

La gripe aviar

La aparición y creciente difusión de una variedad de gripe que afecta a las aves, y que desde ellas contagia al ser humano y produce en él una enfermedad grave y muchas veces mortal, está causando fuerte preocupación entre las autoridades sanitarias de todo el mundo. Esta se debe a que el virus que causa la actual epidemia en las aves es parecido al que causó la pandemia humana de 1918, que produjo cien millones de muertes. Esto justifica el temor de que el virus de las aves mute, se haga contagioso entre seres humanos y dé así lugar a una pandemia igual o peor que la de 1918.

Con la publicación de los tres artículos que siguen, CIENCIA HOY busca dar cuenta de diversos aspectos del estado actual del conocimiento sobre la gripe aviar.

El virus

José Luis Affranchino

Laboratorio de Virología, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Belgrano

Hasta 1997 solo se conocían casos esporádicos de infecciones de seres humanos con virus de la influenza aviar. Estas infecciones cursaban de manera benigna provocando principalmente conjuntivitis, lo que llevó a pensar que los virus aviares exhibían una capacidad limitada para transmitirse a humanos y que no representaban un riesgo serio para la salud de la población. Sin embargo, en mayo de ese año un niño murió en Hong Kong como consecuencia de la infección con un virus influenza del subtipo denominado H5N1 y en el mes de diciembre otras diecisiete personas fueron infectadas por el mismo virus y cinco de ellas fallecieron. El virus aislado de estos pacientes resultó ser prácticamente idéntico al que había provocado en Hong Kong un brote de influenza en pollos en marzo de 1997. Los estudios epidemiológicos llevados a cabo para esclarecer el modo a través del cual los pacientes habían contraído la enfermedad revelaron que las infecciones con el virus H5N1 se habían producido como consecuencia de la exposición directa de las personas a aves infectadas y no a través de la transmisión del virus de persona a persona.

Los virus *influenza*, que pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae*, se clasifican en los tipos A, B y C sobre la base de las diferencias antigénicas que exhiben dos de los componentes de la partícula viral: la *nucleoproteína* y la *proteína matriz* (véanse la figura 1 y el Glosario). El tipo A se subdivide a su vez en subtipos teniendo en cuenta las propiedades antigénicas de dos *glicoproteínas* –proteínas unidas a azúcares– presentes en la superficie del virus: la *hemaglutinina* (HA) y la *neuraminidasa* (NA) (véase la figura 1). Hasta el momento se han identificado dieciséis subtipos para la primera (denominados H1 a H16) y nueve para la segunda (N1 a N9).

Los virus influenza tipo A infectan humanos, aves, cerdos, caballos, felinos, carnívoros y mamíferos marinos. Resulta muy interesante destacar que en las aves se han encontrado virus influenza que contienen todas las combinaciones de los subtipos de HA y de NA recién descriptos, por lo que estos animales son considerados la fuente de todos los virus que infectan a las otras especies animales. Por el contrario, unos pocos subtipos han causado

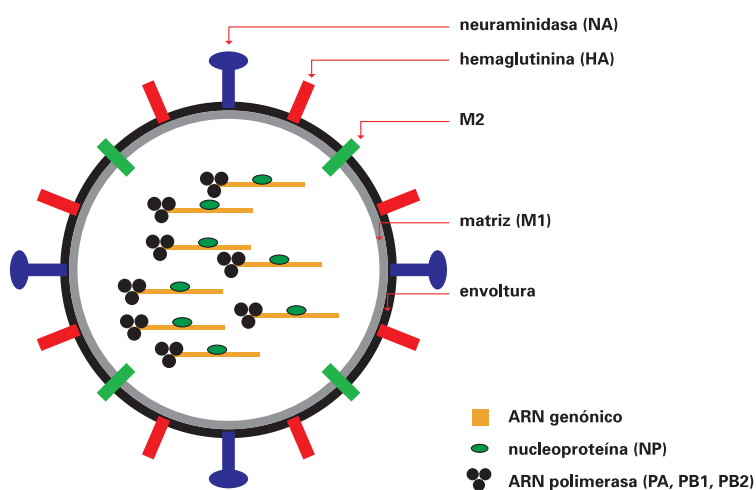


Figura 1. Esquema de la estructura del virus influenza A. La hemaglutinina, la neuraminidasa y el canal iónico denominado M2 se insertan en la envoltura del virus, la cual proviene de la membrana de la célula hospedadora, mientras que la proteína matriz forma una capa por debajo de la envoltura viral. El virus contiene ocho estructuras complejas, formadas por cada uno de los segmentos de ARN genómico viral, la nucleoproteína y las tres subunidades de la ARN polimerasa.

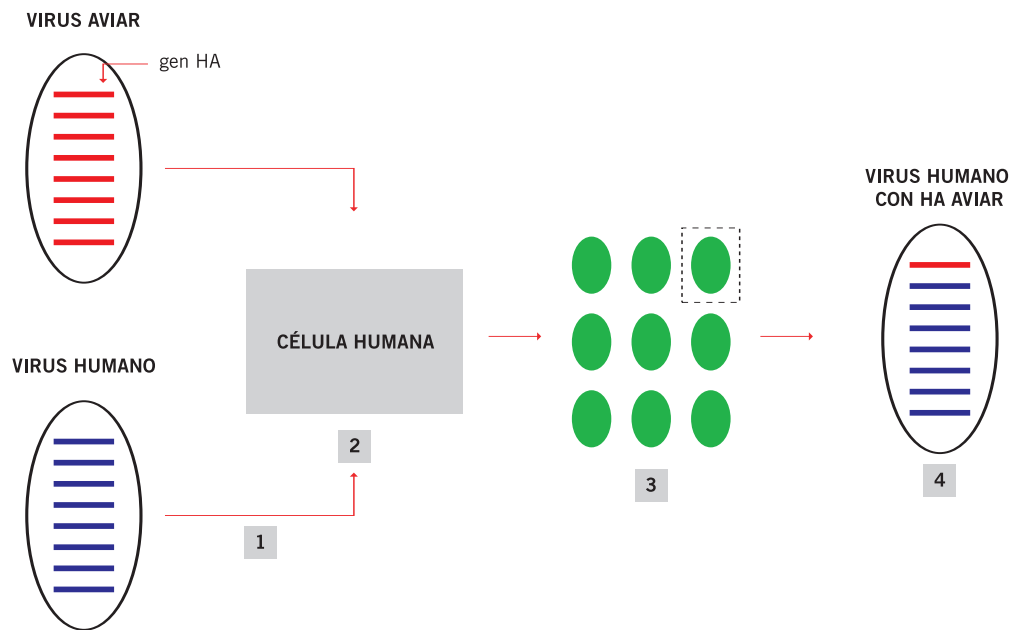


Figura 2. Mecanismo de generación de un virus influenza humano con una hemaglutinina (HA) de origen aviar. (1) Coinfección de una célula humana con un virus aviar y con uno humano. En color rojo se indican los ocho segmentos genómicos del virus aviar y en azul los del virus humano. (2) Durante la replicación de los virus en el interior de la célula se produce el intercambio de segmentos genómicos. (3) Liberación al medio extracelular de los virus formados. (4) Entre la población viral se puede encontrar un virus que posee el gen HA aviar y el resto de los genes del virus humano.

infecciones en humanos, ya que solo los virus que contienen las hemaglutininas H1, H2 o H3 y las neuraminidasas N1 o N2 han circulado en la población humana durante el siglo XX. A pesar de ello, estos virus influenza transmisibles en humanos han causado pandemias en cuatro ocasiones: en 1918 (virus H1N1), en 1957 (virus H2N2), en 1968 (virus H3N2) y en 1977 (virus H1N1). Si bien la epidemia de 1918 fue devastadora porque causó la muerte de cerca de 40 millones de personas, las de 1957 y 1968 también fueron de gravedad, ya que se originaron por un virus que presentaba un subtipo nuevo de HA para el cual la población humana no había estado previamente inmunizada. Las personas carecían entonces de lo que denominamos 'memoria inmunológica', que produce una respuesta rápida y la consiguiente eliminación del virus.

¿Cuál es el mecanismo por el que se generan virus influenza con un nuevo subtipo de la hemaglutinina viral al que la población humana no ha estado previamente expuesta? El genoma de influenza se halla compuesto por ocho segmentos de ácido ribonucleico (ARN) que permiten la síntesis de un total de diez proteínas virales diferentes (véanse la figura 1 y el Glosario). La naturaleza segmentada del genoma de influenza hace que, cuando dos virus de diferente subtipo infectan simultáneamente la misma célula, se pueda producir un inter-

cambio de segmentos genómicos entre ellos, lo cual origina una variedad viral nueva, que lleva genes de uno y otro de los virus originales (véase la figura 2).

Teniendo en cuenta que las aves infectadas con influenza son un reservorio de todos los subtipos, se ha propuesto entonces que si una persona se infecta simultáneamente con un virus aviar y con uno humano se puede originar un nuevo virus que lleve el gen para la hemaglutinina de origen aviar, pero que mantenga la capacidad de transmitirse de persona a persona porque conserva el resto de los genes del virus humano (véase la figura 2). De esta forma, se puede introducir en la población humana un virus influenza con un subtipo de hemaglutinina con el cual no hubo previamente contacto y para el cual, por lo tanto, no hay 'memoria inmunológica' que confiera protección rápida a las personas infectadas. Por ejemplo, se demostró que el virus H2N2, que causó la pandemia de 1957, poseía tres genes de origen aviar, los que codifican para las proteínas H2, N2 y PB1 –esta última una proteína involucrada en la replicación viral–, mientras que el resto de los genes derivaban del virus humano que había circulado previamente en la población. En el caso de la pandemia de 1968, el virus contenía los genes H3 y PB1 de influenza aviar, y el resto de los genes de influenza humana.



Se ha sugerido también que para que en la población humana surja un virus influenza con una hemaglutinina de origen aviar es necesaria una etapa previa en un hospedador intermediario, el cerdo, que actuaría como 'mezclador'. De acuerdo con este mecanismo, si virus aviares y humanos infectan cerdos en forma simultánea, se podría producir en estos animales el intercambio de segmentos genómicos virales, originándose de esta forma una nueva variedad de virus que conserve la capacidad de infectar y replicarse en humanos pero que lleve una hemaglutinina de origen aviar para la cual la población humana no está protegida. Además del proceso que se acaba de describir, se debe considerar también la aparición de mutaciones en los genes virales, que perfeccionan la habilidad del nuevo virus resultante para replicarse en forma eficiente en células humanas.

Factores determinantes de la patogenicidad de los virus influenza de origen aviar

Los virus de influenza aviar pueden ser divididos en virus altamente patogénicos, los cuales pertenecen a los subtipos H5 o H7 y causan la muerte de las aves infectadas en menos de una semana, y los virus de baja patogenicidad, que causan en estos hospedadores solo síntomas respiratorios leves.

Se sabe que la proteína HA se localiza en la superficie del virus y que su función es mediar la entrada de este a la célula, ya que interacciona con un receptor celular –o sea una proteína presente en la superficie de la célula– y promueve la fusión de la envoltura del virus con la membrana celular. Este mecanismo de penetración del virus en la célula se denomina *endocitosis*. La membrana de la célula se invagina y forma una vesícula llamada *endosoma* que encierra al virus, luego este fusiona su propia membrana con la del endosoma produciéndose así la llegada del virus al citoplasma de la célula. Para que la HA sea funcional se requiere que sea previamente fragmentada por ciertas *proteasas* de la célula hospedadora, o sea enzimas presentes en la célula que promueven la ruptura de proteínas en sitios específicos. Los virus de baja patogenicidad poseen HA que son cortadas por proteasas que actúan en forma similar a la *tripsina*, y que se hallan en un número limitado de órganos, fundamentalmente en el aparato respiratorio e intestinal. En cambio, las HA de los virus de alta patogenicidad son el blanco de proteasas similares a la *furina*, que se encuentran presentes en numerosos tejidos del hospedador; esto permite a los virus replicarse y dañar dife-

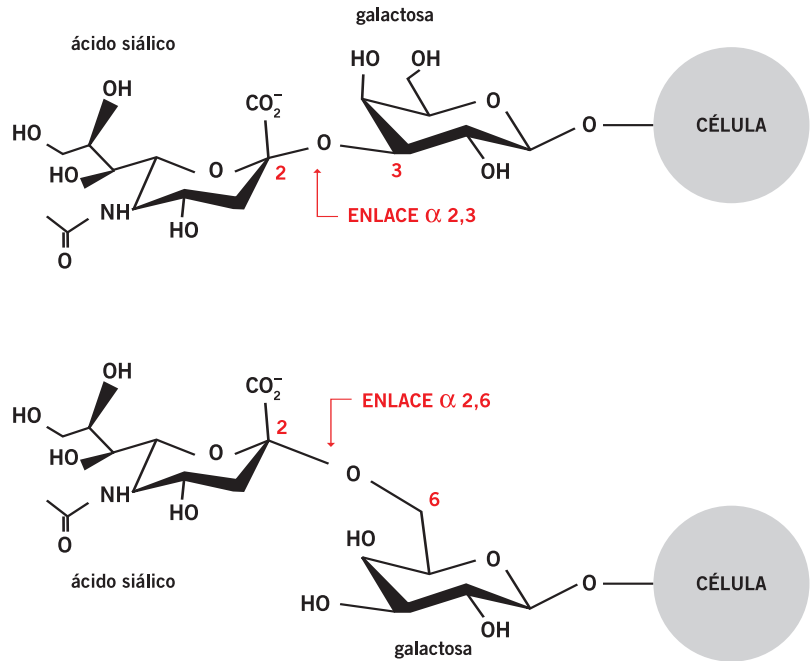


Figura 3. Estructura de los enlaces $\alpha 2,3$ y $\alpha 2,6$ que establece el ácido siálico con la galactosa en los receptores celulares para el virus influenza.

rentes órganos vitales produciendo la muerte del animal infectado. Existen evidencias que indican que los virus de alta patogenicidad no se originan en aves salvajes sino en aves de corral cuando estas son infectadas con virus de los subtipos H5 o H7.

El rango de hospedador y el tropismo de un virus, esto es, la capacidad del virus de infectar un determinado tipo de célula o una determinada especie animal, se hallan frecuentemente determinados por la presencia en el hospedador de receptores celulares específicos que permiten la entrada del virus a la célula. La ausencia de este receptor en un determinado tejido o en las células de una especie animal particular impide la infección viral. La HA de los virus aviares reconoce en las células del tracto respiratorio de las aves receptores que contienen ácido N-acetilneuramínico –también denominado ácido siálico– unido a un azúcar, la galactosa, a través de un enlace químico $\alpha 2,3$ mientras que la HA de los virus humanos se une en las células del epitelio respiratorio a un receptor similar pero en el cual el ácido siálico se halla unido a la galactosa por un enlace diferente $\alpha 2,6$ (véase la figura 3). Es interesante destacar que en el aparato respiratorio del cerdo se encuentran ambos tipos de receptores, lo que explica que este animal pueda ser fácilmente infectado tanto por virus influenza de origen aviar como humano.

Glosario

Antígeno: Toda molécula ajena a un determinado organismo. Las denominadas diferencias *antigénicas* son las propiedades de cada antígeno, las cuales dependen de su estructura.

Epidemia: Enfermedad que se propaga durante algún tiempo en una determinada región geográfica y que afecta a un número mayor de individuos que el esperado, o sea que el número de casos supera la incidencia normal de la enfermedad.

Epidemiología: Estudio de la distribución y frecuencia de una enfermedad o de una condición fisiológica en una población humana y de los factores que afectan estas variables.

Gen: Región de la molécula de ácido desoxirribonucleico (ADN) en la que reside la información para la síntesis de una proteína o de una molécula de ácido ribonucleico (ARN).

Genoma: La totalidad de la información genética de una célula u organismo.

Pandemia: Epidemia global. Enfermedad que se propaga a lo largo de una región geográficamente extensa, afectando a muchos países e individuos.

Si las células del tracto respiratorio humano carecen del receptor para los virus aviarios, ¿cómo ocurre entonces la transmisión de estos virus a personas? Estudios recientes indicaron que algunas células del epitelio traqueobronquial humano exhiben proteínas con ácido siálico unido a galactosa a través de enlace $\alpha 2,3$, lo que las haría susceptibles a la infección con virus influenza aviar. Por otro lado, se ha descubierto que los virus influenza aislados de aves de corral poseen HA y NA con características similares a las halladas en virus humanos; es por ello que los virus de estas aves son más proclives a ser transmitidos a la población humana que aquellos aislados de aves salvajes. En efecto, los virus H5N1 y H9N2 aislados de pollos presentan mayor afinidad por el receptor humano que los virus de los mismos subtipos encontrados en aves salvajes. Esto sugiere que los virus influenza de aves de corral constituyen aparentemente un mayor riesgo para la salud humana que los provenientes de aves salvajes. Esta situación se agrava si el virus de las aves de corral pertenece al subtipo H5 o H7 ya que, como describimos anteriormente, las proteínas HA de estos subtipos permiten la infección de un número mayor de órganos del hospedador. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que es posible realizar un control sanitario efectivo sobre las aves de corral para prevenir la transmisión de patógenos a la población humana.

Además de la HA y la NA otras proteínas virales, tales como las denominadas PB2 y NS1, contribuyen a la patogenicidad y tropismo del virus. Se ha

demostrado que en la proteína PB2, la presencia del aminoácido lisina en la posición 627 en lugar del aminoácido denominado ácido glutámico favorece la replicación del virus en humanos. Por otro lado, la proteína NS1 parece actuar como antagonista de mecanismos de defensa del hospedador, ya que interfiere con la producción de factores con actividad antiviral tales como el *interferón* y el *factor de necrosis tumoral*.

Prevención y control de una pandemia

Para controlar una pandemia de influenza se han desarrollado inhibidores específicos de la NA viral tales como el *oseltamivir*. Este compuesto, al interferir con la actividad de la NA, bloquea la liberación de los virus al medio extracelular a partir de las células infectadas, previniendo así su diseminación y propagación en el organismo del individuo infectado. A pesar de que se han hallado virus resistentes a los inhibidores de la NA, se ha demostrado que el oseltamivir bloquea la actividad de la NA del virus H5N1, aislado en 2004, lo que convierte a este compuesto en un agente terapéutico de importancia para el tratamiento de las infecciones con esta cepa viral.

La vacunación es la forma más eficaz de prevenir y controlar las infecciones causadas por los virus influenza humanos. Cada año, la Organización Mundial de la Salud (OMS) selecciona las cepas virales que serán incluidas en la vacuna de manera que coin-



cidan con las que circularán ese año en la población humana. Estas vacunas contienen virus inactivados, son seguras y estimulan la producción de anticuerpos contra las proteínas HA y NA, lo cual confiere protección frente a la infección.

Por otro lado, la vacunación puede aplicarse a personas de diferentes edades, desde niños hasta adultos mayores, previniendo las complicaciones cardiopulmonares causadas por la infección y reduciendo así drásticamente los casos fatales.

A pesar de las ventajas que ofrece la vacunación, la patogenicidad del virus H5N1 hace que su manipulación para la producción de vacunas requiera necesariamente de laboratorios con un nivel muy elevado de bioseguridad, lo que limita los sitios disponibles para la manufactura de las vacunas.

Desde hace tres décadas los virus que componen la vacuna de influenza humana se preparan intercambiando segmentos genómicos entre dos virus diferentes. Para ello, se infectan simultáneamente huevos de gallina con el virus de interés para la vacuna y con un virus humano atenuado –no patógeno– que crece fácilmente en huevos. De los virus que resultan de este proceso, se selecciona aquel que contiene los genes HA y NA del virus de interés para la vacuna y los seis genes restantes del virus humano atenuado. Este virus es el que se utiliza para la preparación de la vacuna. Dado que el virus aviar H5N1 es patógeno para humanos y letal para huevos, se está empleando actualmente una técnica, denominada de *genética reversa*, para preparar la vacuna contra este virus. A partir de los segmentos genómicos del virus de influenza aviar y del virus influenza humano atenuado se generan las copias como ADN que son introducidas simultáneamente en cultivos de células, las cuales producen

un virus que posee la HA y NA del virus aviar H5N1 y el resto de las proteínas del virus humano. Hasta el momento, los estudios realizados con la vacuna contra el virus H5N1 han demostrado que se requieren altas dosis de esta para obtener una respuesta inmunológica adecuada que proteja al individuo vacunado frente a la infección.

Mientras se perfecciona la eficacia de las vacunas contra los virus aviares, es imperativo continuar con la vigilancia epidemiológica y con el intercambio de información entre las autoridades sanitarias de la comunidad internacional. También se deben establecer protocolos de cuarentena para evitar la propagación del virus en la población humana y asegurar que cada país disponga de las dosis adecuadas de la droga oseltamivir para su uso como agente terapéutico. **CH**

Agradecimientos

El autor agradece a Silvia A González, Julieta Manrique y María L Rauddi sus comentarios sobre el manuscrito.



José Luis Affranchino
 Doctor en Ciencias Biológicas,
 Universidad de Buenos Aires.
 Investigador Independiente, CONICET.
 jlafran@ub.edu.ar

Lecturas sugeridas

FEDSON DS, 2005, 'Preparing for pandemic vaccination: an international policy agenda for vaccine development', *Journal of Public Health Policy*, 26, 4-29.

NEUMANN G, FUJII K, KINO Y, & KAWAOKA Y, 2005, 'An improved reverse genetics system for influenza A virus generation and its implications for vaccine production', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102, 16825-16829.

SUBBARAO K & KATZ J, 2000, 'Avian influenza viruses infecting humans', *Cellular and Molecular Life Sciences*, 57, 1770-1784.

THE WRITING COMMITTEE OF THE WORLD HEALTH ORGANIZATION CONSULTATION ON HUMAN INFLUENZA A/H5, 2005, 'Avian influenza A (H5N1) infection in humans', *The New England Journal of Medicine*, 353, 1374-1385.

En la web: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/es/index.html

