huésped a otra; ellas pueden ser estructurales y no estructurales; otro de los componentes es el ácido nucleico viral, el cual codifica la información genética necesaria para la replicación del virus; los lípidos, así como los carbohidratos virales, forman parte de la envoltura de estos agentes.

Los virus sólo se replican en las células vivas; los eventos esenciales son la adhesión, la penetración y pérdida de la cubierta, la multiplicación viral, el ensamblaje y la maduración viral, y la liberación de éstos de la célula huésped. Todos estos eventos van a variar entre las diferentes familias virales. Entre los virus ARN existen los de polaridad positiva y los de polaridad negativa, cuyas estrategias de replicación son distintas.

En el huésped infectado los virus pueden comportarse de diferentes formas; generalmente causan una infección aguda, pero también pueden establecer una infección persistente por largo tiempo, la cual, a su vez, puede ser latente o crónica. También existen las infecciones lentas, que son producidas por priones.

En ocasiones, los virus pueden producir una transformación oncogénica de la célula huésped. La inducción de esta transformación se debe a la acción de algunos virus sobre los oncogenes y genes supresores de tumor.

Ejercicios

1. ¿Qué son los virus? ¿Cuál es su composición?
2. ¿Cuáles son los tipos de simetría viral? Cite ejemplos de cada uno.
3. ¿Cuáles son las funciones de las proteínas virales? Mencione algún ejemplo.
4. Explique las diferencias entre la infección productiva, la abortiva y la latente.
5. Mencione las características que diferencian a los virus con genoma ARN positivo de los ARN negativo.
6. ¿Cuántos tipos de mutaciones virales existen? Nómbrelas.
7. Mencione los diferentes tipos de interacción virus-virus y virus-célula. Explique una de ellas.
8. ¿Qué función pueden tener los virus en la transformación oncogénica? Mencione 3 virus oncogénicos.
9. Explique qué es un príon y mencione ejemplos de enfermedades producidas por estos agentes.
10. ¿Qué es un fago? ¿Cómo se clasifican?