



ELS MONSTRES INVISIBLES

VIRUS, PARÀSITS MOLECULARS: L'ENEMIC PETIT

Monogràfic coordinat per M. Alma Bracho

EL FENOMEN DEL PARASITISME —RELACIÓ D'UN ORGANISME QUE VIU A COSTA DELS RECURSOS D'UN ALTRE QUE REP EL NOM D'HOSTE— ESDEVÉ EN TOTS ELS GRUPS BIOLÒGICS DESCRITS, FINS I TOT EL DELS VIRUS. D'ENTRE TOTS ELS PARÀSITS CONEGUTS, ELS VIRUS SÓN ELS ORGANISMES QUE HAN ASSOLIT UN GRAU DE VERSATILITAT ESTRUCTURAL I FUNCIONAL MÉS REMARCABLE. AQUEST TRET POT EXPLICAR L'ÈXIT AMB QUÈ ENVAEIXEN QUALSEVOL TIPUS D'HOSTE AMB L'ÚNIC OBJECTIU DE PERPETUAR-SE. DEL SEU CONEIXEMENT I ESTUDI DEPÈN EN GRAN PART UNA DE LES ARMES MÉS EFECTIVES DE LA BATALLA DELS HUMANS CONTRA ELS VIRUS: LES VACUNES.

Llegit o sentit als mitjans de comunicació: “Un home de 49 anys, natural i resident a la localitat de Xeraco (Safor), va morir el passat divendres per infecció amb el *virus* de la legionel·la, segons confirmaren ahir fonts...” o també “el marc normatiu aprovat per a prevenir i eradicar la legionel·la s'eixampla a altres *virus* d'hospital”. Com ho diria, la frase grinyola, de manera semblant a com sona “el Sol és un planeta” o “la Lluna és un estel”, o bé, altres rellicsca-des semblants. Escolteu, periodistes: que virus i bacteris siguem petits no significa pas que els termes siguem sinònims. Segurament aquests errors de denominació —inexcusables per la confusió que generen— entre els diversos tipus de microorganismes causants de malalties (protistes, bacteris, fongs i virus) només els detecten, al vol, professionals de la sanitat i de la “cosa viva” (veterinaris, metges, farmacèutics, infermers i biò-

legs), però és un indicatiu fiable del nivell de qualitat del mitjà de comunicació.

Aleshores quina és la paraula o concepte clau per distingir un virus d'un altre microorganisme? És molt senzill, els virus, i altres agents subvirals (virus satèl·lits i viroids) no són pas cèl·lules. La resta d'organismes dels tres dominis de la vida, eucariotes (regnes protista, animal, vegetal i fongs), eubacteris i arqueobacteris, grans i petits, o bé són organismes multicel·lulars, o bé cèl·lules, totes elles amb un més que probable avantpassat comú, a partir del qual degué derivar tota la vida en aquest planeta. Per aquesta raó comparteixen moltes característiques tant en el terreny estructural com funcional (per exemple, el genoma de tots els organismes cel·lulars és de DNA de doble cadena). Per contra, el terme “virus” ha esdevingut un calaix de sastre i agrupa un munt de microorganismes formats

«EL TERME “VIRUS” AGRUPA UN MUNT DE MICROORGANISMES FORMATS PER UN PAQUET BEN ACOBLAT DE GENOMA, PROTEÏNES I DE VEGADES MEMBRANES CEL·LULARS, QUE DESPRÉS D'ESTUDIAR-LOS I CLASSIFICAR-LOS RESULTEN SER MOLT MÉS DIVERSOS I DIFERENTS ENTRE SI QUE ELS ORGANISMES DE NATURALES CEL·LULAR»

per un paquet ben acoblat de genoma, proteïnes i de vegades membranes cel·lulars, que després d'estudiar-los i classificar-los resulten ser molt més diversos i diferents entre si que els organismes de naturalesa cel·lular. És per això que es troba totalment descartat un virus primigeni o precursor comú a tots els virus, ja que sembla que en origen podrien provenir de vies evolutives paral·leles i independents.

Un altre concepte clau és que els virus són, en essència, paràsits moleculars dels organismes cel·lulars. Si bé és cert que de paràsits se'n troben a tots els nivells de la vida. El parasitisme viral es basa en la seua incapacitat bioquímica de generar energia i de dur a terme processos de tipus metabòlic: els materials dels quals estan formats i l'energia per sintetitzar-los s'ha d'extraure necessàriament d'un organisme cel·lular. Si repassarem la llista d'hostes susceptibles d'infeccions virals veuríem que tots els organismes cel·lulars descrits adés tenen la seua col·lecció de "petits enemics", la qual cosa proporciona una idea de l'extrema vulnerabilitat dels éssers vius davant les infeccions virals. Aleshores, quin és el determinant del rang d'espècies susceptible de ser infectades per un agent viral? Les membranes cel·lulars disposen d'uns receptors que estableixen rígidament quins són el virus susceptibles d'entrar-hi. Alguns virus com el de la ràbia presenten l'habilitat d'infectar espècies animals molt diverses, mentre que d'altres, com el virus de l'hepatitis C humana, es troben restringits a una sola espècie. En general, el genoma viral conté les instruccions necessàries per endinsar-se dins la cèl·lula, i una vegada dins, replicar-s'hi i construir nous virions (partícules virals), però és incapaç d'executar aquestes instruccions per si mateix, i obligatòriament ha d'explotar els recursos cel·lulars del seu hoste. I aquesta precisament és una font de perjudicis i lesions que es manifesta sovint en forma de patologia i/o de mort a nivell cel·lular o d'organisme.

■ CLASSIFICACIÓ I DIVERSITAT

Les primeres classificacions dels virus es basaven en els símptomes que causaven. Més endavant, entre els anys 1930 i 1960, i de la mà de millores tècniques d'aïllament i anàlisi, s'aplicaren criteris morfològics atenent a la grandària i simetries, i també a altres trets com la presència de membranes d'origen cel·lular en el seu embolcall o bé dades de tipus serològic. Amb l'arribada de noves eines proporcionades per la biologia molecular, l'accés a parts més íntimes ha estat possible i, en conseqüència, ha sorgit una nova classificació més funcional basada en relacions filogenèti-



El primer registre d'una infecció viral ens l'ha proporcionat un famós jeroglífic de Memfis, la capital de l'antic Egipte, datat cap a l'any 1400 abans de Crist. La forma d'una de les cames indica infecció pel virus de la polio.

PROPIETATS GENERALS DELS VIRUS

1. El tret més característic dels virus és que són paràsits moleculars obligatoris intracel·lulars.
2. Els virus són els microorganismes més petits i infecciosos. Són tants els incompliments de les característiques biològiques que defineixen els organismes vius que fins i tot és adient el debat de si en realitat se'ls pot considerar o no dotats de vida.
3. El genoma dels virus pot ser de DNA o RNA; de cadena doble o cadena senzilla; lineal o circular; genoma continu o segmentat, i en aquest darrer cas els fragments poden reunir-se en un sol virió (genoma fragmentat) o per contra cada fragment genòmic en virions separats (genoma multipartit).
4. Una vegada entra el genoma viral dins la cèl·lula, aquesta es veu "obligada" a dirigir la maquinària generadora de genomes i proteïnes cap a la producció de components virals.
5. Els virus no experimenten divisió ni creixement, la generació dels virions descendents es produeix per muntatge de components virals nous sintetitzats per l'hoste cel·lular.
6. Els virions descendents estenen la infecció cap a altres cèl·lules.



ques (de parentiu). La primera gran agrupació atén a quin és el tipus d'àcid nucleic del genoma del virió, és a dir, DNA o RNA (àcid desoxiribonucleic o àcid ribonucleic). Però aquest és un criteri massa simple, ja que, a més, s'ha de tenir en compte que durant la replicació del genoma aquest pot passar per còpies intermediàries formades per un àcid nucleic diferent de l'àcid nucleic del genoma del virió. D'aquesta manera, i tenint en compte genoma i intermediaris de replicació, tots els virus entren dins de les set classes definides (vegeu quadre adjunt).

Un altre tema molt recurrent és el de la variabilitat viral, sobretot en els virus amb genoma de RNA que tenen una major tendència a acumular mutacions perquè els seus enzims replicatius –polimerases de RNA– presenten una major taxa d'error. Aquesta variabilitat és responsable que soques diferents d'un mateix virus, per exemple el virus de la grip, presenten noves propietats immunogèniques capaces de burlar les vacunes efectives contra infeccions esdevingudes en anys anteriors.

■ VACUNES VIRALS

El virus de la verola ocupa el poc menyspreable honor de comptar amb una vacuna efectiva des de fa més de 200 anys. En un principi la immunitat contra el virus de la verola o variolació consistia a inocular al braç d'individus sans un extracte obtingut d'una pústula de verola d'un altre individu malalt. Aquest mètode, bast però raonablement efectiu –només morien per variolació un 1% mentre que la mortalitat per la malaltia era del 25% o més en infants– va ser substituït, com ara veurem, per la vacunació. El virus de la verola té un parent no massa llunyà que infecta vaques, i cap al 1790 el metge rural Edward Jenner (1749-1823) va observar que les dones muniydores tenien una protecció, hipotèticament adquirida, contra la verola humana. En un experiment sense precedents, que avui no aprovaria cap agència de control de noves vacunes, Jenner va “vacunar”, amb virus de la verola a un xiquet sa i més tard el va infectar deliberadament amb virus de la verola humana. El resultat va ser plenament satisfactori i les èpiques campanyes de vacunació en el Vell i Nou Món es van estendre fins als racons més llun-

«EN UN EXPERIMENT SENSE PRECEDENTS EDUARD JENNER VA “VACUNAR”, AMB VIRUS DE LA VEROLA A UN XIQUET SA I MÉS TARD EL VA INFECTAR DELIBERADAMENT AMB VIRUS DE LA VEROLA HUMANA. EL RESULTAT VA SER PLENAMENT SATISFACTORI»

yans. De fet, cap als anys vuitanta del segle xx es va declarar eradicada la verola, i actualment només en tenen una possessió i custòdia declarada dos laboratoris, un als EUA i un altre a Rússia, on poden experimentar-hi amb fins preventius i científics.

Amb tot, no hem d'oblidar que en les actuals condicions de relativa guarda baixada, el virus de la verola és un perfecte agent bioterrorista. D'altra banda, l'eradicació de la verola és actualment un paradigma dins de les campanyes universals d'immunització contra agents infecciosos.

Si en la pràctica existeix una vacuna eficaç, i aquest és un privilegi amb què ens agradaria comptar per a altres malalties infeccioses, i es donen certes condicions addicionals, com per exemple absència d'hostes reservoris no humans, hauria de ser teòricament possible eradicar altres malalties víriques com

ara la poliomièlitis, el xarampió o la rubèola. En la pràctica alguns entrebancs col·laterals a les campanyes de vacunació –com la pobresa, els conflictes bèl·lics i les dificultats d'accés a serveis sanitaris i educatius– compliquen l'aplicació de projectes elaborats des d'higiènic despatxos.

■ PETITA HISTÒRIA DEL PETIT ENEMIC

Des de quan són aquestes petites bestioles entre nosaltres, els éssers vius? No ho podem pas saber. En l'actualitat les

eines de reconstrucció del passat evolutiu dels organismes vius es basen en l'anàlisi filogenètica a partir de la informació emmagatzemada als genomes i en l'eventual comparació amb dades del registre fòssil d'organismes extints o no. És clar que no tots els organismes compten amb materials perdurables, especialment en el cas dels microorganismes, tot i que de vegades s'han rescatat alguns virus antics, com per exemple algunes mostres de virus aïllats de la grip del 1918 a partir de teixits parafinats o congelats sota el permagel i també papil·lomavirus a partir d'un condiloma d'una mòmia italiana del segle xvi.

És per això, que per a determinar les primeres infeccions virals descrites, l'arqueologia i la història proporcionen una inestimable font de dades. El primer registre d'una infecció viral ens l'ha proporcionat un famós jeroglífic de Memfis, la capital de l'antic

CLASSIFICACIÓ DELS VIRUS

■ VIRUS AMB GENOMA I INTERMEDIARIS DE REPLICACIÓ DE DNA

Classe I. Virus de DNA de cadena doble (dsDNA, en les seues sigles en anglès). Aquest grup compta amb un rang de grandàries genòmiques molt àmplies (entre 4.500 i 1.200.000 nucleòtids), i inclou els virus més grans. Els seus genomes presenten forma circular o lineal, i infecten arqueobacteris, eubacteris i dos dels quatre regnes dels eucariotes: els protistes i els animals. Alguns vells coneguts per a la nostra espècie són els adenovirus, el virus de l'herpes, els papil·loma-virus (formen berrugues i condilomes) i el virus de la verola.

Classe II. Virus de DNA de cadena senzilla (ssDNA). Els virus de DNA de cadena senzilla tenen un genoma d'entre 1.300 i 11.000 nucleòtids, presenten genomes lineals o circulars i sovint es troben fragmentats, fins a 11 segments com en el cas dels virus d'aquesta classe que infecten plantes. Altres virus d'aquest grup infecten bacteris, insectes, mamífers, aus i rèptils.

■ VIRUS AMB GENOMA I INTERMEDIARIS DE REPLICACIÓ DE RNA

Classe III. Virus de RNA de cadena doble (dsRNA). Aquests virus presenten genomes lineals segmentats (entre 2 i 12 segments) la suma dels nucleòtids dels quals resulta en unes grandàries genòmiques d'entre 3.000 i 29.000 nucleòtids. Infecten eubacteris i tots quatre regnes eucariotes: protistes, fongs, plantes i animals. Els més coneguts entre nosaltres són els *Rotavirus*, que són la causa més comuna de diarrea greu arreu del món, i el virus de la llengua blava, que infecta vaques i ovelles.

Classe IV. Virus de RNA de cadena senzilla i polaritat positiva (ssRNA+). S'anomenen de polaritat positiva perquè el genoma coincideix amb la polaritat dels seus RNA missatgers, motlles de la síntesi proteica. Alguns presenten genomes fragmentats (entre 1 i 5 fragments), sobretot, com en altres classes, aquells que infecten plantes. Les grandàries genòmiques oscil·len entre

2.300 i 31.400 nucleòtids. Ens són familiars d'aquesta classe: el virus de l'hepatitis C, el virus de la febre aftosa o el coronavirus –recentment descrit– causant de la SARS (síndrome respiratòria aguda greu).

Classe V. Virus de RNA de cadena senzilla i polaritat negativa (ssRNA–). Són de polaritat negativa perquè el genoma presenta polaritat complementària a la dels RNA missatgers. El genoma d'aquests virus és sempre lineal, tot i que alguns el tenen segmentat (fins a vuit fragments) com és el cas del virus de la grip. El seu rang d'hostes inclou bàsicament animals i plantes, i presenten unes grandàries genòmiques d'entre 9.000 i 25.000 nucleòtids. Altres coneguts són el virus del xarampió, el virus de les galteres (parotiditis), el virus de la ràbia i el temut virus d'Ebola.

■ VIRUS AMB GENOMA DE RNA I INTERMEDIARIS DE REPLICACIÓ DE DNA

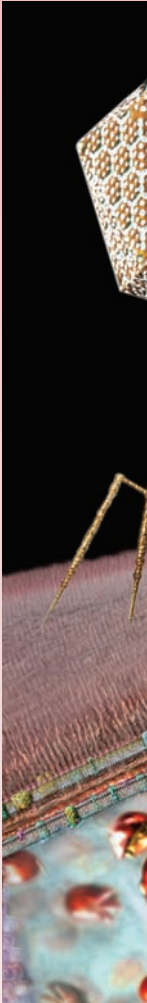
Classe VI. Retrovirus. Els virions d'aquesta classe compten amb dues molècules de genoma –aleshores són diploides– de RNA cadena senzilla i polaritat positiva, però no es poden pas transcriure directament: s'han d'integrar al genoma del seu hoste per completar el cicle viral. El rang d'hostes inclou moltes espècies de mamífers, aus i peixos, i el rang de grandària genòmica oscil·la entre 2.600 i 13.200 nucleòtids. Els millor estudiats són el virus de la immunodeficiència humana (VIH) i el de la immunodeficiència dels simis (VIS) d'on prové.

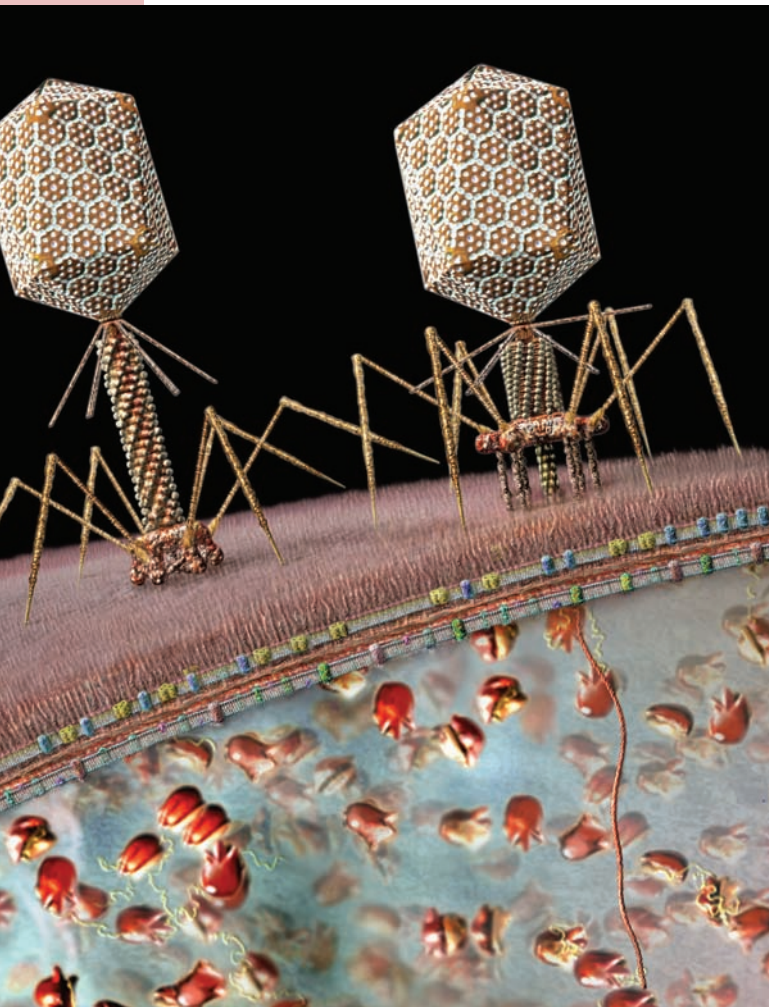
■ VIRUS AMB GENOMA DE DNA I INTERMEDIARIS DE REPLICACIÓ DE RNA

Classe VII. Pararetrovirus. Aquesta és la classe més nova, creada per acomodar l'últim grup de virus descrits. Són virus amb genoma circular de DNA de cadena doble parcial amb una grandària al voltant de 3.000 i 8.000 nucleòtids, respectivament per als pararetrovirus que infecten animals i plantes. El més estudiat és el virus de l'hepatitis B.

A. B.

«AMB L'ARRIBADA DE NOVES EINES PROPORCIONADES PER LA BIOLOGIA MOLECULAR, L'ACCÉS A PARTS MÉS ÍNTIMES HA ESTAT POSSIBLE I, EN CONSEQÜÈNCIA, HA SORGIT UNA NOVA CLASSIFICACIÓ MÉS FUNCIONAL BASADA EN RELACIONS FILOGENÈTIQUES»





Fase inicial del cicle viral dels bacteriòfags. La il·lustració representa dos bacteriòfags sobre la paret cel·lular d'un bacteri. El bacteriòfag de la dreta està introduint el seu genoma dins la cèl·lula.

© Russell Lightley

«EL FUTUR DE LA VIROLOGIA ES TROBA DIRECTAMENT RELACIONAT AMB L'IMPACTE DE LES INFECCIONS VIRALS SOBRE L'ESPÈCIE HUMANA I SI TENIM EN COMPTE L'EXTRAORDINARI CREIXEMENT DE LA POBLACIÓ HUMANA EN ELS DARRERS SEGLES, PODREM PREDIR QUE DELS VIRUS SENTIREM MOLT A PARLAR I CADA VEGADA MÉS»

Egipte, datat cap a l'any 1400 abans de Crist. La pedra tallada mostra un sacerdot amb signes clínics evidents de paràlisi provocada per poliomielitis. També les pústules de la mòmia del faraó Ramsès V, mort el 1196 abans de Crist, fan pensar en una mort relacionada amb la verola. Se sap que les pràctiques de variolació contra la verola ja s'efectuaven a la Xina un segle abans de Crist, però no va ser fins a l'any 1880 en què, tots dos, Robert Koch i Louis Pasteur s'interessaren per delimitar els agents causants de les malalties infeccioses.

Més endavant Pasteur va estudiar l'agent responsable de la ràbia sense arribar a discriminar si es tractava d'un bacteri o bé d'un altre microorganisme. L'any 1892 el botànic rus Dimitri Ivanowski va demostrar que extractes de plantes de tabac malaltes passats a través de filtres molt fins, capaços de retenir bacteris, no barraven el pas a uns altres agents submicroscòpics causants de la malaltia en plantes sanes. Un xic més tard (1898), es va proposar un agent, de característiques semblants, com a responsable de la febre aftosa que afecta potes i peus del ramat. Tot i això, encara no es va admetre que aquests agents foren capaços d'infectar persones, fins que en l'any 1901 es va demostrar que l'agent infeccios causant de la poliomielitis era un virus. Més endavant es descobriren els virus que infecten bacteris i que reben el nom específic de bacteriòfags.

I no s'albira, de moment, un declivi de la virologia. El futur d'aquesta disciplina es troba directament relacionat amb l'impacte de les infeccions virals sobre l'espècie humana i les espècies vegetals i animals que especialment interessin als humans. Un impacte que és directament proporcional a la densitat poblacional, ja que el seu augment afavoreix les transmissions infeccioses. Es per això, que si tenim en compte l'extraordinari creixement de la població humana en els darrers segles, podrem predir que dels virus sentirem molt a parlar i cada vegada més. ☺

M. ALMA BRACHO

MÉS INFORMACIÓ

All the virology on the WWW, <<http://www.virology.net/>>, enllaç on es poden trobar una col·lecció d'altres enllaços relacionats amb la virologia.

COMITÈ INTERNACIONAL DE TAXONOMIA VIRAL: *The International Committee on Taxonomy of Viruses*, <<http://ncbi.nlm.nih.gov/ICTV/>>, portal del Comitè Internacional de Taxonomia Viral.

UNIVERSITAT D'ALACANT: *El portal de la virologia en espanyol*, <<http://virologia.ua.es/>>.

M. Alma Bracho. Tècnic Superior d'Investigació. Unitat de Genètica Evolutiva. Institut "Cavanilles" de Biodiversitat i Biologia Evolutiva. Universitat de València.

VIRUS EMERGENTS: UN REpte PER A LA INVESTIGACIÓ DEL SEGLE XXI

Ester Lázaro Lázaro

NEWLY EMERGING VIRUSES: A CHALLENGE FOR THE RESEARCHERS OF THE XXI CENTURY. SOME YEARS AGO THERE WAS A CERTAIN OPTIMISTIC AIR REGARDING THE CONTROL AND ERADICATION OF INFECTIOUS DISEASE MEDIUM-TERM. THIS FORECAST HAS BEEN BROKEN, AMONG OTHER REASONS, DUE TO THE APPEARANCE OF NEW DISEASES CAUSED BY VIRAL AGENTS UNKNOWN UNTIL NOW IN HUMANS, SUCH AS THE VIRUS OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY, THE HEPATITIS C VIRUS, THE EBOLA VIRUS, SOME ANTIVIRUS AND UNKNOWN STRAINS OF THE 'FLU' VIRUS OR THE CORONAVIRUS.

Durant els últims anys hem estat testimonis de l'alarma suscitada davant l'aparició de diverses malalties causades per virus que, per a distingir-los dels que ens afecten habitualment, s'han denominat virus emergents (figura 1). Aquest terme sembla indicar que ens trobem davant virus nous, de recent aparició. No obstant això, com veurem més endavant, la majoria d'aquests virus ja existien en la naturalesa encara que, com que no causaven malalties a la nostra espècie, passaven desapercebuts. També hi ha altres virus, com els causants del dengue o alguns tipus d'encefalitis, que són coneguts des de molt antic i la distribució geogràfica dels quals, durant centenars o milers d'anys, ha estat restringida a límits molt concrets. En els últims temps, però, aquests límits s'han expandit i aquestes malalties han començat a atacar en regions allunyades de les tradicionalment afectades. En alguns casos, han estat les modificacions en el material genètic viral les que han permès al virus adquirir els canvis fenotípics necessaris per a infectar i poder replicar-se en un nou tipus cel·lular. En altres casos, per a explicar l'aparició d'una nova malaltia d'origen viral, cal parlar de desequilibris en les relacions que el virus estableix en la naturalesa amb les espècies que usualment són infec-

tades per ell, és a dir amb els seus hostes habituals. Normalment és difícil identificar una causa concreta que condueca a l'aparició d'una nova malaltia i és necessari que diverses circumstàncies ocorreguen simultàniament perquè un virus pugui arribar a establir una interacció estable amb una espècie alternativa.

Com s'ha indicat en la introducció d'aquest monogràfic, els virus són patògens obligats, és a dir, per a reproduir-se necessiten infectar cèl·lules que els presten el seu metabolisme per poder dur a terme la producció de les proteïnes virals i la replicació del seu genoma. La possibilitat que un organisme o un tipus cel·lular siga infectat per un virus concret depèn de l'existència a la superfície cel·lular de molècules receptores amb què el virus pugui interaccionar. L'existència d'aquests receptors és el que determina el rang d'especificitat del virus, és a dir els

hostes o organismes susceptibles de ser infectats.

«NORMALMENT ÉS DIFÍCIL IDENTIFICAR UNA CAUSA CONCRETA QUE CONDUECA A L'APARICIÓ D'UNA NOVA MALALTIA I ÉS NECESSARI QUE DIVERSES CIRCUMSTÀNCIES OCORREGUEN SIMULTÀNIAMENT PERQUÈ UN VIRUS PUGA ARRIBAR A ESTABLIR UNA INTERACCIÓ ESTABLE AMB UNA ESPÈCIE ALTERNATIVA»

■ EL SALT VIRAL ENTRE ESPÈCIES ÉS UN FENOMEN RAR

A més de la multiplicació viral que té lloc intracel·lularment, els virus, per a poder mantenir-se en la naturalesa, necessiten establir unes cadenes de

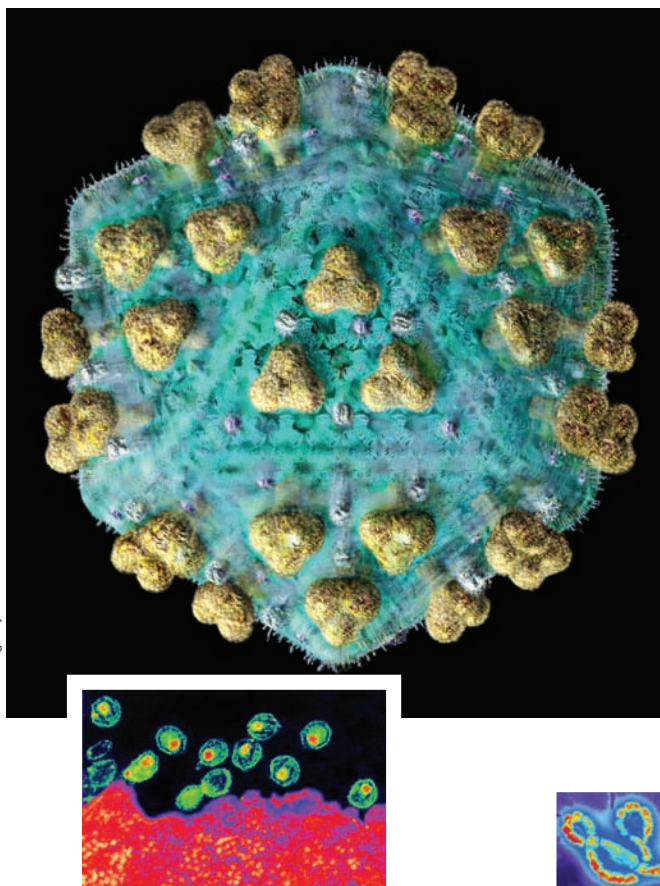
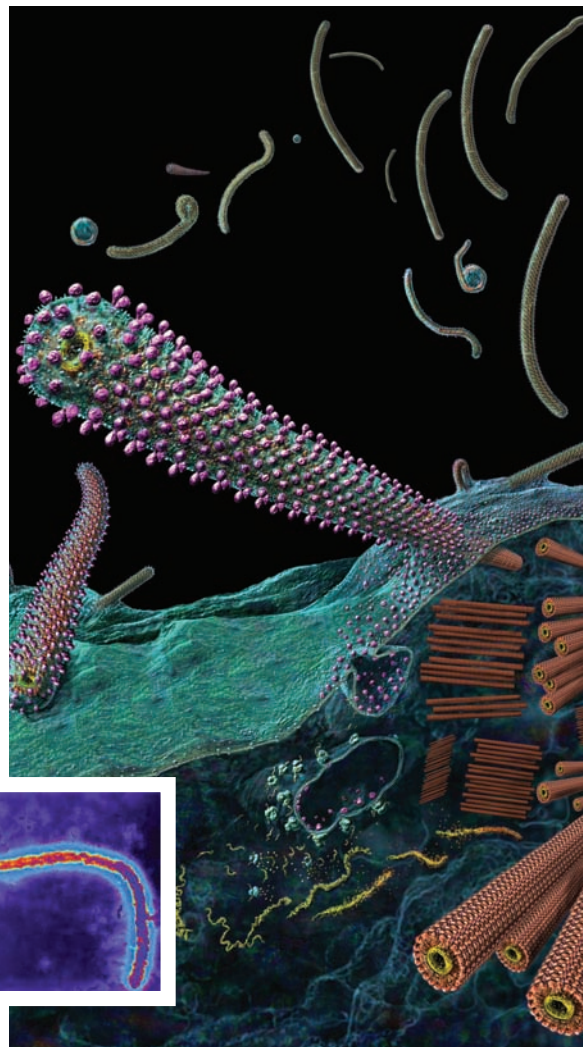


Figura 1. Alguns nous virus detectats recentment. Dalt, micrografia electrònica del virus de la SIDA i una interpretació del mateix virus. A la dreta el virus de l'Ebola, micrografiat electrònicament i una interpretació del virus mostrant els seus diferents cicles.

transmissió estables entre organismes. Les interaccions que s'estableixen entre els hostes virals i els virus poden ser molt diverses. Hi ha virus que causen malalties, i fins i tot que poden produir la mort dels individus infectats. No obstant això, a llarg termini, ambdues espècies sobreviuen. La interacció entre el virus i el seu hoste és un procés dinàmic en què tots dos evolucionen. És freqüent que el virus atenui la seua virulència i, al mateix temps, l'hoste també evoluciona per a fer-se més resistent al virus. D'aquesta manera es poden establir interaccions molt estables en què el virus és capaç de multiplicar-se en el seu hoste sense causar-li símptomes greus de malaltia. L'establiment d'una relació d'aquest tipus és un procés lent, que en molts casos és el resultat de milions d'anys d'evolució conjunta del patògen i l'hoste. El nombre de virus que es mantenen en la naturalesa establint interaccions d'aquest tipus possiblement és molt més alt



del que imaginem. Normalment hi ha un equilibri que permet que els virus no isquen dels seus cicles de transmissió habituals o que ho facen només ocasionalment. No obstant això, quan aquest equilibri s'altera és possible que es produeixi la infecció d'una espècie alternativa, que pot ser la humana (figura 2). En aquest cas, és usual que es produeixi una malaltia amb símptomes més greus, ja que la nova espècie s'enfronta a un agent per al qual no disposa d'una resposta immunològica eficient. En la majoria de les ocasions el virus no pot propagar-se eficaçment entre organismes i els individus infectats són un punt mort en la transmissió del virus. D'aquesta manera no representa una amenaça per a la supervivència de la nova espècie. Aquest és un fet freqüent en virus que causen símptomes molt greus a les seues víctimes, perquè n'impeixen el desplaçament i això redueix les possibilitats de contagi. Entre els exemples de l'emergència ocasio-

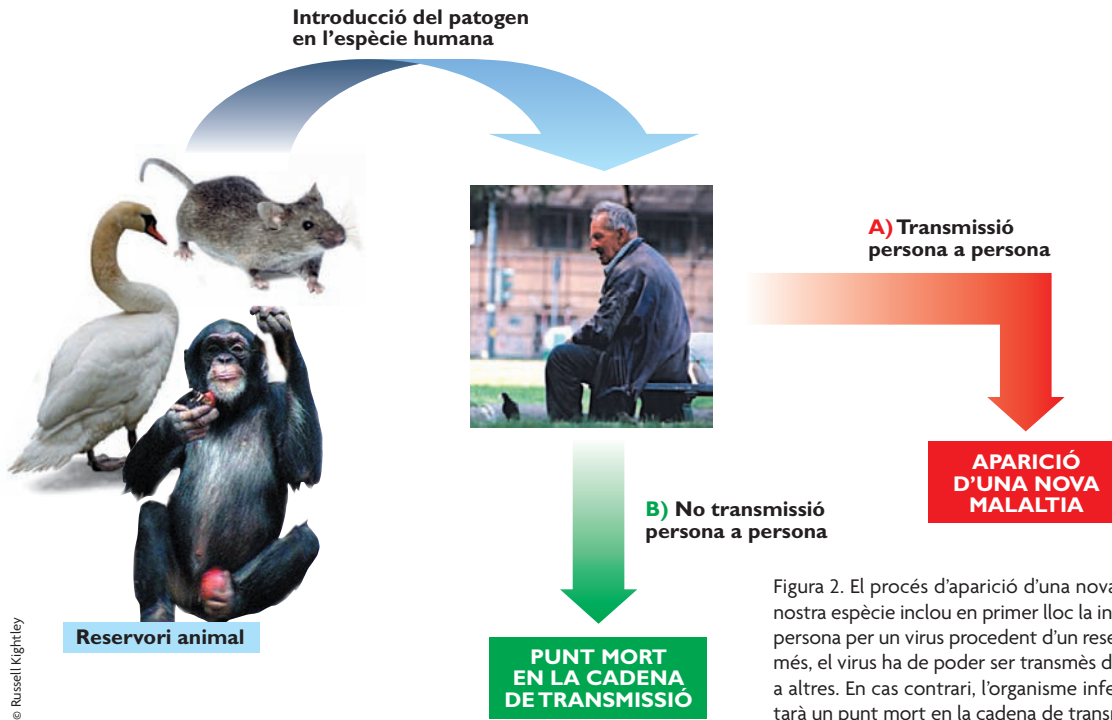


Figura 2. El procés d'aparició d'una nova malaltia en la nostra espècie inclou en primer lloc la infecció d'alguna persona per un virus procedent d'un reservori animal. A més, el virus ha de poder ser transmès d'unes persones a altres. En cas contrari, l'organisme infectat representarà un punt mort en la cadena de transmissió viral.

nal de virus en humans n'hi ha de propagats a través de vectors (normalment mosquits o caparres) que incidentalment poden transmetre el virus a organismes que estan fora dels cicles habituals de manteniment del patogen. Altres exemples de virus que no han aconseguit establir cadenes de transmissió estable en la nostra espècie són alguns dels causants de febres hemorràgiques, que solen ser endèmics de mamífers rosegadors, encara que hi ha casos, com l'Ebola, en què l'hoste habitual del virus encara no ha estat identificat. El virus de la grip aviària H5N1 que el passat hivern va causar alarma mundial per la seua capacitat per a infectar directament humans és un altre exemple de virus que de moment no ha aconseguit transmetre's reeixidament en la nostra espècie. No obstant això, no hem d'oblidar les característiques especials del virus de la grip, que posseeix un genoma compost per 8 segments. Si es produeix la coinfecció d'una cèl·lula humana pel virus de la grip aviària i per un virus de la grip humana, dels que circulen habitualment cada hivern, es pot produir un virus mixt que continga en la mateixa partícula segments genòmics procedents d'ambdós virus. Moltes de les combinacions possibles

«NORMALMENT HI HA UN EQUILIBRI QUE PERMET QUE ELS VIRUS NO ISQUEN DELS SEUS CICLES DE TRANSMISSIÓ HABITUALS O QUE HO FACEN NOMÉS OCASIONALMENT»

no seran viables, però altres poden contenir els gens necessaris perquè el virus es multiplique eficientment en les nostres cèl·lules i a més puga ser transmès entre humans. Aquests virus de la grip poden ser altament patogènics i causar greus pandèmies, un fet que s'ha repetit periòdicament al llarg de la història.

Hi ha altres casos en què el virus és capaç de transmetre's reeixidament entre persones. Encara que inicialment aquest procés pot estar molt limitat perquè el virus no està ben adaptat a multiplicar-se en la nostra espècie, té la capacitat d'anar adquirint mutacions que li permeten crear una interacció estable amb el nou hoste. Açò és el que ha ocorregut amb la SIDA. Es pensa que el virus causant de la major part dels casos de SIDA que hi ha en el món, el VIH-1 (virus de la immunodeficiència humana del tipus 1) té el seu origen en el VIScpz (virus de la immunodeficiència de simis típic d'una subespècie de ximpanzés). La hipòtesi més probable és que inicialment el VIH-1 va començar a causar infeccions en humans a causa de l'exposició de les membranes cutànies o mucoses humanes a la sang d'animals infectats. Ja que la caça de primats no humans és un fet que s'ha practicat a Àfrica durant

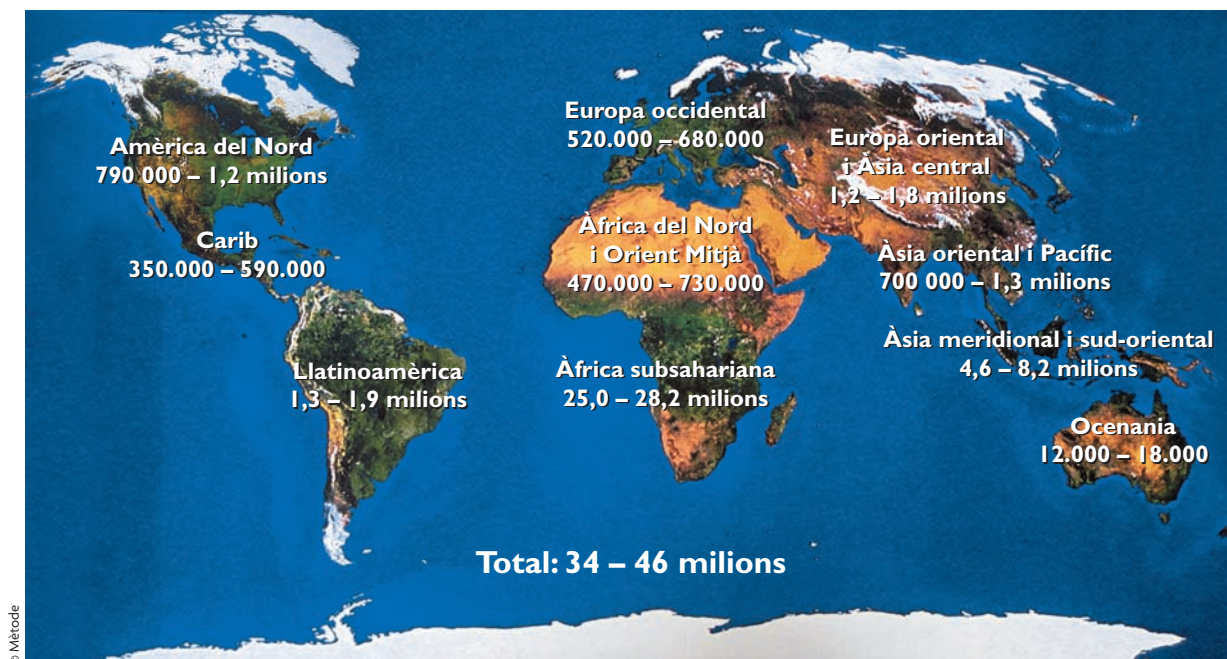


Figura 3. Nombre estimat de persones infectades pel virus de la SIDA a finals de l'any 2003. (Font: Organització Mundial de la Salut.)

segles, cal preguntar-se per què ha estat en el segle XX quan la SIDA s'ha convertit en una pandèmia que afecta ja més de 40 milions de persones (figura 3). La resposta no és simple i han hagut de confluïr cert nombre de circumstàncies pròpies de la nostra època perquè, el que podria haver estat una malaltia que sorgira només de forma ocasional, s'haja convertit en una amenaça tan greu per a la nostra espècie.

Un altre exemple d'un virus nou que va aconseguir transmetre's amb gran facilitat en la nostra espècie és el coronavirus causant de la SARS. En aquest cas la difusió del virus es va facilitar perquè els símptomes inicials de la malaltia eren molt semblats als d'altres afeccions respiratòries i això va dificultar la identificació de les persones infectades, que en poc de temps van poder transmetre el virus a llargues distàncies.

■ FACTORS QUE AFAVOREIXEN L'APARICIÓ DE NOVES MALALTIES VIRALS

Quins són els factors que contribueixen a introduir virus propis d'altres espècies en humans i quines

mesures podem prendre són les preguntes més immediates que sorgeixen. No obstant això, respondre-les no és fàcil. En principi, qualsevol circumstància que facilite el contacte amb animals portadors de patògens o que propicie l'adaptació d'un nou virus a l'espècie humana ha de ser tinguda en compte. Vivim en una època en què s'estan produint grans canvis socials,

econòmics, polítics, ecològics, etc. Tots aquests canvis poden afectar l'equilibri que existeix en la naturalesa entre els virus i els seus hosts (figura 4). En poblacions reduïdes molts virus fallen per establir cadenes de transmissió estables. No obstant això, la concentració de gran part de la humanitat en grans ciutats facilita enormement la transmissió viral. També el gran nombre de desplaçaments humans contribueix enormement a difondre virus per àmplies

regions del planeta. Podem pensar en la SARS, una malaltia que va sorgir a Xina, i que en molt poc de temps es va estendre a regions molt allunyades i que va causar alarma mundial. Altres exemples de la importància dels desplaçaments humans en l'extensió de malalties els tenim en el tràfic d'esclaus que va portar la febre groga a Amèrica o la colonització d'a-

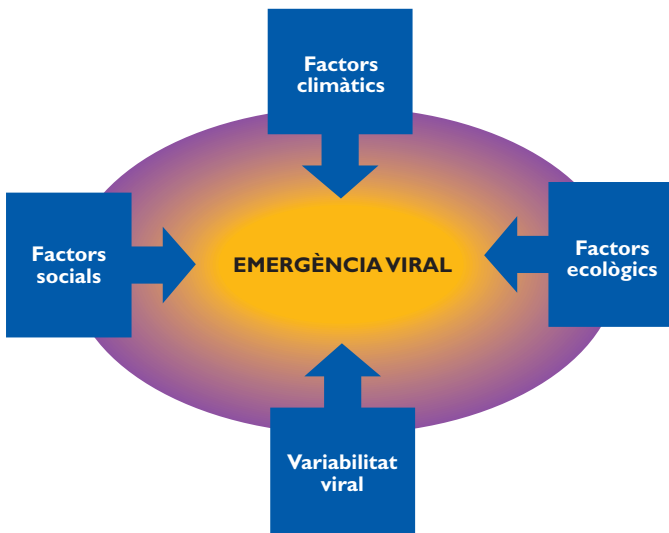


Figura 4. Alguns exemples dels factors que poden influir de forma interrelacionada en l'emergència de virus en una nova espècie.

«PODEM DIR QUE EL NOMBRE DE VIRUS QUE EXISTEIX EN LA NATURALESA EN RESERVORIS VIRALS DESCONEGUTS ÉS MOLT MÉS ALT DEL QUE IMAGINEM»

quest mateix continent, que va fer que virus com el de la verola o el xarampió causaren estralls entre la població indígena. Actualment el canvi climàtic global que està produint alteracions en la temperatura i en la distribució de precipitacions en quasi tot el planeta, també té conseqüències en la distribució d'animals que poden actuar com a vectors o reservoris virals facilitant-ne la distribució per altres latituds.

■ LA VARIABILITAT VIRAL ACCELEERA ELS PROCESSOS D'ADAPTACIÓ A NOVES ESPÈCIES

Fins ara tots els factors de què hem parlat són factors externs al virus. No obstant això, hi ha un factor intrínsec al virus que té una importància crucial, tant en la possibilitat d'infectar una espècie diferent de l'habitual com en la capacitat perquè el virus pugui transmetre's eficientment entre organismes. Aquest factor és la gran capacitat de variació viral, deguda a l'alta taxa d'error de les polimerases que copien el material genètic dels virus, el genoma dels quals és constituït per RNA. Aquest fet, unit a l'elevada velocitat de replicació viral i a l'elevat nombre d'individus que componen les poblacions virals, dóna lloc a la formació d'unes estructures poblacionals altament heterogènies, compostes per virus els genomes de els

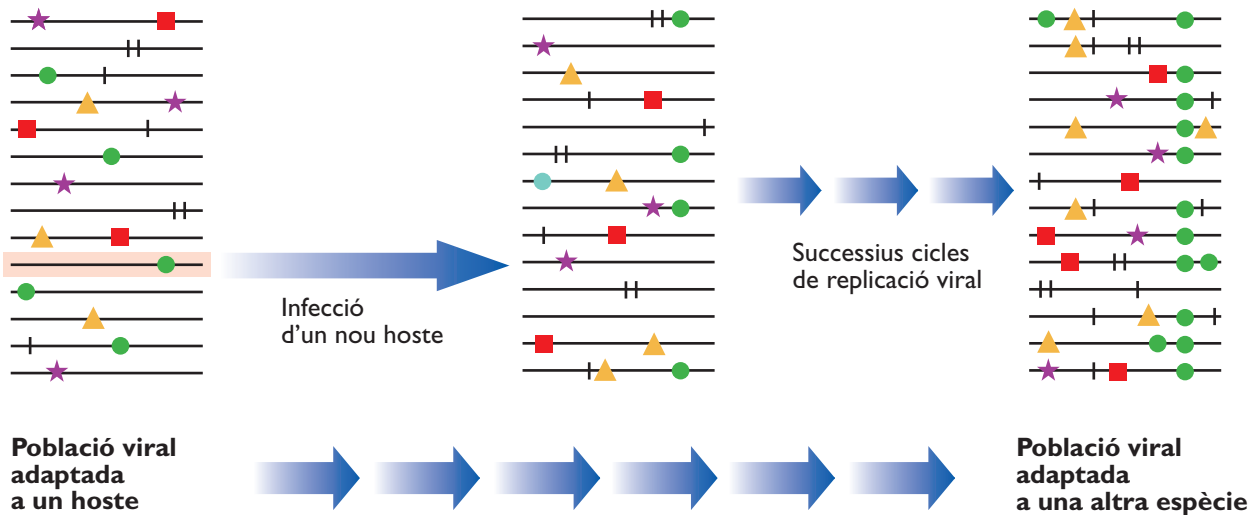


Figura 5. Procés d'adaptació viral a un nou hoste. Cada línia representa un genoma viral i cada símbol indica mutacions respecte a la seqüència consens (que correspon a la seqüència de nucleòtids més representats en cada posició en el conjunt de la població). Quan es produeix la infecció d'una nova espècie, el genoma millor adaptat (el quadrat en l'esquema) es reproduïu més ràpidament, de manera que les mutacions que presenta arriben a ser majoritàries en la població viral.

quals són semblants però no idèntics. Aquestes poblacions són estructures dinàmiques en què contínuament actuen els processos de producció de nous mutants, selecció dels millor adaptats i eliminació dels menys viables. Quan es produeix un canvi en l'ambient, com pot ser la infecció d'un nou hoste o el tractament amb un antiviral, els virus que presenten algun avantatge en les noves circumstàncies es multiplicaran més efectivament i originaran una nova població amb característiques diferents de l'anterior (figura 5). Perquè aquest procés tinga lloc és necessari que hi haja un nombre de rondes de replicació suficients que permeten a la població viral acumular les mutacions necessàries per a adaptar-se al nou ambient. En el cas de l'adaptació a un nou hoste, això significa la transmissió del virus d'un organisme a un altre, és a dir la creació d'una cadena de transmissió estable. El mateix procediment de selecció i ampliació de les variants millor adaptades permet l'aparició de soques virals resistents als tractaments amb antivirals, un problema especialment greu en el cas de la SIDA, o l'aparició de variants que no poden interaccionar amb els anticossos produïts pel sistema

immune en infeccions prèvies, com ocorre en el cas de la grip.

En resum, podem dir que el nombre de virus que existeix en la naturalesa en reservoris virals desconeguts és molt més alt del que imaginem. L'entrada de l'home en molts ecosistemes abans inaccessibles porta amb si el risc que s'afavoresca la transferència de virus a la nostra espècie. Davant aquesta situació, la qüestió més important és que els sistemes sanitaris estiguen alerta i informen de l'aparició de qualsevol nou símptoma de malaltia inusual. El fet que la majoria dels virus considerats emergents hagen estat detectats en països del Tercer Món no limita la tasca d'impedir l'aparició de noves malalties i controlar-ne l'expansió a aquests països. Aquesta és una responsabilitat de tota la humanitat, per damunt d'interessos econòmics i de prejudicis socials que podrien limitar l'efectivitat de les accions a emprendre. ⊕

BIBLIOGRAFIA

LÁZARO, E.; C. ESCARMÍS (2002): *Virus emergentes: la amenaza oculta*, Equipo Sirius SA.

Ester Lázaro Lázaro. Investigador Postdoctoral. Centro de Astrobiología, INTA-CSIC. Torrejón de Ardoz, Madrid.



PASAJES

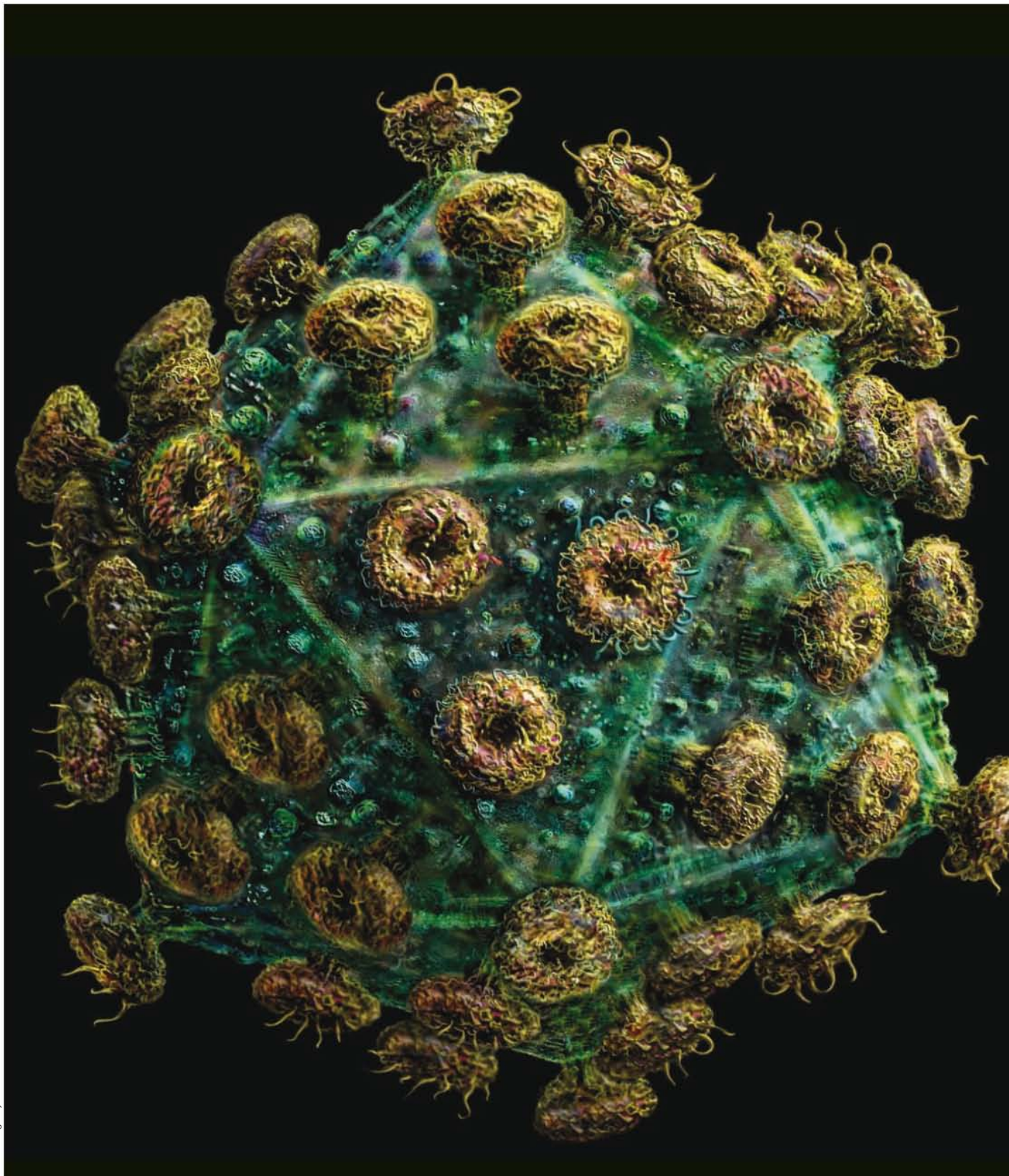
DE PENSAMIENTO CONTEMPORÁNEO

Editorial

LA FILOSOFÍA HOY	<p>John Christian Laursen / Ironía, escepticismo, cinismo.</p> <p>Angel Faerna / La filosofía analítica.</p> <p>José Luis Pardo / El fin del pensar y la tarea de la filosofía.</p> <p>Sergio Sevilla / Cambios de perspectiva en la filosofía de hoy.</p> <p>Francisco Fernández Buey / Marxismo: continuidad y discontinuidad en el cambio de siglo.</p> <p>Jacobo Muñoz, Nicolás Sánchez Durá y Sergio Sevilla / Conversación sobre la filosofía hoy.</p>
ENTREVISTA	<p>Stanley Cavell, entrevistado por Alex R. Nadal. Filosofía y literatura, escepticismo y romanticismo.</p>
TEMAS	<p>Jeniffer Soul / Tratar objetos como personas. Cosificación, pornografía y la historia del vibrador.</p> <p>Juan José Tamayo / Modernidad, secularización y crisis de Dios.</p>
LIBROS	<p>Vicente Sanfélix / Un libro íntegro (Mariano Rodríguez González, El problema de la identidad personal).</p> <p>Anacleto Pons y Justo Serna / Apología de la historia metódica (Charles V. Langlois y Charles Seignobos, Introducción a los estudios históricos).</p> <p>Javier Palao Gil / República, socialismo y civildad en la Europa contemporánea (Antoni Domènech, El eclipse de la fraternidad).</p>

Universitat de València - Fundació Cañada Blanch
 Redacció, administració, subscripcions: Publicacions de la Universitat de València,
 Arts Gràfiques, 13 • 46101 València - c/e: psajes@uv.es





© Russell Kightley

Interpretació del virus de la SIDA

EPIDEMIOLOGIA DE LA INFECCIÓ PER L'HIV: DE LA CIÈNCIA A L'ACCIÓ

Jordi Casabona i Barbarà

EPIDEMIOLOGY OF INFECTION BY HIV: FROM SCIENCE TO ACTION. IN ITS 24 YEARS OF EXISTENCE, AIDS HAS BECOME ONE OF THE MAIN PUBLIC HEALTH CONCERNS IN COUNTRIES ALL OVER THE WORLD. BUT, PARTICULARLY FOR ECONOMIC REASONS, ITS IMPACT HAS NOT BEEN UNIFORM. IN THE DEVELOPED WORLD, HIV/AIDS IS NO LONGER ONE OF THE MAIN CAUSES OF DEATH AMONG THE YOUNG, YET, IN THE DEVELOPING WORLD IT CONTINUES TO HAVE A DESTRUCTIVE EFFECT ON THE ACTIVE POPULATION; INDEED, AIDS HAS REVERSED THE TREND OF POSITIVE DEVELOPMENT IN MANY COUNTRIES.

■ ELS PRIMERS MOMENTS. L'ORIGEN DE L'EPIDÈMIA

A l'estiu de l'any 1981, els *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dels Estats Units d'Amèrica, varen identificar cinc casos de pneumònia per *Pneumocystis carinii* (PC) en joves pacients de Los Angeles. Durant els mesos següents foren declarats a aquesta institució 26 casos de sarcoma de Kaposi (SK) provinents de Nova York i de Califòrnia. El fet que en la majoria d'aquests casos s'hi trobava un important dèficit immunològic associat a la resposta cel·lular va constituir la base argumental per acceptar l'existència d'una nova síndrome que, a partir de 1982, es va denominar síndrome d'immunodeficiència adquirida (SIDA). Per altre costat, el fet que la majoria d'ells fossin heroïnòmans, hemofílics i homosexuals va fer pensar que podia tractar-se –com es va demostrar posteriorment– d'un virus que es transmetia per via sanguínia i sexual. Un cop més l'aplicació del mètode epidemiològic mitjançant el model del persona-espai-temps va permetre generar una hipòtesis causal abans de conèixer la naturalesa biològica de l'agent etiològic i –com descriu perfectament la pel·lícula *En el filo de la duda* (1993) de Roger

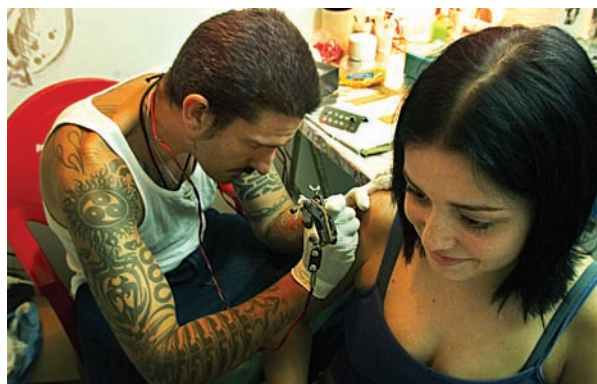
Spottiswoode– començar a aplicar, no sense grans dificultats d'acceptació, les primeres mesures preventives.

En qualsevol cas, no va ser fins l'any 1983 quan Barré-Sinoussi (Institut Pasteur, París) va identificar i aïllar un retrovirus a partir de limfòcits T perifèrics d'un pacient amb una limfadenopatia generalitzada. Des de l'any 1985 aquest virus, considerat com l'agent causal de la SIDA, es denomina virus de la immunodeficiència humana tipus 1 (VIH-1), habitualment VIH o HIV en sigles angleses. Quant a l'origen del virus i de l'epidèmia mateixa, s'han escrit prou

disbarats com per fer unes quantes pel·lícules més. Des que va ser un producte de la guerra freda –per als uns, un invent dels nord-americans, per als altres dels russos– fins que va ser un càstig diví als molts i nous vicis de les societats occidentals modernes, hi ha teories per a tots els gustos (figura 1). En qualsevol cas, la hipòtesi científicament acceptada és que el VIH constitueix una variant mutada de determinats retrovirus presents en micos africans (SIVagm, virus de la immunodeficiència símia en *Cercopithecus aethiops*), que en el seu moment, i a través de la manipulació de carn de mico crua, va passar a una



Figura 1. Caricatura sobre l'origen del VIH, publicat en *Pravda* (Reproduïda en *Time*, 17 de novembre de 1986).



© Fotos d'aquesta pàgina: Miguel Lorenzo

No es consideren vies efectives de transmissió ni els insectes ni els contactes casuals (donar-se la mà, compartir vaixelles, etc.), per tant, la transmissió parenteral, sexual i vertical són les úniques formes de contagi acceptades. Fotografies de pràctiques de risc relacionades amb la via de transmissió parenteral.

comunitat humana que es va mantenir relativament aïllada fins que en els anys seixanta o setanta els importants canvis demogràfics i conductuals van permetre la propagació massiva del virus.

■ COM ES TRANSMET I MESURES DE PREVENCIÓ

Encara que el VIH s'ha aïllat en diferents fluids orgànics, com la saliva o les secrecions bronquials, les dades epidemiològiques limiten la transmissió efectiva sols a través de la sang i productes plasmàtics contaminats, del semen, de les secrecions vaginals i cervicals, i a través de la llet materna durant la lactància. No es consideren vies efectives de transmissió ni els insectes ni els contactes casuals (donar-se la mà, compartir vaixelles, etc.); són, per tant, la transmissió parenteral, sexual i vertical les úniques formes de contagi acceptades.

Transmissió parenteral

Els factors de coagulació utilitzats en el tractament de l'hemofília van constituir una important font de transmissió fins que es va sistematitzar la tècnica d'escalfament en el seu procés d'elaboració. Així mateix, les transfusions sanguínies –fins que el 1985 no es van comercialitzar les proves de detecció d'anticossos anti-VIH– han constituït també una important font de contagi a tot el món, i encara ho són en alguns països en vies de desenvolupament on no és possible seleccionar sistemàticament les donacions.

La transmissió del VIH mitjançant l'ús compartit de material d'injecció entre usuaris de droga per via parenteral (UDVP) ha estat, fins molt recentment, la forma de contagi més freqüent a Espanya. A part del mateix fet de compartir les agulles i xeringues per a la injecció o altres formes indirectes de compar-

**«NO ES CONSIDEREN VIES
EFFECTIVES DE TRANSMISSIÓ
NI ELS INSECTES NI ELS
CONTACTES CASUALS (DONAR-SE
LA MÀ, COMPARTIR VAIXELLES,
ETC.) ESSENT PER TANT,
ÚNICAMENT LA TRANSMISSIÓ
PARENTERAL, SEXUAL I
VERTICAL LES ÚNIQUES FORMES
DE CONTAGI ACCEPTADES»**

Taula 1: Estadístiques i característiques regionals del VIH i de la sida, a finals de l'any 2004.

* La proporció d'adults (15 a 49 anys d'edat) que viuen amb el VIH en 2004, a partir de les xifres de població de l'any 2004.

Els marges de variació de les estimacions presentades en aquest quadre marquen els límits dins dels quals es troben les xifres reals, i es basen en la millor informació disponible.

	Adults i nens que viuen amb el VIH	Adults i nens infectats de nou pel VIH	Prevalència entre adults [%]*	Defuncions d'adults i nens per la SIDA
Àfrica subsahariana	25,4 milions [23,4 - 28,4 milions]	3,1 milions [2,7 - 3,8 milions]	7,4 [6,9 - 8,3]	2,3 milions [2,1 - 2,6 milions]
Àfrica del Nord i Orient Mitjà	540.000 [230.000 - 1,5 milions]	92.000 [34.000 - 350.000]	0,3 [0,1 - 0,7]	28.000 [12.000 - 72.000]
Àsia meridional i sud-oriental	7,1 milions [4,4 - 10,6 milions]	890.000 [480.000 - 2,0 milions]	0,6 [0,4 - 0,9]	490.000 [300.000 - 750.000]
Àsia oriental	1,1 milions [560.000 - 1,8 milions]	290.000 [84.000 - 830.000]	0,1 [0,1 - 0,2]	51.000 [25.000 - 86.000]
Llatinoamèrica	1,7 milions [1,3 - 2,2 milions]	240.000 [170.000 - 430.000]	0,6 [0,5 - 0,8]	95.000 [73.000 - 120.000]
Carib	440.000 [270.000 - 780.000]	53.000 [27.000 - 140.000]	2,3 [1,5 - 4,1]	36.000 [24.000 - 61.000]
Europa oriental i Àsia central	1,4 milions [920.000 - 2,1 milions]	210.000 [110.000 - 480.000]	0,8 [0,5 - 1,2]	60.000 [39.000 - 87.000]
Europa occidental i central	610.000 [480.000 - 760.000]	21.000 [14.000 - 38.000]	0,3 [0,2 - 0,3]	6.500 [<8.500]
Amèrica del Nord	1,0 milions [540.000 - 1,6 milions]	44.000 [16.000 - 120.000]	0,6 [0,3 - 1,0]	16.000 [8.400 - 25.000]
Oceania	35.000 [25.000 - 48.000]	5.000 [2.100 - 13.000]	0,2 [0,1 - 0,3]	700 [<1.700]
TOTAL	39,4 milions [35,9 - 44,3 milions]	4,9 milions [4,3 - 6,4 milions]	1,1 % [1,0 - 1,3%]	3,1 milions [2,8 - 3,5 milions]

tir material, el temps de drogoaddicció i la freqüència de les injeccions són els principals factors associats al risc de contagi en aquesta població. La prevenció de la transmissió del VIH, en aquest cas, es basa en les intervencions de reducció de danys, que inclouen tant el consell individual per a facilitar l'adquisició de conductes de menor risc –via d'ús de la droga, tècniques d'injecció, formes de desinfecció del material, etc.– com la promoció de programes substitutius –manteniment amb metadona–, i d'intercanvi d'agulles i xeringues.

Transmissió sexual

Pel que fa a les relacions entre homes homosexuals, s'accepta que el coit anal receptiu sense protecció és el factor de risc més important. La transmissió heterosexual del VIH es produeix tant d'home a dona com a l'inrevés, a través del semen i de les secrecions vaginals o sang menstrual. Si bé la transmissió d'home a dona és més efectiva (estimada en vuit vegades superior), el tipus de conducta sexual i la presència de determinats cofactors determinen en gran mesura el risc de transmissió. Tant en les relacions heterosexuals com en les homosexuals, un estat clínic avançat del cas índex com la presència de malalties de transmissió

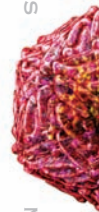
sexual augmenten considerablement el risc d'infecció.

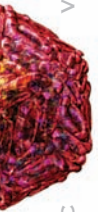
La prevenció primària de la transmissió sexual del VIH es basa en l'adopció de conductes de reducció de riscos, anomenades de "sexe més segur", encaminades a promoure pràctiques sexuals sense penetració i a l'ús sistemàtic del preservatiu com a mètode de barrera efectiu per al VIH i altres malalties de transmissió sexual (MTS). Finalment, el diagnòstic i tractament precoços de les MTS constitueix també una important mesura de prevenció primària del VIH.

La detecció precoç de la infecció pel VIH pot considerar-se una mesura de prevenció secundària de la SIDA, perquè permet la instauració primerenca de les corresponents regles terapèutiques. De la mateixa forma, pot contribuir a evitar noves infeccions a tercers persones, en la mesura que els afectats adopten les mesures de precaució necessàries tan aviat com siga possible. Per això, és molt important la normalització social de la "prova de la SIDA", per augmentar la demanda i l'accés a aquestes proves diagnòstiques.

Transmissió vertical

La transmissió del VIH d'una mare infectada al seu fill (transmissió vertical o perinatal) pot ocórrer durant l'embaràs (transplacentària), en el moment del





part o durant el període de lactància a través de la llet materna. La prevenció de la transmissió vertical es basa en la prevenció primària del VIH en les dones joves. La identificació sistemàtica de possibles conductes de risc i l'oferta de la prova de detecció d'anticossos a totes les dones que volen estar o estan embarassades permeten detectar i intervenir de manera precoç sobre la infecció pel VIH, mitjançant el tractament antiretroviral a la mare i al nadó durant una setmana després del naixement. Aquesta intervenció redueix la taxa de transmissió vertical del 21% a menys del 1,8%. En països amb accés a la lactància artificial s'ha d'evitar la lactància materna, com a forma de prevenció de la transmissió postpart del VIH.

■ SITUACIÓ ACTUAL. EPIDEMIOLOGIA DESCRIPTIVA DEL VIH I DE LA SIDA

El programa de la SIDA de les Nacions Unides (UNAIDS) va estimar que en el mes de desembre de l'any 2004 el nombre total de persones en el món que vivien amb el VIH/SIDA era de 39,4 milions i destacava que 25,4 milions (64,5%) es trobaven a l'Àfrica subsahariana. Del total d'infectats, 2,2 milions són nens i 17,6 dones. L'impacte internacional d'aquesta epidèmia queda demostrat pel fet que en l'any 2004 s'han produït 3,1 milions de morts directament atribuïbles a aquesta infecció; 510.000 d'aquestes defuncions han ocorregut en menors de quinze anys. Durant aquest mateix any s'ha estimat que s'han infectat 4,9 milions de persones, de les quals un 13% tenen menys de quinze anys.

La distribució geogràfica i la distribució percentual de les vies de transmissió s'han modificat considerablement en els vint anys que han transcorregut des del principi de l'epidèmia; malgrat la tendència a estabilitzar-se en determinades zones geogràfiques, s'ha de considerar com una important malaltia emergent en moltes regions, especialment en els països de l'ex-Unió Soviètica (Ucraïna i Federació de Rússia), Xina i països del sud-est asiàtic, com l'Índia, Vietnam, Indonèsia i Nepal. A nivell mundial, entre el 75 i el 80% de les infeccions s'han produït per una relació sexual no protegida, essent en més del 75% una relació heterosexual. Entre els nens, més del 90% de les infeccions són atribuïbles al contagi vertical (taula 1).

«SI BÉ LA TRANSMISSIÓ D'HOME A DONA ÉS MÉS EFECTIVA (VUIT VEGADES SUPERIOR), EL TIPUS DE CONDUCTA SEXUAL I LA PRESENCIA DE DETERMINATS COFACTORS DETERMINEN EN GRAN MESURA EL RISC DE TRANSMISSIÓ»

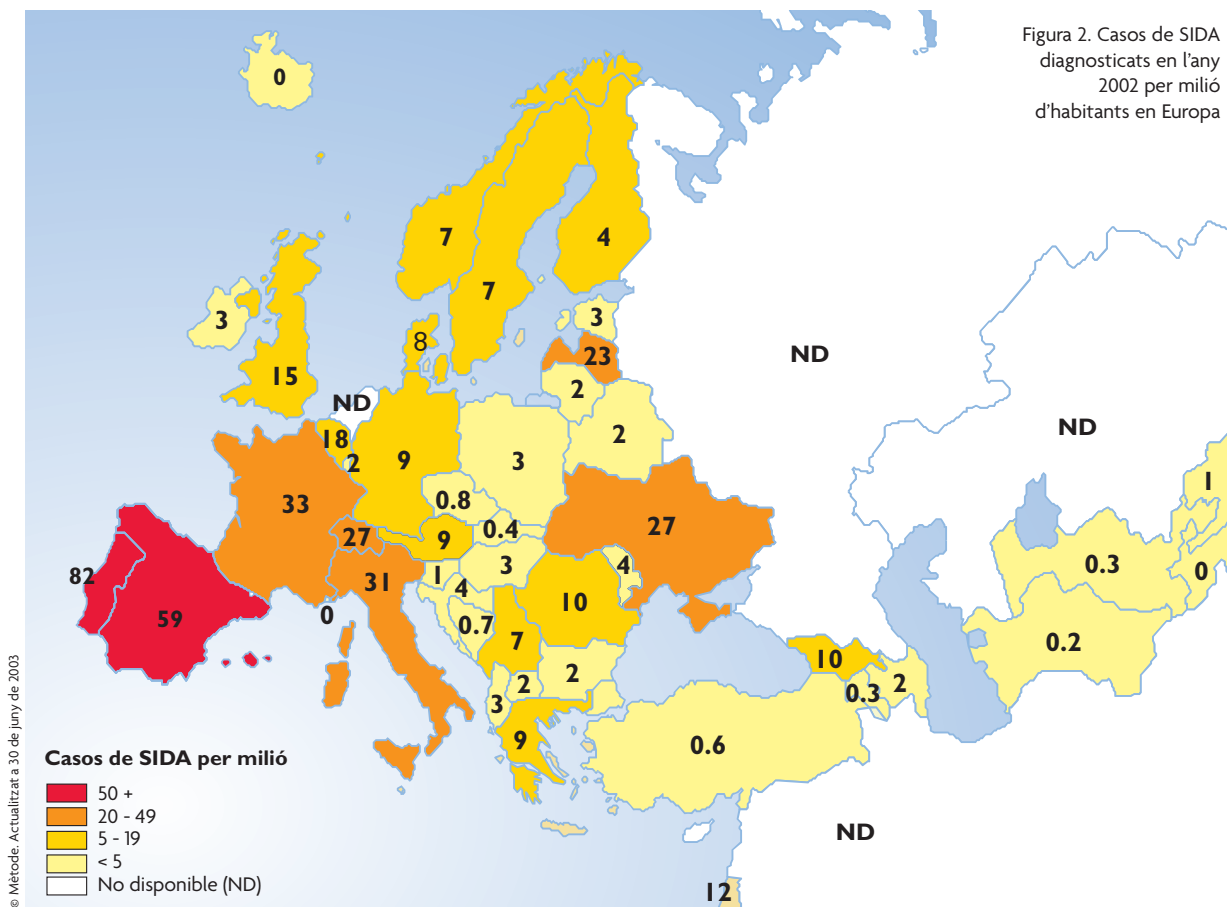
A Europa, fins al mes de desembre de l'any 2003, s'havien declarat 280.664 casos de SIDA. A Espanya l'any 2003 es va assolir una taxa d'incidència de 3,3 casos per 100.000 habitants, el tercer lloc després de Portugal i Ucraïna, amb 8,1 i 3,7 casos per 100.000 habitants respectivament. En conjunt, els principals grups de transmissió són els usuaris de drogues injectables (38%), els contactes

homosexuals (29,8%), i els contactes heterosexuals (19,1%). Aquests paràmetres no es distribueixen homogèniament en el continent, de manera que, mentre que en el nord d'Europa els contactes homosexuals són la principal via de contagi, en els països del sud l'ús de drogues injectables és la via de transmissió més important. En qualsevol cas, si s'analitzen les dades disponibles sobre nous diagnòstics d'infecció i no de SIDA, dels 73.974 casos declarats durant l'any 2003, el 29% corresponen a persones infectades a través de l'ús de drogues per via parenteral (UDVP), el 22,2% a través de relacions heterosexuals i el 6,2% per relacions homosexuals entre homes (figura 2).

Aquest canvi cap a la transmissió heterosexual és més aparent en els països com Espanya, on ha predominat la via de transmissió parenteral. L'alta prevalença assolida per aquest col·lectiu, així com el patró de contactes sexuals, expliquen que en aquests moments el major percentatge de nous diagnòstics del VIH, en les comunitats autònomes on es coneix aquesta informació, sigui d'infeccions adquirides heterosexualment. A Catalunya entre els anys 2001 i 2003 aquest grup representava el 46,8% i el 76,6%, per al conjunt de casos i per a les dones respectivament.

■ PERSPECTIVES DE FUTUR

El descens experimentat en les taxes de mortalitat globals de la majoria de països industrialitzats durant la primera meitat del segle XX, atribuït a la millora en la prevenció i al tractament de les malalties infeccioses amb antibiòtics, va generar una falsa sensació de seguretat i les societats occidentals van començar a donar menys importància a les malalties infeccioses. La SIDA i altres epidèmies recents, com la SARS (síndrome respiratòria aguda greu) o la grip de les aus, s'han encarregat de deixar clar que els microorganismes i virus continuen sent una de les principals amenaces de l'home.



Fa 25 anys, pocs científics haurien predit el curs que ha acabat tenint l'epidèmia del VIH, però avui, a començament del segle XXI, no hi ha cap país sense casos de la infecció i per tant parlem ja de pandèmia, els efectes de la qual posen en perill el desenvolupament i l'equilibri socioeconòmic de moltes regions del món. En el nostre context, durant la primera part dels noranta va ser la primera causa de mort entre la població jove, però la introducció l'any 1996 de les teràpies antiretrovirals combinades d'alta intensitat, ha fet canviar radicalment l'escenari i ara es pot considerar en molts casos com una malaltia crònica.

En qualsevol cas, malgrat que el VIH és un dels virus sobre els quals hem adquirit més coneixement en un període tan curt de temps, queden respostes sense contestar sobre la seva patogènia i, ara per ara, continua sent una infecció amb una alta taxa de letalitat,

sobre la qual no disposem de tractaments curatius, ni vacunes preventives eficaces.

A més, la pandèmia del VIH no és estable i, per exemple a casa nostra, ja s'ha produït un important augment de la transmissió heterosexual i de les coinfeccions amb altres infeccions de transmissió sexual, com la sífilis o la gonocòccia. Ambdues coses, més el relaxament que hi ha hagut entre els joves espanyols en les mesures de prevenció sexual, dibuixen un escenari en què l'augment de la incidència del VIH en joves, persones vingudes de fora i d'altres poblacions vulnerables és més plausible que mai.

El VIH continua sent un exemple paradigmàtic de la interrelació entre aspectes socials, econòmics, polítics i morals amb la salut. El fet que afecte tant els països en vies de desenvolupament com les economies de mercat estabilitzades, així com a totes les

«EL DESCENS EXPERIMENTAT EN LES TAXES DE MORTALITAT GLOBALS VA GENERAR UNA FALSA SENSACIÓ DE SEGURETAT I LES SOCIETATS OCCIDENTALS VAN COMENÇAR A DONAR MENYS IMPORTÀNCIA A LES MALALTIES INFECCIOSES»

classes socials, i sobretot que es transmeti per conductes susceptibles de ser jutjades moralment, en són els aspectes clau que especialment, en absència d'una vacuna preventiva eficaç i barata, han de ser prioritàries en les polítiques de prevenció del VIH.

En una època de màxima globalització, i per tant de mobilitat, la resposta a aquesta pandèmia ha de ser també global i coordinada. Com tants altres problemes de salut, l'epidèmia de la SIDA confirma la creixent diferència entre el nord i el sud, entre els països rics o els eufèmicament denominats "en vies de desenvolupament". Mentre que en un lloc es gasten milions de dòlars en els tractaments i la seua promoció, a l'altra part la majoria de la població no té accés no sols als tractaments, sinó ni tan sols a la informació i al material de prevenció. Queda clar que els tractaments sols no aturaran la pandèmia. També cal prioritzar al mateix temps aquelles intervencions preventives que han demostrat la seua efectivitat científica. Això, és cert també als països occidentals on els recursos destinats a la prevenció són absolutament desproporcionats amb la magnitud del problema i els que es destinen als tractaments antiretrovirals. La prevenció, incloent-hi el diagnòstic precoç i el tractament, han d'anar de bracet i acceptar que aquesta ni és fàcil, ni és barata. En qualsevol cas, als països amb pocs recursos, això tampoc no serà suficient. Cal revisar profundament el model de desenvolupament global, per tal d'establir un compromís real per millorar l'equitat. Sense millorar el nivell d'educació, l'accés als sistemes socials i sanitaris, la participació, la pau i els drets humans, els milions de dòlars que s'estan mobilitzant al voltant de la SIDA no serviran de res a mig termini.

Taula 2:

INTERVENCIONS DE PROVADA EFECTIVITAT

Educació sanitària i campanyes
Canvis conductuals
Prevenció i tractament de les drogodependències
Accés al material d'injecció i preservatius
Diagnòstic i tractament de les MTS (malalties de transmissió sexual)
Diagnòstic precoç del VIH
Tractament antiretroviral (embarassades)
Atenció sanitària i social global

INTERVENCIONS POTENCIALMENT EFECTIVES

Circumcisió?
Quimioprofilaxis?
Microbicides?
Vacunes preventives?
Altres mètodes de barrera?

La taula 2 mostra les intervencions preventives de l'efectivitat de les quals hi ha evidència, així com de possibles noves intervencions que en el futur podrien

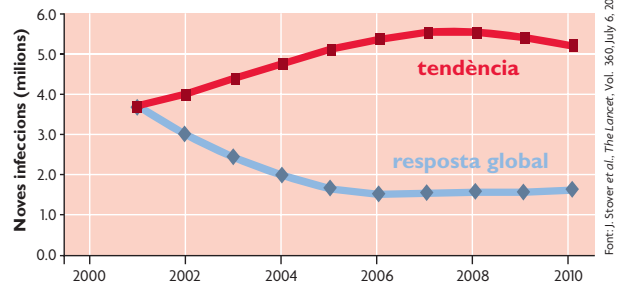


Figura 3. Projeccions del nombre d'infeccions noves, amb i sense una resposta global proporcionada

existir. S'ha estimat que aplicant solament les primeres en els propers deu anys, ja s'evitarien 29 milions de noves infeccions (figura 3). El cost global d'aquesta actuació serien els 10.000 milions de dòlars que el Fons Global de Lluita contra la SIDA, la malària i la tuberculosi pretén recollir en l'eix de les Nacions Unides. A l'any 2005 no s'ha arribat ni tan sols a la meitat d'aquesta xifra i mentre que països rics com els Estats Units d'Amèrica primen els acords bilaterals, els nivells de desigualtat entre regions no han parat de créixer.

Malgrat que la recerca bàsica, clínica i aplicada han de seguir prioritzant-se amb el coneixement actual, queda clar que els principals problemes per disminuir l'impacte d'aquesta pandèmia ara són més polítics que científics. ⊕

BIBLIOGRAFIA

- CENTRE D'ESTUDIS EPIDEMIOLÒGICS SOBRE LA SIDA DE CATALUNYA (CEES-CAT) (2003): *Sistema integrat de vigilància epidemiològica del VIH/SIDA a Catalunya (SIVES). Incorpora dades de la vigilància epidemiològica d'infeccions de transmissió sexual i de tuberculosi a Catalunya. Informe anual*, Barcelona, Generalitat de Catalunya, Departament de Sanitat i Seguretat Social, "Document tècnic CEESCAT", 16.
- CDC (2004): *Pneumocystis pneumonia - Los Angeles. MMWR 1981; 30: 250-252. Europe. End-year report 2003*, Saint-Maurice, Institut de Veille Sanitaire, 2004; 70.
- EUROPEAN CENTRE FOR THE EPIDEMIOLOGICAL MONITORING OF AIDS (2004): *HIV/AIDS surveillance in Europe. End-year report 2003*, Saint-Maurice, Institut de Veille Sanitaire, 70.
- SECRETARÍA DEL PLAN NACIONAL SOBRE SIDA (2004): *Vigilancia Epidemiológica del SIDA en España*, Madrid, Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III, "Informe semestral", 1.
- SECRETARÍA DEL PLAN NACIONAL SOBRE EL SIDA (2003): *Infección por VIH y SIDA en España. Plan multisectorial 2001-2005*, Madrid, Dirección General de Salud pública y Consumo, Ministerio de Sanidad y Consumo, diciembre.
- SEGÚ ESTRUCH, M.; J. CASABONA BÀRBARA (2002a): "Epidemiología de la infección por VIH en el planeta: situación actual y tendencias", dins: BUENO CAÑIGRAL, F., R. NÁJERA MORRÓNDO (eds.), *Salud pública y SIDA*, Madrid, Doyma: 129-136.
- SEGÚ ESTRUCH, M.; J. CASABONA BÀRBARA (2002b): "Impacto global de la infección por VIH/SIDA: la epidemia en países industrializados y países en vías de desarrollo", *JANO* 2002, LXII (1415): 94-103.
- UNAIDS (WHO, grup de treball de vigilància global HIV/AIDS i STI) (2004): "Report on the global HIV/AIDS epidemic. December 2004", Ginebra, UNAIDS, WHO.

Jordi Casabona i Barbarà. Director Científic del Centre d'Estudis Epidemiològics sobre la SIDA de Catalunya (CEESCAT). President de la Fundació SIDA Barcelona 2002. Professor associat de Medicina Preventiva i Salut Pública. Universitat Autònoma de Barcelona.

HISTÒRIA DE LA PANDÈMIA DE LA GRIP ESPANYOLA DEL 1918

Inmaculada García-Robles i Rob W Ruigrok

HISTORY OF THE 1918 SPANISH FLU PANDEMIC. THE INFLUENZA PANDEMIC OF 1918-1919 KILLED MORE PEOPLE THAN WORLD WAR I, SOME WHERE BETWEEN 20 AND 40 MILLION PEOPLE. IT HAS BEEN CITED AS THE MOST DEVASTATING EPIDEMIC IN RECORDED WORLD HISTORY. KNOWN AS THE "SPANISH FLU" OR "LA GRIPPE" THE INFLUENZA OF 1918-1919 WAS A GLOBAL DISASTER. SINCE THEN, AND WITH THE DISCOVERY OF THE CAUSATIVE AGENT, THE INFLUENZA VIRUS, A GREAT DEAL OF RESEARCH HAS BEEN DONE TO EXPLAIN WHY IT WAS SO VIRULENT. EVEN NOW THERE ARE STILL HUGE GAPS IN OUR KNOWLEDGE, AND CAREFUL PLANS SHOULD BE MADE TO DEAL WITH A NEW INFLUENZA PANDEMIC, WHICH COULD HAPPEN SOON, WITHIN THE CONTEXT OF AN INTERNATIONAL NETWORK.

El virus de la grip de la influència és un virus típic del sistema respiratori que afecta milions de persones anualment. Hi ha tres tipus de virus de grip (A, B o C). Són virus de RNA de cadena negativa amb un genoma segmentat, que poden infectar l'home i causar amb major o menor grau la malaltia. Les vacunes actuals, obtingudes a partir de virus inactivats o de fragments del virus, ofereixen una protecció adequada. El virus de la grip de 1918 és del tipus A, responsable de la majoria de les epidèmies i pandèmies de grip. Aquest virus mostra gran variació any rere any en les seues propietats. Els virus de la grip de tipus A es troben també en aus i també pateixen brots de grip altres espècies, com ara balenes, foques o visons. Els cavalls i els porcs també se n'infecten freqüentment i els investigadors suggereixen que el bestiar porcí representa una posició fonamental per a la mescla de soques de grip humanes i d'aus, amb el resultat de noves soques híbrides que poden infectar humans (figura 1).

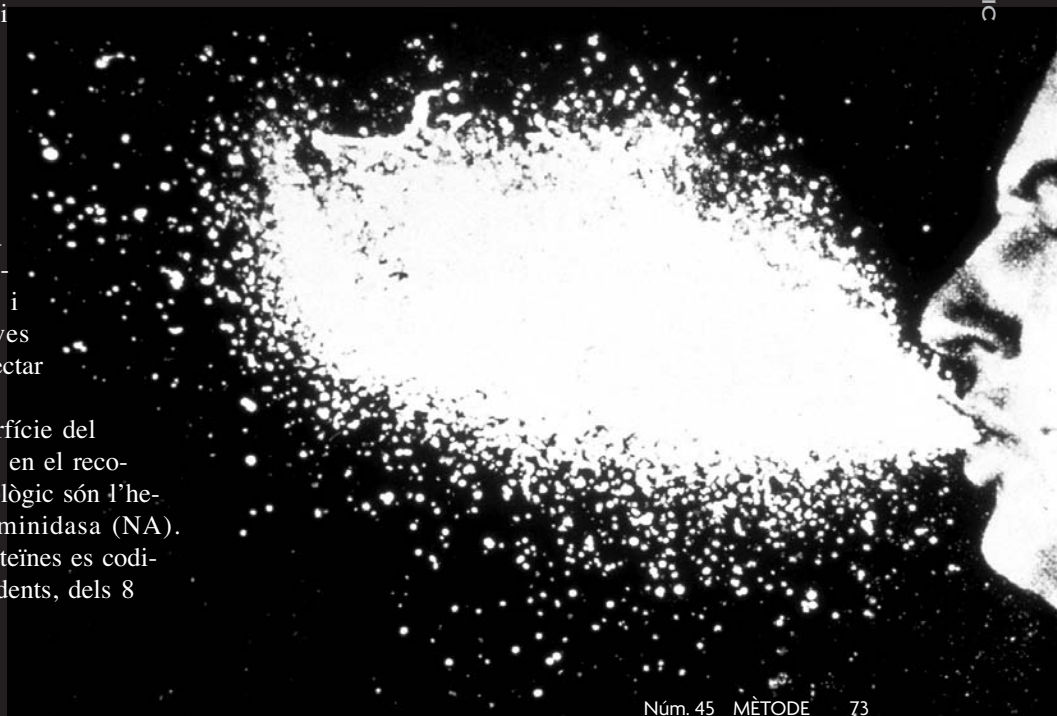
Les dues proteïnes de superfície del virus de la grip que intervenen en el reconeixement pel sistema immunològic són l'hemaglutinina (HA) i la neuraminidasa (NA). Cadascuna d'aquestes dues proteïnes es codifica en dos fragments independents, dels 8

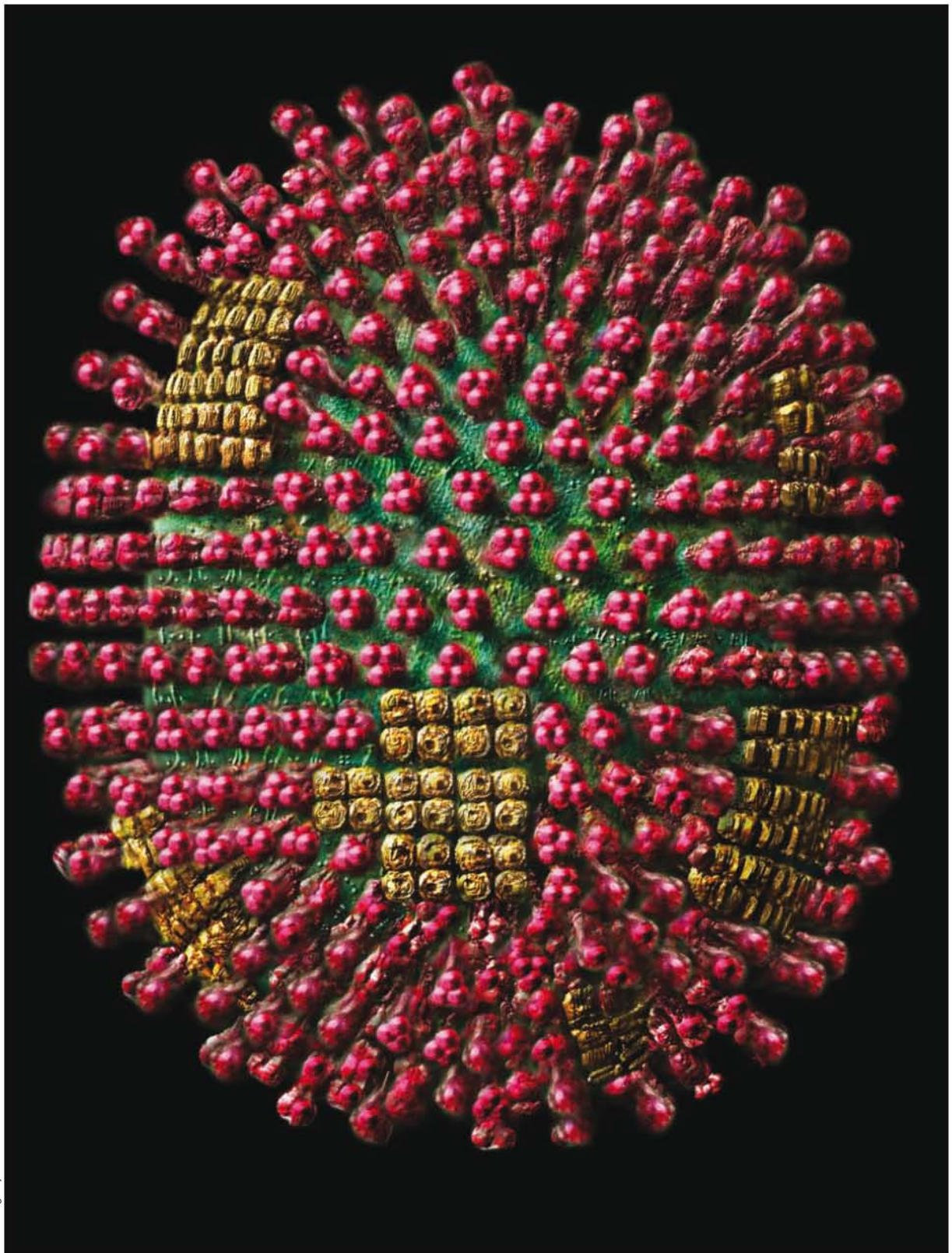
totals que formen el genoma del virus de la grip. Fins avui s'han descrit 15 subtipus d'hemaglutinina (H1 a H15) i 9 subtipus de neuraminidasa (N1 a N9). La immunitat enfront del virus de la grip està relacionada principalment amb la presència d'anticossos enfront de l'hemaglutinina, que és clau per al virus en el moment de la seua unió als receptors cel·lulars per a iniciar la fusió de membranes, viral i cel·lular: el primer pas en la infecció viral.

L'aparició d'un nou subtipus viral amb una hemaglutinina distinta de les pròpies de l'espècie implica

VIRUS. ELS MONTRES INVISIBLES

MONOGRÀFIC





© Russell Kightley

Interpretació del virus de la grip. La neuraminidasa i l'hemaglutinina es trobarien representades per les estructures en roig i daurat respectivament.



© Mètode

Figura 1. Reserva de virus de la grip tipus A. La hipòtesis de treball és que les aus aquàtiques salvatges mantenen la reserva dels virus de la grip per a aus i mamífers. S'ha demostrat l'existència de transmissió viral entre porcs i humans, i també entre pollastres i humans, però fins ara no s'ha demostrat cap transmissió entre aus salvatges i humans (traços discontinus). El que sí que s'ha trobat és transmissió viral entre les aus salvatges i altres espècies (traços continus). El reconeixement de virus propis de cada grup d'hostes es basa en l'anàlisi filogenètica del gen de la nucleoproteïna a partir de gran nombre de diferents soques del virus de la grip.

que la immunitat adquirida en el passat no confereix protecció enfront del nou virus. Es pensa que la font principal de noves versions del gen de l'hemaglutinina es troba en la gran varietat d'aquest gen en el genoma de la grip que infecta les aus salvatges, sense causar-los símptomes. De manera periòdica, el material genètic de l'hemaglutinina present en el virus de la grip d'aus passa als virus de la grip humana per reemplaçament d'aquest fragment del genoma. Dels 15 subtipus d'hemaglutinina que es poden trobar en aus (H1–H15), tres d'ells (H1, H2 i H3) han estat responsables de pandèmies en humans.

Les hemaglutinines d'humans i d'aus es distingeixen per la seua capacitat d'unir de forma distinta l'àcid siàlic, que forma part del receptor viral. L'afinitat distinta pel receptor actua com a barrera enfront de la infecció encruiada entre espècies diferents. Abans que un virus amb una hemaglutinina d'au pugui re-

plicar-se i estendre's de manera eficient en humans, ha de produir-se certa adaptació per la qual l'afinitat pels receptors cel·lulars es modifiqui. No se sap si les hemaglutinines que han provocat pandèmies eren capaces d'adaptar-se més ràpidament o si pel contrari qualsevol dels 15 subtipus presenta el mateix risc i podria adaptar-se també.

Per tal que un brot de grip es considere una pandèmia ha de complir dues condicions. La primera és que el brot, que apareix en una àrea geogràfica concreta, ha d'estendre's arreu del món, infectar un gran nombre de persones i incrementar els valors de mortalitat esperats. La segona és que la pandèmia de grip siga causada per un virus de tipus A que presente un nou subtipus de hemaglutinina, la qual no hauria d'estar relacionada amb la que circulava prèviament abans del brot i, a més a més, no pot provenir de virus circulants per mutació directa.

**«ELS CAVALLS I ELS PORCS
TAMBÉ SE N'INFECTEN
FREQUÈNTMENT I ELS
INVESTIGADORS SUGGEREIXEN
QUE EL BESTIAR PORCÍ
REPRESENTA UNA POSICIÓ
FONAMENTAL PER A LA MESCLA
DE SOQUES DE GRIP HUMANES
I D'AUS, AMB EL RESULTAT
DE NOVES SOQUES HÍBRIDES
QUE PODEN INFECTAR HUMANS»**

Any	Països afectats	Estació en què es va detectar	Origen	Observacions
1580	Europa, Àfrica, Amèrica del Nord	Estiu	Àsia	—
1729-33	Europa, Nord-amèrica i Amèrica del Sud, Rússia	Primavera	Rússia	Dues onades diferents, o dues epidèmies diferents; la segona més greu
1781-82	Europa, Xina, Índia, Amèrica del Nord, Rússia	Tardor	Rússia/Xina	Dues onades; la segona més greu
1830-33	Europa, Amèrica del Nord, Rússia, Índia, Xina	Hivern	Xina	Dues onades; la segona més greu
1889-91	Tots els països afectats	Primavera	Rússia	Sembra extensiva en primavera i estiu; a l'hivern de caràcter pandèmic. Les darreres onades, les més greus.
1900	Europa, Amèrica del Nord, Sud-amèrica, Austràlia	Desconeguda	Desconeguda	Baixa incidència clínica. Les proves serològiques detectaren un nou subtipus de virus
1918-20	Tots els països afectats	Primavera	EUA/Xina	Dues fases diferents; la segona més greu
1957-58	Tots els països afectats	Hivern/primavera	Xina	Dues onades; la segona de similar o pitjor gravetat
1968-69	Tots els països afectats	Estiu	Xina	A Europa el punt culminant arribà un any després que als EUA
1977-78	Tots els països afectats	Estiu	Xina/Rússia	—

Taula 1. Les pitjors pandèmies de grip de la història.

■ PANDÈMIES DE GRIP

Molts investigadors han intentat identificar pandèmies de grip al llarg de la història de la humanitat; tot i que resulta inevitable que com més antigues les dades siguen menys fiables (vegeu taula 1).

Les pandèmies que s'han esdevingut a partir de l'any 1957 estan clarament identificades, tant per la seua extensió arreu del món com per la disponibilitat de dades genètiques del virus responsable. Les informacions relatives als virus causants de les epidèmies abans d'aquesta data s'han d'interpretar amb molta cura ja que no es disposa d'aquestes dades genètiques. Fins a l'any 1933, quan es va aïllar per primera vegada el virus de la grip, les pandèmies es descrivien basant-se només en l'observació de la seua ràpida distribució a nivell mundial i en les dades de morbiditat i mortalitat, que suggerien l'aparició d'un nou subtipus viral.

■ LA PANDÈMIA DE 1918-1919. LA GRIP ESPANYOLA

El nom de *grip espanyola* és una anècdota de la història que va tenir lloc perquè Espanya, com que no estava implicada en la Primera Guerra Mundial, tenia una premsa lliure que podia presentar sense censura les dades de l'epidèmia. Quan Rússia va donar part de

la situació de l'epidèmia a Moscou el diari *Pravda* va publicar el titular “*Ispanka* (la dama espanyola) és a la ciutat” i aquest nom va tenir èxit.

El llenguatge emotiu amb què es descriu aquesta pandèmia en la premsa europea sembla estar altament justificat i podem trobar frases com: “El major holocaust mèdic de la història”, “Aquesta pandèmia, junt amb la plaga de Justinià i la Pesta Negra, són les tres epidèmies més destructives que ha viscut la humanitat” o “La grip ha mort en uns mesos més gent que tots els exèrcits de la guerra del 1914-1918 en quatre anys”. La pandèmia de grip de 1918-1919 va provocar entre 40 i 50 milions de morts, una mortaldat molt superior als 8 milions de soldats que moriren durant el conflicte.

L'origen d'aquesta pandèmia és desconegut. Els investigadors han suggerit la Xina, d'on molts treballadors emigraven aleshores cap a Europa i els Estats Units d'Amèrica. Aquesta migració podria estar relacionada amb el fet que el primer cas que es coneix de mort per la pandèmia prové d'un soldat americà destinat a Camp Funston (Kansas, Estats Units) esdevinguda el 8 de març de 1918. Aproximadament en les mateixes dates es van observar brots a Detroit (Carolina del Sud) i a la presó de San Quintin (Califòrnia), per la qual cosa els investigadors accepten aquestes dades com a proves d'un origen americà de la pandèmia.



© Mètode

Figura 2. Pandèmia de grip 1918-1920. Primers brots (quadres grocs) març 1918; expansió de la primera onada (fletxes discontinues) i de la segona onada (fletxes contínues); nombre de mesos a partir de març de 1918 (0) quan l'epidèmia va ser detectada (el número acompanya la fletxa); punts de partida de la segona onada (cercles magentes).

A partir d'ací la pandèmia es pot localitzar perfectament en el temps i en cada lloc per on va passar. (figura 2).

La infecció es va estendre entre els soldats americans i posteriorment a Europa durant la guerra. A França va arribar entre l'abril i el maig de 1918. En el mateix període arribà a Espanya, Itàlia i Alemanya. Al juny arribà a Gran Bretanya i després a Rússia. Va arribar al nord d'Àfrica al maig de 1918 i des d'allí es va estendre cap a Bombai, Calcuta, Xina, Nova Zelanda i Filipines al juny de 1918. Va haver-hi tres onades, la de març a juliol del 1918, la de setembre a desembre de 1918 i la de febrer a abril de 1919. La segona de les onades va ser la més virulenta.

Els símptomes habituals de la grip –augment ràpid de la febre, tremolors, mal de cap, dolors musculars en esquena i cames i tos seca– es van presentar en la majoria dels casos descrits i els pacients es recuperaven al cap d'uns dies de repòs al llit. Però, alguns individus que mostraven signes d'infecció morien en 24 hores, fins i tot hi ha dades de gent que queia literalment morta i d'altres que morien al llarg de dos o tres dies, especialment per embassament dels pulmons, els quals s'omplien de la sang provocada per les hemorràgies.

En general aquests últims havien sofert una infecció secundària de pneumònia. Molts dels qui van morir presentaven coloració blava dels llavis, orelles,

cara, dits de les mans i dels peus, un símptoma que es denomina cianosi i que és provocat per falta d'oxigen. Les autòpsies revelaven danys als pulmons i al cor, així com en altres òrgans, com el fetge, els ronyons o la vesícula. Una de les característiques més inusuals d'aquesta pandèmia és la distribució per edats d'aquells que morien. La majoria eren individus entre vint i quaranta anys, mentre que en altres pandèmies anteriors i posteriors eren els individus més joves (xiquets) i els més ancians (més de 65 anys) els més afectats. És possible que les persones de més edat presentaren algun tipus d'immunitat, adquirida a partir d'alguna infecció prèvia per un virus de la grip amb característiques semblants a aquest, però de menor virulència.

La idea que aquest virus fóra menys virulent en teixits de xiquets i ancians és difícil d'argumentar. D'altra banda, el reclutament de joves entre vint i quaranta anys per anar a la guerra, en llocs amb nivells baixos d'higiene i nutrició, com sol ocórrer en les grans concentracions humanes, potser va afavorir la ràpida distribució del virus.

No obstant això, aquesta explicació resulta massa simple, ja que la distribució per edats i classes socials va ser semblant en molts països, alguns no implicats en la guerra. Les condicions històriques presents l'any 1918, amb grans moviments de població arreu del món, van proporcionar a la dama espanyola el millor

L'IMPACTE SOCIAL DE L'EPIDÈMIA DE GRIP DE 1918 A VALÈNCIA

A mitjan setembre de 1918 van començar a aparèixer en la premsa diària valenciana notícies alarmants sobre la temuda reaparició de l'epidèmia de grip que en el mes de maig anterior havia assolat tot Espanya, i que llavors amenaçava amb taxes de mortalitat molt més elevades. Es destacava el fet que la reaparició de l'epidèmia havia coincidit amb la tornada a casa de molts treballadors espanyols en l'estranger. Aquest plantejament venia emparat pel fet que era la zona mediterrània i més concretament la comarca de La Marina, on es trobaven els pobles amb major emigració a França, el lloc en què amb més virulència havia afectat l'epidèmia.

Durant els següents dies es van multiplicar les notícies de premsa sobre l'avanç de l'epidèmia. Els pobles pròxims a la capital començaven a estar afectats i les proporcions eren alarmants a Tavernes de la Vallidigna. Les autoritats municipals i provincials, en un intent de salvaguardar la capital, van dictar normes per a evitar el flux de població cap als municipis afectats: van prohibir corregudes de bous, van ajornar festes populars, van suspendre judicis, van retardar l'obertura del curs escolar. Però a més es va prendre la decisió d'enviar a les poblacions afectades els més eminents microbiòlegs a fi de determinar l'agent causal de la malaltia.

La ineficàcia de les mesures per a combatre-la i el desconeixement per part dels metges de la causa de la malaltia van generar un gran malestar social i van provocar en l'imaginari col·lectiu una imatge atroz de l'epidèmia. La posició dels metges es debatia entre l'esforç dels qui, amb una mentalitat bacteriològica, pretenien objectivar amb poc d'èxit el microorganisme causant, i els defensors d'una posició higienista que centaven el problema de l'epidèmia en unes condicions de vida que havien redundat negativament en la salut dels ciutadans i els havien fet emmalaltir. Aquest doble discurs i el nul èxit terapèutic van deteriorar notablement el prestigi dels metges, que en moments crítics van ser obertament atacats i desacreditats en articles i vinyetes de premsa, que van donar pàbul a nombrosos xarlatans que s'hi anunciaven diàriament promentent les curacions més radicals.

A mitjan octubre l'alarma entre la ciutadania va arribar al punt àlgid, els morts es comptaven per desenes i a l'estació del Nord continuaven arribant trens amb obrers malalts procedents de França. Les autoritats sanitàries es limitaven a separar en vagons dife-

FAUSTINO VALENTIN TORREJON

Abogado del Ilustre Colegio de esta Ciudad y Alcalde Presidente del Excmo. Ayuntamiento de la misma,

HAGO SABER:

Que la salud pública en nuestra Ciudad no ha sufrido alteración de importancia, pero como existen en la provincia algunos focos, y toda España, por mejor decir toda Europa, sufre una invasión epidémica, conviene adoptar medidas que impidan el desarrollo de cualquier enfermedad y mantengan el estado normal que ahora disfrutamos. La manera más eficaz de conseguir esto, es que los vecinos secunden la acción de las autoridades, realizando un plan completo de higienización.

Al efecto, esta Alcaldía, sin perjuicio de las medidas que a ella incumben y de las instrucciones dadas a los señores Tenientes de Alcalde, empleados y dependientes municipales, recomienda al vecindario el cumplimiento de las disposiciones siguientes:

- 1.º En el interior de las casas se observará la mayor limpieza y aseo, evitando todo foco de infección.
 - 2.º No se consentirán en el casco de la Ciudad ni en los puntos urbanizados, depósitos de basuras, ni la cría de ganado, conejos o aves de corral.
 - 3.º En las calles de tercero y cuarto orden, se cumplirá lo dispuesto en las Ordenanzas municipales, de mantener limpio los vecinos el trayecto de la mitad de la calle correspondiente a las fachadas de sus casas, barriéndolo de seis a ocho de la mañana y de cuatro a seis de la tarde, regando previamente con agua limpia para no levantar polvo alguno.
 - 4.º En las calles de primero y segundo orden, así como en las plazas, se limitará esta operación a las aceras respectivas.
 - 5.º Los dueños de casas cuyos retretes no estén dotados de sifones, los colocarán en el improrrogable término de quince días.
 - 6.º También procederán a pintar y enjalbegar el interior de las viviendas, cuyo estado de desaseo lo exigiere.
 - 7.º Todos los días a las ocho de la noche, echarán los vecinos grandes cantidades de agua en los retretes, para que se forme caudal que haga desaparecer todo remanso en las alcantarillas.
 - 8.º Se prohíbe en absoluto que los huertanos traigan las verduras a la Ciudad en los carros que utilizan para extraer las basuras.
 - 9.º Estos carros no podrán circular por las calles después de las nueve de la mañana.
 - 10.º Todos los locales donde se reúne público deberán estar convenientemente ventilados.
 - 11.º En los cines no se permitirán las sesiones continuas, debiendo suspenderse el espectáculo por lo menos cada dos horas, durante quince minutos, para dar lugar a la desinfección y ventilación del local.
 - 12.º Todos los vecinos que notaran alguna infracción del presente Bando, deberán denunciarlo a la Alcaldía o a las Tenencias de Alcaldía, para su inmediata corrección.
- La Alcaldía espera, que tratándose de una materia en que todos estamos interesados, pues se refiere a la salud y a la vida de los vecinos de Valencia, todos los habitantes de la población cumplirán y harán cumplir las disposiciones arriba indicadas.
- Si a pesar de estas consideraciones no fueran atendidas estas disposiciones, la Alcaldía castigará severamente su infracción.

Valencia 25 de Septiembre de 1918.



El Alcalde,
Faustino Valentín

El Secretario,
Tomás Giménez Valdivieso

La ineficàcia de les mesures per a combatre la grip i el desconeixement per part dels metges de la causa de la malaltia van generar un gran malestar social.

rents els malalts i a obligar-los a prosseguir el viatge. Els preus dels productes bàsics i dels medicaments es van encarir espectacularment. Els diaris conservadors i catòlics convocaven els seus lectors a realitzar processons i resos col·lectius, mentre que els de tall liberal i laic demanaven la prohibició dels cultes religiosos i l'acumulació de gent als cementeris per evitar la difusió de la malaltia. La mortalitat augmentava, els cotxes fúnebres no donaven l'abast i els cadàvers s'amuntaven als domicilis. En aquestes circumstàncies tan dramàtiques, les autoritats sanitàries van fer una crida per a requisar els cotxes privats i poder portar els cadàvers al cementeri.

Davant la falta d'eficàcia de les mesures adoptades per les autoritats, es van desenterrar les juntes de districte que tan eficaces havien resultat en la lluita contra el còlera i que dividien la ciutat en petits districtes sanitaris atesos per personal mèdic i farmacèutic. Però l'epidèmia va remetre a les poques setmanes després de causar una mortalitat intensa entre les edats intermèdies de la població, les que tenien un major protagonisme en la vida laboral de la ciutat. La disminució de les notícies, a mitjan novembre, en la premsa diària va constituir el millor marcador de la remissió del procés epidèmic.

L'epidèmia va representar una greu crisi demogràfica que va truncar la taxa de mortalitat decreixent que anava observant-se des de començament de segle i les taxes habituals no es van recuperar fins a final de l'any 1920. El grup d'edat entre 15-44 anys va ser el més afectat i la taxa de mortalitat va duplicar la d'un any ordinari. L'epidèmia es va presentar en quatre onades, la primera, entre els mesos de maig-juny, va

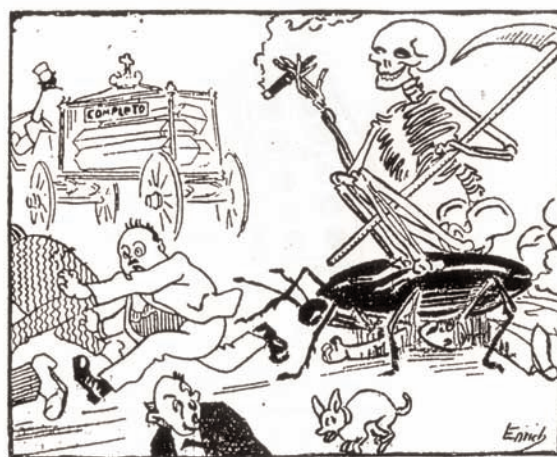
«LA GRIP DE 1918 (LA CUCARACHA) VA QUEDAR GRAVADA, EN LA CONSCIÈNCIA COL·LECTIVA PER LA SEUA TREMENDA MORBIDITAT I MORTALITAT»

passar pràcticament desapercebuda i no va tenir les cotes de gravetat que va presentar en altres territoris de l'estat. No obstant això, la segona onada epidèmica, que es va estendre entre els mesos de setembre i octubre, va revestir caràcters de gravetat inusitats. El pic de màxima mortalitat es va assolir el mes d'octubre i va provocar l'esgarrifosa xifra de 660 morts; van arribar a registrar-se 41 defuncions el dia 27 d'aquell mes. La tercera i quarta onada epidèmica, a pesar de cursar amb un increment de la mortalitat ordinària, no van revestir les mateixes característiques de gravetat.

La tremenda morbiditat i mortalitat que l'epidèmia va ocasionar, així com la major afectació dels sectors productius, van fer que la grip de 1918 quedara gravada en la consciència col·lectiva, com un succés històric de gran impacte. La *cucaracha* o grip espanyola ha continuat essent un referent epidemiològic de les epidèmies del segle XX.

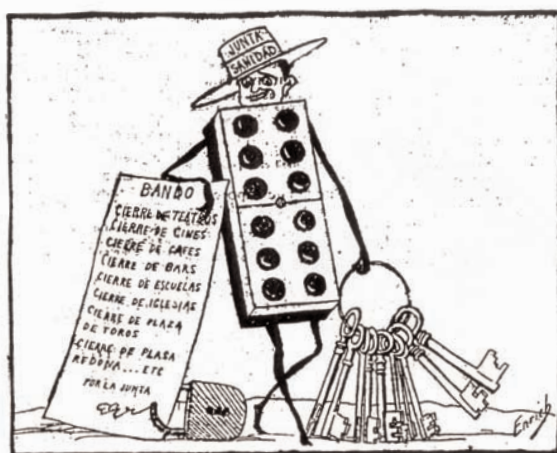
MANUEL MARTÍNEZ PONS

Manuel Martínez Pons. Doctor en Medicina i autor del llibre *València al límit. La ciutat davant l'epidèmia de grip de 1918* (Simat de la Vallidigna, La Xara, 1999).



La Cucaracha, la Cucaracha,
si que puede caminar

porque están metiendo, todos,
las patitas de detras



¡VAYA UNA FICHA PARA UN CIERRE...!



—¡Bravísimo, doctor! Me encuentro perfectamente. ¿Y cómo se las ha arreglado usted para matar el microb o?
—Le he leído la última sesión del Ayuntamiento.

© Science, 2004

Estructura de la proteïna hemaglutinina (HA) del virus de la grip. Les fletxes representen estructures proteïques de làmina beta i els tirabuixons d'alfa-hèlix. Les esferes petites indiquen llocs de glicosilació probablement relacionats amb propietats antigèniques; en verd els de la HA humana del l'any 1918 i en magenta els acumulats entre els anys 1918 i 2002.

sistema d'estendre's. Potser massa tard, els governs nacionals i locals van imposar mesures sanitàries, com ara tancar certs llocs de trobada pública, portar màscares i establir quarantena als ports marítims.

■ ALTRES PANDÈMIES DEL SEGLE XX

Les principals pandèmies de grip al segle xx han estat: l'espanyola del 1918 (H1N1) amb més de 40 milions de morts, l'asiàtica de l'any 1957 (H2N2) –quan va morir més d'un milió de persones– i la grip de Hong Kong de l'any 1968 (H3N2), que va causar la mort d'aproximadament 750.000 persones.

A partir de les dades disponibles i dels controls de vigilància i prevenció de la grip durant el segle xx s'observa que la periodicitat dels brots ha variat entre onze i trenta o quaranta anys. Aquests valors fan pensar als investigadors que estem a prop que una nova pandèmia de grip es pugui estendre. D'alguna manera, les condicions presents a l'any 1918 poden assemblar-se a les actuals: gran quantitat de viatges internacionals a causa del desenvolupament del transport; un cert nombre de regions al món es troben en guerra, amb els problemes inherents que comporta de malnutrició i falta d'higiene; i una grandària poblacional que s'eleva als 6.500 milions de persones, una gran proporció de les quals viuen en condicions de pobresa que impliquen absència d'infraestructures i eliminació inadequada de residus.

Durant els últims trenta anys s'han esdevingut quatre ensurts. L'any 1976, un soldat va morir a Fort Dix, (Nova Jersey, EUA) i el virus recuperat va ser identificat com a descendent del virus de grip de la pandèmia de 1918, va haver-hi una producció massiva de vacunes i es va iniciar una campanya per tal d'administrar-la, però afortunadament el virus no es va estendre. L'any 1977 va aparèixer l'anomenada grip russa i el virus implicat estava altament emparentat amb una soca viral que circulava durant els anys cinquanta. Una fuga fortuïta d'un laboratori sembla la causa d'aquesta reintroducció.

L'any 1997 una nova soca de virus (H5N1) va aparèixer a Hong Kong i va ser el primer cas documentat de transmissió directa entre aus i humans. Les implicacions d'aquest contagi eren potencialment catastròfiques perquè la població no havia adquirit immunitat davant aquest virus. Per fortuna, només es van detectar 18 casos d'infecció i 6 morts i no s'han trobat evidències de transmissió entre humans. Per tal d'evitar un brot de majors dimensions les autoritats de Hong Kong van ordenar sacrificar més d'un milió de pollastres. La ràpida actuació del govern va salvar

probablement la vida de milions d'humans. Els programes de vigilància tant en humans com en aus continuen i s'han pres mesures per obtenir una vacuna que permetia controlar un possible brot abans que s'esdevingués en pandèmia. El desembre del 2003 va detectar-se una nova infecció amb la soca de grip H5N5 en aviram a 8 països d'Àsia. Aquesta vegada es van detectar 32 casos en humans i 22 en van resultar morts (quasi un 70% de mortalitat). Més de 100 milions de pollastres moriren o hagueren de ser sacrificats. També al 2003 es va detectar una infecció amb una nova soca H7N7 a Holanda i una persona va morir. Més de 30 milions de pollastres van ser sacrificats i aquesta mesura va permetre controlar el brot epidèmic que començava a estendre's cap a Alemanya i Bèlgica

■ **PER QUÈ LA GRIP DE 1918 VA SER TAN VIRULENTA? ANÀLISI GENÈTICA I ESTRUCTURAL**

Per què el virus de grip de 1918 va ser tan devastador és encara un misteri. Aquesta pandèmia va tenir lloc abans que els virus foren reconeguts com a agents causals de la malaltia i, en conseqüència, no se n'ha conservat expressament cap mostra. Les pistes que podem utilitzar per poder desxifrar el misteri provenen de mostres aïllades de genoma viral d'algunes de les víctimes. En l'actualitat tres mostres s'han pogut recuperar a partir de biòpsies de pulmó de soldats infectats i que es van conservar en parafina després de fixar-les en formalina. Una quarta mostra es va obtenir d'una dona inuita d'Alaska que va morir de grip i que va ser soterrada en la capa de permagel.

Alguns dels factors proposats per tal d'explicar l'alta mortalitat observada el 1918 són les pobres condicions de vida als camps de soldats concentrats per a la guerra –on molts d'ells van morir– (figura 3), i també l'absència de medicaments per tractar les infeccions secundàries per pneumònia. Pel que fa a l'alta mortalitat entre els joves, s'ha intentat proposar una explicació a partir de la idea que els més vells pogueren tenir algun tipus d'immunitat adquirida d'algun brot previ de grip. Però la teoria més acceptada és que el virus A de la grip de 1918 presentava propietats patogèniques

úniques, molt probablement relacionades amb la seua hemaglutinina.

L'anàlisi genètica de l'hemaglutinina viral (HA), la neuraminidasa (NA) i dels gens no estructurals (NS) suggereix que el virus del 1918 era genèticament uniforme i que estava ben adaptat al seu hoste humà. Les seqüències nucleotídiques d'aquests gens no revelen cap característica especial que pugui explicar l'especial virulència d'aquest virus, però a partir d'aquestes una sèrie d'hipòtesis han pogut ser descartades. Potser es troba l'explicació a la virulència en les seqüències dels altres cinc gens que codifica aquest virus o bé són una sèrie d'aminoàcids en diferents proteïnes els que contribueixen a la virulència de la grip de 1918.

La virulència del virus de la grip és una funció complicada en la qual intervenen les característiques genètiques del virus, la situació del sistema immunitari de l'individu infectat i la dosi i ruta de transmissió. Els virus de grip que causen pandèmies mostren, en general, una

major virulència que els que es detecten en períodes entre pandèmies, probablement, perquè presenten novetats antigèniques per als individus. Si tant l'hemaglutinina (HA) com la neuraminidasa (NA) han estat reemplaçades, com va ocórrer el 1957, la soca responsable de la pandèmia serà probablement molt més virulenta que si només una de les dues proteïnes fóra nova, com va ocórrer el 1968 quan només l'hemaglutinina era distinta. La severitat de la pandèmia de 1918 suggereix que ambdues proteïnes, HA i NA eren antigènica noves i que el virus no havia circulat àmpliament entre la

població humana abans de la primavera de 1918.

Els efectes del virus de 1918 en els teixits respiratoris també eren poc habituals. Hi ha determinats motius entre els aminoàcids de la HA i la NA del virus A de la grip que estan associats a canvis en els teixits infectats normalment. Ni la HA, ni la NA de la grip de 1918 presenten aquestes mutacions que s'han descrit com a responsables de l'increment de teixits que poden ser afectats i per tant d'incrementar la virulència d'una determinada soca.

Les anàlisis d'altres gens de la soca de 1918 han donat resultats semblants. La seqüència completa dels segments no estructurals (NS) va ser també analitzada

«ALGUNS DELS FACTORS PROPOSATS PER TAL D'EXPLICAR L'ALTA MORTALITAT OBSERVADA EL 1918 SÓN LES POBRES CONDICIONS DE VIDA ALS CAMPS DE SOLDATS CONCENTRATS PER A LA GUERRA –ON MOLTS D'ELLS VAN MORIR–, I TAMBÉ L'ABSÈNCIA DE MEDICAMENTS PER TRACTAR LES INFECCIONS SECUNDÀRIES PER PNEUMÒNIA»



Figura 3. Hospital d'emergència durant l'epidèmia de grip de l'any 1918, camp Funston, Kansas.

Cortesia del National Museum of Health and Medicine, Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC.

per tal de comprovar la hipòtesi que l'extrema virulència de la soca de 1918 era deguda a la inhibició de l'interferó I per part de la proteïna viral NS1. Els resultats d'aquesta anàlisi no van ser conclouents. De manera semblant també es va analitzar el segment corresponent a la proteïna de matriu M i de nou cap pista es va poder deduir de l'estudi de seqüències.

Més recentment, l'any 2004, es van realitzar observacions més profundes en l'estructura de proteïnes, concretament comparant l'estructura obtinguda per raigs X de la HA de 1918 amb altres HA de diferents brots i d'altres espècies. Dos treballs simultanis van aparèixer en la revista *Science*, però en cap d'aquests s'arribava a una conclusió definitiva, tot i que els autors presenten certes característiques innovadores en la seua anàlisi que no es van poder observar abans comparant només seqüències nucleotídiques en compte d'estructures proteïques. Així doncs, descriuen un antígen viral amb característiques noves que podrien haver contribuït a provocar alteracions en la ruptura d'enllaços de l'àcid siàlic o canvis en les propietats de fusió de les membranes viral i cel·lular. Aquestes característiques podrien haver dotat el virus de mecanismes no descrits fins al moment, que no s'han tornat a presentar en posteriors infeccions i que van incrementar la capacitat d'infecció del virus, especialment en individus que no havien estat prèviament exposats als nous antígens virals.

Si es poguera aconseguir un aïllat viral de la primera onada de 1918 seria de gran ajut per tal de desxifrar un poc més les bases genètiques de la seua extremada virulència, ja que es podrien observar diferències de seqüència entre la primera i la segona onada i detectar quins fragments genòmics eren nous

d'una respecte a l'altra. L'estudi de fins a quin punt la pandèmia de 1918 va ser com altres pandèmies ens ha de permetre entendre com sorgeixen les pandèmies en general. Però, d'altra banda, fins que no siguem capaços d'entendre què va fer diferent la grip del 1918 de les altres no en podrem aprofitar les lliçons obtingudes del coneixement d'aquesta per predir la magnitud i el risc per a la salut que una nova pandèmia pot provocar.

■ ESTEM PREPARATS PER A UNA NOVA PANDÈMIA?

Els virus de la grip, per la seua habilitat d'intercanviar material genètic entre diferents soques, són capaços d'emergir o reemergir com nous virus i amb el potencial d'estendre's ràpidament en poblacions susceptibles de causar pandèmies d'abast mundial.

Quan aquestes pandèmies ocorren, s'expandeixen ràpidament, causen altes taxes de morbiditat i mortalitat i una enorme demanda de serveis de salut pública. L'única intervenció possible actualment –la vacuna contra la grip– no es pot preparar fins que el virus responsable de la pandèmia s'identifica correctament i la seua disponibilitat com a mesura preventiva estaria prou restringida, especialment en les fases inicials de la pandèmia. Les situacions futures de pandèmia de grip són bastant probables –per no dir inevitables–, però no es pot predir acuradament quan tindrà lloc una pròxima pandèmia. Les pandèmies principals en el passat han esdevingut en intervals que varien entre els 11 i els 42 anys sense un patró clar de periodicitat ni una època de l'any determinada.

Durant els últims anys s'ha anat preparant un pla estratègic d'actuació en el moment de l'aparició d'una nova pandèmia, que podria ser imminent. Quan es va començar a formular aquest pla, la soca de grip H5N1 va produir el brot en pollastres a Hong Kong (1997) i aquest virus es va transmetre directament a humans, on va mostrar-se bastant patogènic. Un total de 18 persones van ser infectades i 6 van morir. El virus aïllat d'una aspiració de la tràquea d'una víctima es va identificar com a virus de grip tipus A i subtipus H5N1. Aquest cas és el primer que s'ha reconegut com d'infecció directa des d'aus cap a humans i és el mateix virus que va ser responsable d'un brot de grip en aviram entre març i maig del 1997 a Hong Kong amb una mortalitat en les granges d'entre el 70% al 100% dels pollastres. Els aïllats virals procedents d'humans i d'aus s'han caracteritzat de manera extensiva i no hi ha cap dubte que el virus H5N1 present en pollastres va ser el precursor de la soca H5N1 aïllada en humans.



Aquesta transmissió entre espècies d'una soca viral d'aus altament patogènica va crear una situació única i, en cert sentit, va mostrar que el pla de control, que estava en els seus inicis no havia tingut en compte determinats aspectes:

– En primer lloc, si el virus s'haguera establert en humans amb transmissió d'humans a humans, les aus domèstiques haurien estat en perill, incloent-hi els titots i altres espècies d'aviram a banda dels pollastres. Açò haguera implicat que la font habitual de proteïnes virals de grip per a preparar vacunes, que és el cultiu del virus en ous de gallina, s'hauria vist amenaçada i inutilitzable, ja que si el virus mata l'embrió no es produeix prou proteïna per preparar vacunes.

– La soca viral d'aus altament patogènica en humans no s'haguera pogut usar per a preparar vacunes ja que es tracta d'un perill biològic tant per a humans com a nivell veterinari.

Altres alternatives, com preparar soques modificades genèticament, s'haurien de valorar en el desenvolupament de nous plans futurs de control.

– L'existència de laboratoris d'alta seguretat de nivell 3 (baix nivell de risc poblacional i alt nivell de risc per a l'experimentador) per a treballar amb la soca H5N1 era en aquell moment molt limitada al món, la qual cosa va dificultar la caracterització del virus, el desenvolupament de la vacuna i les proves d'antivirals candidates.

– Tant l'amantidina com la rimantidina van ser molt útils en les teràpies aplicades a humans en els casos detectats a Hong Kong, així com en la profilaxi dels treballadors sanitaris. No obstant això, si el virus s'haguera estès no s'hauria comptat amb estoc suficient d'aquests medicaments per a controlar completament l'epidèmia/pandèmia. D'altra banda les soques de virus H5N1 actuals són resistents a aquests antivirals, però encara són sensibles a inhibidors de la neuraminidasa, com l'oseltamivir i el zanamivir. En els plans de prevenció actuals s'acumulen aquests antivirals per a utilitzar-los mentre se'n preparen noves vacunes.

– Per últim, un dels ensenyaments de l'experiència del 1997 va ser que l'extermini de pollastres a Hong Kong va interrompre la propagació del virus en

humans, la qual cosa demostra que la disminució de la transmissió entre espècies pot evitar l'emergència de virus de la grip.

Aquest episodi subratlla la importància i l'efectivitat de la xarxa de treball de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) que vigila i investiga per tal de detectar ràpidament l'aparició de nous virus que infecten la població humana. Aquestes xarxes de treball han de facilitar col·laboracions constructives entre les autoritats sanitàries, metges, científics i veterinaris per poder abordar l'amenaça d'una nova pandèmia. Una lliçó important, rebuda tant de la pandèmia del 1918 com de la del 1997, és l'existència de grans llacunes en el nostre coneixement del virus de la grip. ☺

**«LES SITUACIONS FUTURES
DE PANDÈMIA DE GRIP SÓN
BASTANT PROBABLES –PER
NO DIR INEVITABLES–, PERÒ NO
ES POT PREDIR ACURADAMENT
QUAN TINDRÀ LLOC
UNA PRÒXIMA PANDÈMIA»**

BIBLIOGRAFIA

BASLER, C. F., i altres (2001): "Sequence of the 1918 pandemic influenza virus nonstructural gene (NS) segment and characterization of recombinant viruses bearing the 1918 NS genes", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98: 2746-2751.

DANIELS, Rod (en línia): "In Search of an Enigma: The "Spanish Lady", National Institute for Medical research", <www.nimr.mrc.ac.uk/MillHillEssays/1998/influenza1918.htm>.

GAMBLIN, S. J. i altres (2004): "The structure and receptor binding properties of the 1918 influenza hemagglutinin", *Science*, 303: 1838-1842.

HOLMES, E. C. (2004): "Virology. 1918 and all that", *Science*, 303: 1787-1788.

KOBASA, D. i altres (2004): "Enhanced virulence of influenza A viruses with the haemagglutinin of the 1918 pandemic virus", *Nature*, 431: 703-707.

NICHOLSON, K. G.; R. G. WEBSTER; A. J. HAY (1998): "Textbook of Influenza", Blackwell Science Ltd: capítol 1 i apèndix.

REID, A. H.; T. G. FANNING; T. A. JANCZEWSKI; J. K. TAUBENBERGER (2000): "Characterization of the 1918 'Spanish' influenza virus neuraminidase gene", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97: 6785-6790.

REID, A. H.; T. G. FANNING; T. A. JANCZEWSKI; J. K. TAUBENBERGER (2002): "Characterization of the 1918 'Spanish' influenza virus matrix gene segment", *J. Virol*, 76: 10717-10723.

REID, A. H.; J. K. TAUBENBERGER (2003): "The origin of the 1918 pandemic influenza virus: a continuing enigma", *J. Gen. Virol*, 84: 2285-2292.

STEVENS, J.; A. L. CORPER i altres (2004): "Structure of the uncleaved human H1 hemagglutinin from the extinct 1918 influenza virus", *Science*, 303: 1866-1870.

TUMPEY, T. M.; A. GARCÍA-SASTRE, i altres (2002): "Existing antivirals are effective against influenza viruses with genes from the 1918 pandemic virus", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99: 13849-13854.

WEBSTER, R. G.; W. J. Bean i altres (1992): "Evolution and ecology of influenza A viruses", *Microbiol. Rev*, 56: 152-179.

Inmaculada García-Robles. Investigador Postdoctoral. EMBL Grenoble Outstation (França).

Rob W. Ruigrok. Professor Titular i investigador visitant. EMBL Grenoble Outstation (França). Laboratori de Virologia Molecular i Estructural, Facultat de Farmàcia, Université Joseph Fourier, La Tronche (França).



© Sebastião Salgado

A començament del 2001, el periodista gràfic brasiler Sebastião Salgado va començar a aplegar imatges sobre la campanya mundial per eradicar la poliometritis, una malaltia terrible que deixa les víctimes privades. A final d'aquell any havia estat testimoni de diverses campanyes de vacunació a gran escala a Somàlia, el Sudan, la República Democràtica del Congo i el Pakistan. Va fotografiar la producció de vacunes a França i les anàlisis a laboratoris especialitzats als Estats Units, on s'estudiaven les darreres soques del món del virus salvatge de la poliometritis. Gràcies a la iniciativa per l'eradicació de la malaltia, solament queden deu països on la poliometritis és endèmica. Els casos anuals d'aquesta malaltia han disminuït des dels 350.000 que hi havia quan s'iniciaren l'any 1988 les activitats d'eradicació en tot el món, a menys de 500 en l'any 2001. "Participar en aquesta campanya em dona un sentiment d'esperança", va dir Salgado. "Espere que les fotografies puguin servir d'ajuda i provocar un debat i una discussió."



Un grup de xiquets participa en una classe de ioga per estirar les articulacions a l'institut de rehabilitació Akshay Pratishtha, de Nova Delhi. Dels 358 menuts discapacitats, 120 estan paralitzats per culpa de la poliometritis.

L'ERADICACIÓ DE LES MALALTIES VÍRIQUES

ORÍGENS HISTÒRICS D'UN GRAN REPTA CIENTÍFIC I SANITARI

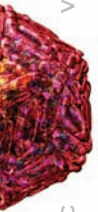
Josep Lluís Barona

ERADICATING VIRAL DISEASES. HISTORIC ORIGINS OF A GREAT CHALLENGE TO SCIENCE AND HEALTH. IT IS POSSIBLE THAT THE WAR AGAINST VIRUSES IS A LOST BATTLE. DESPITE THIS, ONE OF THE BATTLES THAT HAS BEEN WON AGAINST SOME VIRAL ILLNESSES, LIKE VEROLA, IS TO BE FOUND IN THE FORM OF EFFECTIVE PROPHYLACTIC VACCINES. SOME ASPECTS OF THE HISTORY OF VACCINES REMIND US THAT TODAY WE ARE STILL MAKING GREAT EFFORTS TO ERADICATE VIRAL ILLNESSES THROUGH CAMPAIGNS OF UNIVERSAL VACCINATION WHILE THOUSANDS OF RESEARCHERS STRUGGLE TO DEVELOP VACCINES FOR OLD AND NEW DISEASES.

■ LA VEROLA: UN REPTA HISTÒRIC

Hi ha testimonis històrics dels grans estralls causats per la verola ja en l'antiguitat, un dels grans botxins de les societats tradicionals que va tenir un gran impacte en la catàstrofe demogràfica de la colonització americana. La situació no era millor als inicis de l'Europa moderna: causava 30.000 morts l'any a França –20.000 a París– i les estadístiques britàniques indiquen que a Londres la verola va causar 193.000 morts al llarg del segle XVIII. Alarmada la societat europea per la dimensió del problema, la dona de l'ambaixador britànic a Turquia, Lady Wortley Montague, va importar la tècnica de la variolització o variolació que havia vist a Istanbul. A partir de 1721 es va introduir a Londres amb un impacte polèmic i la polarització entre partidaris i detractors de la nova tècnica. La variolització es coneixia a la Xina, l'Índia i Indoxina abans del primer mil·lenni de la nostra era i la seua difusió a través de l'imperi otomà va introduir-la en la majoria dels països





europèus al llarg del segle XVIII, no sense resistències de la població i de sectors reticents de la professió mèdica.

A Espanya, la data més antiga que testimonia pràctiques populars de variolització és remunta al 1728 en certes zones de Castella. Iniciatives aïllades, d'origen desconegut, relacionades més amb les pràctiques de sanació popular que amb la medicina acadèmica. Eren pràctiques per fer front a les epidèmies que minvaven la mà d'obra de les zones rurals i la capacitat de supervivència de la població.

Benito Jerónimo Feijoo, al seu *Teatro crítico universal* (1733) es referia a la variolització com una pràctica freqüent a Gal·les, i explicava un doble procediment, refregant la pell contra les lesions d'un malalt, o fent picadures amb una agulla mullada en la matèria purulenta. Feijoo s'hi mostrava favorable a la variolització, però durant la primera meitat del segle XVIII era una pràctica controvertida, aliena a la praxi mèdica habitual. El 1746 va començar a Anglaterra una campanya a favor de la inoculació amb hospitals rurals específics per a propagar la nova tècnica. La campanya oficial va culminar amb la inoculació de tres prínceps reials anglesos i el dictamen favorable de la Royal Medical Academy el 1754. Una dècada més tard es va inventar el mètode Sutton (1767) consistent a fer puncions cutànies en comptes d'incisions i un tractament preparatori amb mercuri. El mètode es va introduir a finals dels anys 1740 a Holanda i en la dècada dels 1750 a Suïssa i Itàlia. La controvèrsia sobre la variolització estava servida a tot Europa. El 1754, La Condamine va publicar a França una *Memòria* traduïda el 1757 a Espanya per Andrés Piquer, on el metge espanyol es mostrava partidari d'esperar per veure la seua eficàcia. Ja hi trobem testimonis dispersos de pràctiques inoculatòries en zones rurals de Castella, Galícia, Canàries i Balears.

Antonio Capdevila (Tàrrega, 1722 -1787) escrigué el primer text mèdic de defensa de la inoculació a Espanya, una *Dissertación De la Inoculación, y de la Inoculada la señora María Pérez Pastor Rodríguez de Vera*. Un text que va enviar a Albrecht von Haller perquè no va obtenir aprovació per a imprimir-lo i

que avui es troba a la Biblioteca Nazionale Braidense de Milà. Capdevila hi relatava les seues pràctiques d'inoculació el 1756 a Tovarra.

A partir de l'últim quart del segle XVIII els documents sobre la variolització es multiplicaren a Espanya. El 1768 aparegueren *El mejor específico para las viruelas*, de Manuel Serrano de la Peña, i una *Dissertación sobre la inoculación de las viruelas* presentada al Consell de Castella i al Tribunal del Protomedicat pel metge de la família reial Francisco Rubio. A Anglaterra ja s'havien inoculat 200.000 persones, que arribaren al mig milió el 1792.

El 1771, el metge militar Miguel Gorman va viatjar a Anglaterra per aprendre el mètode d'inoculació anti-variòlica de Sutton. Tornà a Madrid el 1772 i inicià inoculacions a familiars i membres de la noblesa i

durant les dues dècades següents s'estengué àmpliament la inoculació per Galícia, País Basc, Barcelona, Madrid i Andalusia. El 1792, O'Scanlan publicà un *Ensayo apologético de la inoculación* en què calculava en més de 30.000 les inoculacions practacades durant les dècades anteriors a Espanya. Entre els inoculats es trobava la família de Carles IV. La Reial Acadèmia de Medicina es va declarar favorable a la nova tècnica. En terres americanes es va realitzar també una tasca de difusió a partir de 1764, quan el metge canari Nicolás Perdomo la va introduir a Veneçuela després d'una terrible epidè-

mia. Miguel Gorman la va assajar a Argentina el 1771, Bautista Vargas a Bogotà i més tard Xavier Balmis en les Antilles i Mèxic.

El 1798 Edward Jenner va publicar les *Investigacions sobre les causes i els efectes de la vacuna de les vaques*. A Espanya, el descobriment de Jenner es difongué immediatament. El primer a assajar la vacunació va ser Francesc Piguillem a Puigcerdà, després de rebre limfa vacunal de París. Continuà per Vic i Barcelona i va traduir del francès *Assajos sobre la vacuna*. El va secundar Francesc Salvà i Campillo i altres metges catalans. Aviat es va difondre per la cort i foren nombrosos els esforços institucionals, especialment el de la Real Academia Médica Matritense encapçalada per Ignacio María Ruiz de Luzuriaga,

«LA VARIOLITZACIÓ ES CONEIXIA A LA XINA, L'ÍNDIA I INDOXINA ABANS DEL PRIMER MIL·LENNI DE LA NOSTRA ERA I LA SEUA DIFUSIÓ A TRAVÉS DE L'IMPERI OTOMÀ VA INTRODUIR-LA EN LA MAJORIA DELS PAÏSOS EUROPEUS AL LLARG DEL SEGLE XVIII, NO SENSE RESISTÈNCIES DE LA POBLACIÓ I DE SECTORS RETICENTS DE LA PROFESSIÓ MÈDICA»



La “microplanificació” per a l'eradicació de la poliomeilitis implica traçar mapes de cada poblat, una operació que estableix les bases per a futures campanyes públiques de salut. Els vacunadors i els equips de vigilància de la poliomeilitis depenen dels vols d'auxili de les Nacions Unides per arribar a les zones més remotes de països enormes i escassament poblats.

metge de gran prestigi, liberal i defensor del reformisme sanitari, format a París i a Gran Bretanya. El 1801 va presentar davant l'Acadèmia un *Informe imparcial sobre el preservativo de las viruelas*, que roman manuscrit en els *Papers sobre la vacuna* de la Real Academia. Luzuriaga es va consagrar a la ingent labor de distribuir limfa vacunal per tot Espanya, de manera que quan l'expedició de Balmis va eixir cap a Amèrica eren més de 150.000 els vacunats a Espanya i un nucli important dels metges més prestigiosos estava a favor del mètode de Jenner. Entre 1799 i 1805 es van editar a Espanya 48 fullets, informes, cartilles i llibres sobre la vacunació.

En aquest context social i científic cal situar la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna amb l'objectiu d'estendre per la major part del continent americà la nova pràctica preventiva, encapçalada per Francesc Xavier Balmis Berenguer (Alacant, 1753 – Madrid, 1819). Balmis pertanyia a una generació de cirurgians i metges il·lustrats, aspirava a introduir la modernització científica i social de la societat espanyola. Després d'una llarga estada de deu anys a Mèxic, on

havia treballat com a cirurgià i obtingut el títol de metge, Balmis va accedir a la Real Academia Médica Matritense i va ser nomenat cirurgià de cambra de Carles IV.

La Real Expedición Filantrópica de la Vacuna va durar tres anys de sacrificis, alegries, mort i penúria entre 1803 i 1806. La conjuntura no podia ser més favorable, perquè el 1802 s'havia desencadenat un brot epidèmic de verola a Bogotà i Lima. El projecte de Balmis fou encoratjat pels grans cirurgians de la cort i va rebre el beneplàcit de la Junta de Cirurgians de Cambra. El 18 de juny de 1803 es va presentar davant el Protomedicat el “reglament” i la “directriu” per a “conduir amb la major brevetat possible la vacuna verdadera i assegurar la seua feliç propagació pels quatre virregnats d'Amèrica, províncies del Yucatán i Caracas i les Índies Antilles”. El projecte significava la creació de juntes de vacunació en cada territori. Des d'Espanya havia de traslladar-se un grup de xiquets que havien de servir de cadena per a les vacunacions mitjançant inoculacions successives de braç a braç. Amb tots els preparatius, la *María Pita* va salpar

des del port de Corunya el 30 de novembre de 1803 amb Xavier Balmis de director i màxim responsable, Josep Salvany de segon, i un seguit d'ajudants sanitaris, animals i vint-i-dos xiquets expòsits de la Casa d'Expòsits de la Corunya, a cura de la directora del centre, Isabel López Gandalla.

L'expedició va descendir a Tenerife i es va traslladar a Puerto Rico, després a Port Cabello (Veneçuela) i a Caracas es va fundar la primera junta central de vacunació. Després l'expedició es va dividir en dues parts. Una, dirigida per Salvany a Santa Fe de Bogotà, Perú i Buenos Aires, va haver d'afrontar serioses dificultats per a la navegació i els entrebancs que li va posar el virrei de Perú. Finalment Salvany va morir en l'aventura. La dirigida per Balmis es va orientar cap a l'Havana i el Yucatán, des d'on es va expandir per Mèxic. Després van encarar rumb a les Filipines (febrer, 1805), Macau i Xina. Un any després arribaren a l'illa de Santa Elena (juny de 1806), des d'on es van traslladar a Lisboa i finalment a Madrid.

■ L'ERADICACIÓ DE LA VEROLA: L'OMS I LES CAMPANYES INTERNACIONALS

A mitjan segle xx les tècniques de producció de vacunes a gran escala s'havien perfeccionat substancialment i el 1958 la Unió Soviètica va proposar a l'Assemblea General de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) un programa d'eradicació mundial de la verola. El resultat immediat de les primeres campanyes de vacunació arreu del món va ser desigual, perquè l'èxit obtingut en certs països asiàtics com la Xina, es va veure qüestionat pel fracàs a Àfrica o Índia. Conscient del resultat, l'any 1966 l'Assemblea de l'OMS va llançar un "Programa Intensiu d'eradicació de la verola" amb l'objectiu de fer desaparèixer la malaltia abans del 1977. Es desenvoluparen dues línies d'actuació: la vacunació preventiva i un sistema epidemiològic de registre de casos. El 1967 s'enregistraren més de 130.000 casos en 44 països, 33 dels quals patien la malaltia de forma endèmica; però els càlculs estimatius indicaven que la xifra real superava els 10 milions. Les regions més castigades eren Brasil, l'Àfrica subsahariana i una part important del sud-est asiàtic. Les donacions de vacunes per part dels països occidentals i de la URSS van salvar el problema del subministrament de vacunes homologades. L'escarificació va substituir-se per injeccions a pressió (1967) i

«PERÒ ENCARA AVUI EL CERCLE MALNUTRICIÓ- INFECCIÓ PROVOCA CADA ANY L'ESCANDALOSA MORT DE DOTZE MILIONS DE XIQUETS»

tècniques de multipunció (1968), que estalviaven gran quantitat de vacuna i permetien que cada sanitari immunitzara més de mil persones diàries. Les campanyes de vacunació s'estengueren per les zones afectades durant un trienni i es repartiren 360 milions de dosis per setanta països. Es va organitzar un sistema de vigilància i registre de casos amb informes setmanals que havia de vèncer moltes dificultats i hagué de recórrer a la visita domiciliària o al pagament d'incensius.

La disminució de la incidència va ser espectacular. El 1970 la verola havia estat eradicada de 20 països africans; el 1971, de Brasil; el 1972 desaparegué d'Indonèsia i finalment l'any 1975 és considerà eradicada de tot el continent asiàtic. Etiòpia es va sumar el 1976 als territoris lliures de la malaltia i el 26 d'octubre del 1977 es va registrar el darrer cas, un any abans de la data prevista. El 1978 l'Assemblea General de l'OMS va oferir 1.000 dòlars a qui informara d'un cas de verola. La recompensa no es va cobrar mai. Com que

la transmissió de la verola tan sols es produeix per via directa de persona a persona, l'absència de casos humans implicava l'eradicació. Comissions d'experts de l'OMS revisaren els territoris més afectats i el 9 de desembre de 1979 la Comissió Internacional per a l'Eradicació de la Verola va proclamar la desaparició de la malaltia. L'OMS va conservar una reserva de vacunes i va

demanar als laboratoris que destruïren les reserves de virus. Només el Centre de Control de Malalties d'Atlanta (EUA) i l'Institut de Virologia de Moscou (URSS) conservaren mostres per a investigacions posteriors. La comissió executiva de l'OMS va decidir el 1999 destruir definitivament els virus emmagatzemats.

■ LA POBRESA COM A FACTOR PATOGEN: EL GRAN REPTE

Durant l'últim quart de segle ha augmentat l'esperança de vida de la humanitat i ha disminuït la mortalitat general i infantil, fins i tot als països pobres. És el resultat de la reducció de la incidència de malalties infeccioses, de millores en la nutrició i en les infraestructures sanitàries, l'educació –principalment de la dona–, la difusió de mètodes de planificació familiar, l'atenció mèdica, i de campanyes d'immunització i vacunació de sectors específics de la població, particularment els xiquets.

Però encara avui el cercle malnutrició-infecció provoca cada any l'escandalosa mort de dotze milions de xiquets. Si hem de donar crèdit als informes del Banc Mundial de 1993 i de l'OMS de 1995, aquestes malalties i morts infantils per diàrees i malnutrició són fàcilment prevenibles. Tan important és la mortalitat infecciosa infantil, que la UNICEF considerava en el seu informe de 1993 que la principal intervenció mèdica sobre la infància del Tercer Món havia de ser la immunització contra el xarampió, ja que els estudis epidemiològics indiquen que mentre que a Suècia el percentatge de xiquets vacunats arriba al 95%, en canvi a Etiòpia no arriba al 17%. Dades així fan pensar que els grans problemes de salut pública que afecten els països més pobres tenen una fàcil solució científicotècnica, encara que plantege problemes polítics, econòmics i de justícia social.

Els informes tècnics més recents de l'OMS delimiten quatre objectius prioritaris per a millorar la salut en el món en els pròxims anys. El primer és la millora dels estils de vida de la població; el segon, la disminució dels factors de risc; el tercer, la transformació dels serveis o sistemes nacionals de salut, des de la orientació tradicional hospitalària a un altra fonamentada en l'atenció primària, la promoció de la salut i la prevenció de la malaltia. Finalment, la millora de la gestió sanitària i de la formació dels recursos humans.

L'OMS recomana majors inversions dirigides a reduir la mortalitat maternal i a millorar la nutrició maternal i infantil. Reduir la mortalitat i la morbiditat evitable implica eixamplar substancialment els programes d'immunització, que són avui una de les tecnologies més efectives de la medicina actual. L'eradicació de la poliomielitis al continent americà durant la passada dècada i els grans avenços que s'han operat en el seu control en tots els racons del món ha obert les expectatives que la polio pugui, en un futur pròxim, unir-se a la llista de malalties eradicades, com la verola. El primer compromís immediat de l'OMS consisteix a reduir les taxes de malalties transmissibles i el patiment que es deriva de malalties com el paludisme, la SIDA o la persistència de la tuberculosi. Fer front a aquests problemes i eradicar la poliomielitis són alguns dels reptes més importants, sense oblidar la creixent preocupació per les anomenades *malalties infeccioses emergents* o *noves malalties*, analitzades específicament en un altre capítol d'aquesta revista. ☉

Josep Lluís Barona. Catedràtic d'Història de la Ciència, Universitat de València.

sense *f* fronteres

The image displays six book covers from the 'sense fronteres' collection, arranged in a 2x3 grid. The top cover is 'Somnis de ciència' by Jesús Navarro, featuring a portrait of a bearded man and a hot air balloon. The top-right cover is 'Màrtirs mortífers' by Adolf Tobeña, showing a silhouette of a head with a glowing brain. The middle-left cover is 'Vols clonar-te?' by Arlene Judith Klotzko, depicting a microscope. The middle-right cover is 'Viure per a la ciència' by Sydney Brenner, showing a DNA double helix and a portrait of a man. The bottom-left cover is 'El segle de l'ecologia' by Joandaménc Ros, showing hands holding a globe. The bottom-right cover is 'Arbres en les estrelles' by Philippe Chomaz, showing a tree growing from a globe. At the bottom of the grid, the text reads 'PUBLICACIONS DE LA UNIVERSITAT DE VALÈNCIA', 'www.bromera.com edicions', and 'bromera'.

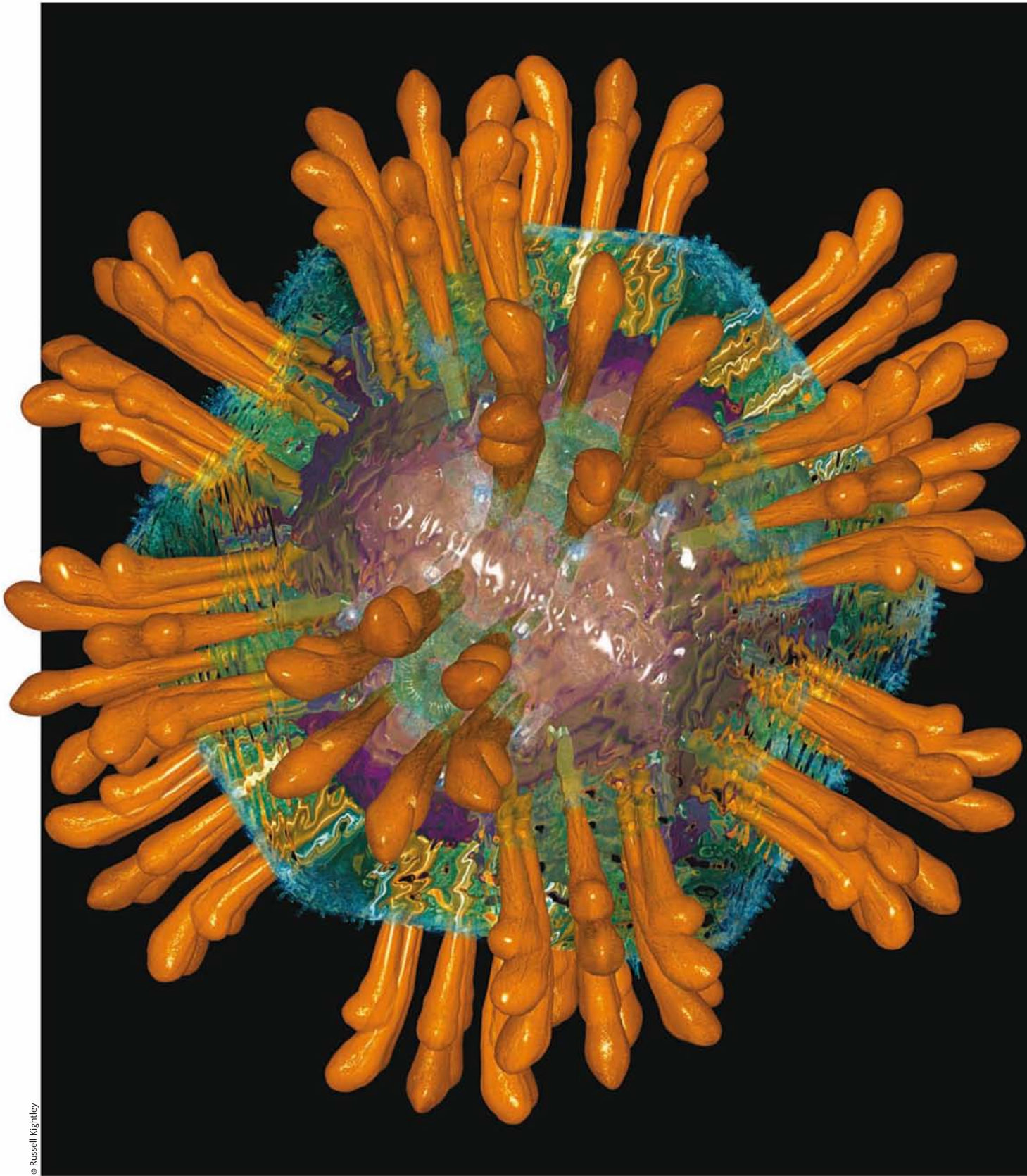
VIRUS, ELS MONTRES INVISIBLES

MONOGRÀFIC

PUBLICACIONS DE LA
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

www.bromera.com
edicions

bromera



© Russell Kightley

ELS VIRUS I EL CÀNCER: ES POT CONTAGIAR EL CÀNCER?

Eduardo Nagore Enguídanos

VIRUS AND CANCER: CAN YOU CATCH CANCER? SOME TUMOUR VIRUSES HAVE MADE ESSENTIAL CONTRIBUTIONS TO TWO MAJOR AREAS OF CANCER RESEARCH. FIRSTLY, VIRUSES WERE FUNDAMENTAL TO THE DISCOVERY AND ANALYSIS OF CELLULAR GROWTH CONTROL PATHWAYS AND THE SYNTHESIS OF MODERN CONCEPTS OF CANCER BIOLOGY AND, SECONDLY, TO THE IDENTIFICATION OF THE ETIOLOGY OF SOME CANCERS. VIRUSES THAT ARE ACCEPTED AS ETIOLOGICAL FACTORS OF CANCER INCLUDE HEPATITIS C VIRUS, HEPATITIS B VIRUS, EPSTEIN-BARR VIRUS, HUMAN PAPILLOMA VIRUS AND HUMAN T-CELL LEUKEMIA VIRUS TYPE I.

La relació entre el càncer i la infecció per virus resulta inquietant, almenys per als qui no estan familiaritzats amb el tema. És que el càncer es pot contagiar? La resposta, d'una manera general i sobre la base dels coneixements actuals, és que no. No obstant, és un "no" que es diu amb la boca petita, ja que sí que hi ha una relació fins en el 15% dels càncers coneguts amb la infecció per diferents virus i, en algun d'ells (el càncer de cèrvix, per exemple), la transmissió de persona a persona representa un paper primordial.

Resulta curiós, encara que no siga excepcional, que Peyton Rous, el 1911, –de qui es té constància que va apuntar la possibilitat de la relació entre càncer i virus–, rebera el rebuig de la comunitat científica del moment. De fet, va haver d'esperar 55 anys fins que li donaren el premi Nobel per la demostració de la transmissió del sarcoma del pollastre a través d'un filtrat del tumor.

Per als investigadors, la implicació dels virus en el desenvolupament del càncer és, per contra, un fet tremendament atractiu. Aquesta atracció s'ha fonamentat en l'aportació que ha tingut i té l'estudi dels virus oncogenics en el coneixement de la carcinogènesi.

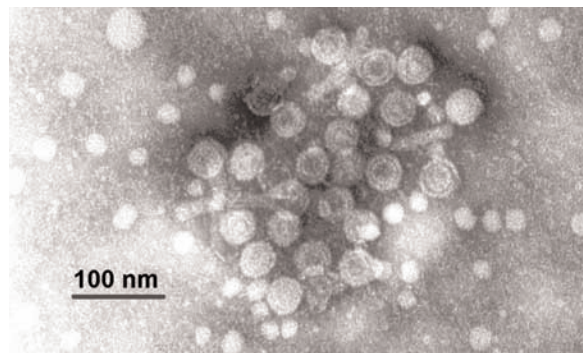
El principal factor de risc de l'hepatocarcinoma és la infecció amb el virus de l'hepatitis B (VHB) o C (VHC). A l'esquerra, la il·lustració mostra una interpretació del virus de l'hepatitis C. A la dreta, fotografia amb el microscopi electrònic de partícules del virus de l'hepatitis B.

«EL VIRUS PER SI SOL NO ÉS PROU PER A PRODUIR UN CÀNCER. ALTRES ELEMENTS, CONSTITUCIONALS DE LA PERSONA O AMBIENTALS, SÓN NECESSARIS PER AL DESENVOLUPAMENT DEFINITIU DEL CÀNCER»

■ CONCEPTES PREVIS

És possible que a la majoria el terme *càncer* els resulte conegut, tot i això, no serà sobrer recordar alguns conceptes que poden ser útils. En primer lloc, recordar que *càncer* és un nom col·lectiu que es dona a un determinat nombre de malalties que es caracteritzen per un creixement incontrolat de les cèl·lules. Quan les

cèl·lules es multipliquen d'una manera incontrolada el conjunt de teixit que es desenvolupa es denomina tumor. No tots els tumors són cancerosos. D'un tumor no cancerós se'n diu tumor benigne. Les cèl·lules cancerígenes no són sensibles als senyals que, de forma habitual, inhibeixen la reproducció excessiva de les cèl·lules normals, i per això creixen de manera incontrolada.





Peyton Rous, va haver d'esperar 55 anys fins que li donaren el premi Nobel per la demostració de la transmissió del sarcoma del pollastre a través d'un filtrat del tumor.

L'apoptosi és un mecanisme defensiu del cos pel qual, quan una cèl·lula està prou alterada per no poder complir la seua missió o representa un perill, es desencadena una resposta de la mateixa cèl·lula que la condueix a la mort. Molts dels elements que afavoreixen el desenvolupament d'un càncer ho fan mitjançant la inhibició d'aquest mecanisme. La inducció del càncer es denomina oncogènesi o carcinogènesi. Pràcticament qualsevol cosa que pugui alterar el material genètic d'una cèl·lula és un agent potencialment cancerigen. Actualment se sap que alguns tipus de càncer són produïts per virus, virus oncogènics.

■ VIRUS IMPLICATS EN EL DESENVOLUPAMENT DE CÀNCER EN HUMANS

Hi ha diferents virus, molt diferents entre si des del punt de vista biològic, que s'han relacionat amb el desenvolupament d'un càncer en humans. Els més rellevants són el virus d'Epstein-Barr (VEB), el virus herpes tipus 8 (VHH-8), el virus linfotòpic T humà tipus 1 (VLTH-1, de l'anglès HTLV-1, *human T-cell lymphotropic virus*), el virus de l'hepatitis B (VHB), el virus de l'hepatitis C (VHC), el virus del papil·loma humà (VPH), i els *Poliomavirus*, en concret, el virus del simi 40 (VS40).

Per a entendre els mecanismes pels quals un virus pot ser un agent causant d'un càncer convé tenir present una màxima: l'objectiu del virus no és produir un càncer sinó mantenir la cèl·lula viva per propagar-se. En definitiva, el virus produirà proteïnes que eviten la mort cel·lular (o apoptosi), i té múltiples gens per a mantenir viva la cèl·lula. Si una cèl·lula acumula danys i té un virus que no li permet compondre's, la cèl·lula tendirà a transformar-se.

Es consideren dos mecanismes principals pels quals els virus participen en l'oncogènesi. El primer és mitjançant una acció directa, és a dir, el virus mateix, en infectar la cèl·lula, conté uns elements (els oncogens) que tenen per objectiu crear un entorn natural que afavoresca la replicació i l'expressió de gens del virus. Això ho fa mit-

jançant unes substàncies l'acció de les quals determina que la cèl·lula infectada passe a la fase de replicació (fase M o de mitosi) del cicle cel·lular. Així, alguns tipus del virus del papil·loma humà presenten unes proteïnes (E6 i E7) que inactiven uns gens supressors (p53 i pRb) que, en condicions normals, frenen aquest pas. Un altre virus que actua d'aquesta manera és el virus d'Epstein-Barr, que codifica una proteïna que, quan s'uneix a determinats receptors, desencadena una seqüència d'esdeveniments que condueixen a senyals proliferatius. En general, és el mecanisme principal en els càncers humans.

El segon mecanisme és mitjançant una activació indirecta. El virus el que fa és afavorir que la cèl·lula infectada produeixi substàncies que estimulen la seua capacitat de replicació. Els retrovirus (el VLTH-1) i els virus de les hepatitis B i C podrien actuar d'aquesta manera.

I quines són les característiques peculiars que presenta cada un dels tipus de càncer en què s'ha implicat algun virus? Un element comú que es podrà observar en tots és que la prevalença de la infecció de cada virus en una determinada població excedeix de llarg la incidència del càncer corresponent. Això demostra que el virus per si sol no és prou per a produir un càncer i altres elements, bé constitucionals de la persona, bé ambientals, són necessaris per al desenvolupament definitiu del càncer.

■ CONDILOMES I CÀNCER CERVICAL

El culpable més clar en l'oncogènesi viral és el virus del papil·loma humà (VPH), que és present en el cent per cent dels càncers cervicals (o del coll uterí). Hi ha més de cent tipus de VPH, i quaranta d'ells estan lligats als càncers del coll de l'úter, anus, vulva, vagina, penis, orofaringe, boca i pell. Totes les variants del VPH es propaguen fonamentalment per mitjà del contacte sexual, generalment després de la formació de condilomes. Per això s'arriba a considerar el càncer de cèrvix una autèntica malaltia de transmissió sexual.

A pesar d'això, de totes les dones infectades, només una petita proporció desenvoluparà un càncer. Així, el VPH és la malaltia de transmissió sexual més freqüent en el món i el càncer cervical és el segon més comú

entre les dones. D'altra banda, les dones sexualment actives tenen un risc del 75% de contraure el VPH. No obstant això, per cada milió de dones contagiades, el 10% tindran canvis precancerosos en els seus teixits cervicals. D'aquestes, un 8% presentaran un carcinoma *in situ*

«CONVÉ TENIR PRESENT UNA MÀXIMA: L'OBJECTIU DEL VIRUS NO ÉS PRODUIR UN CÀNCER SINÓ MANTENIR LA CÈL·LULA VIVA PER PROPAGAR-SE»

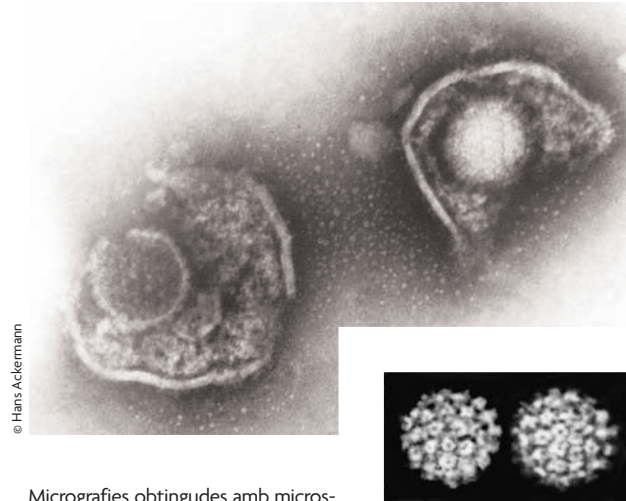


(incipient, sense capacitat de desenvolupar metàstasi) i un 1,6% un càncer invasiu (amb capacitat de desenvolupar metàstasi). En tot cas, és tal la importància del VPH que, a més de les mesures de prevenció mitjançant l'educació sexual, moltes de les investigacions actuals tenen com principal propòsit la identificació de possibles vacunes contra aquest virus.

També s'ha proposat que el VPH, agent també de la formació de les berrugues comunes, podria tenir algun paper en càncer de pell tipus no melanoma, encara que aquest punt encara està en discussió excepte en el cas de la seua implicació en una malaltia rara denominada epidermodisplàsia verruciforme.

■ CÀNCER DE FETGE

Un altre càncer fortament associat amb les infeccions virals és el de fetge. Junt amb el càncer cervical representa el 80% de tots els càncers relacionats amb virus. El principal factor de risc de l'hepatocarcinoma és la infecció amb el virus de l'hepatitis B (VHB) o C (VHC). En aquest cas, en què el càncer pot tardar fins a trenta o quaranta anys a desenvolupar-se, la inflamació crònica que s'origina com a conseqüència de la infecció vírica sembla tenir un paper crucial. En tot cas, i igual com en els altres virus, el mecanisme pel qual es desenvolupa el càncer probablement incloga una combinació d'esdeveniments indirectes. Entre aquests, cal esmentar la resposta immunitària o la seqüència necrosi-inflamació-regeneració desencadenada per la infecció del virus. Com més regeneració hi haja, més cèl·lules es replicaran i més probabilitat hi ha que se'n desenvolupe alguna de cancerosa. A més, s'han obser-



© Hans Ackermann

Micrografies obtingudes amb microscòpia electrònica del virus de l'herpes (dalt) i del papil·lomavirus (baix).

A l'esquerra imatge acolorida del virus del simi 40 a partir de raigs X.

vat algunes proteïnes que podrien tenir funció oncogènica (com la proteïna X del VHB).

■ LIMFOMES

Les cèl·lules del sistema limfàtic són especialment susceptibles al dany viral. Diversos virus, entre els quals s'inclouen el virus del simi 40 (VS40), el virus d'Epstein-Barr i el virus herpes humà tipus 8 (VHH-8), han estat associats amb els limfomes. Es desconeix si la presència d'aquests virus en limfomes és una de les causes del seu desenvolupament o una conseqüència que les cèl·lules limfomatoses siguen més susceptibles de ser infectades. Sigui com sigui, es coneixen alguns dels mecanismes pels quals aquests virus poden participar en l'oncogènesi dels limfomes, per la qual cosa sembla probable que hi tinguen alguna implicació.

El virus d'Epstein-Barr és també un clar exemple de com un virus molt prevalent en la població demostra una capacitat limitada de produir un càncer. Es tracta d'un virus que pertany a la família dels virus herpes humans, a la qual pertanyen també els virus que produeixen l'herpes labial, la varicel·la o l'herpes zòster. Segons sembla, aquesta família de virus podrien ser especialment carcinogènics perquè contenen una multitud de gens que poden evitar l'apoptosi. No obstant això, hi ha diferències importants dins de la família, perquè no es coneix potencial oncogènic al virus de l'herpes simple (causant de l'herpes labial o genital), ni al virus de la varicel·la-zòster (causant de la varicel·la i també de la malaltia recurrent herpes zòster). Aquest virus causa la mononucleosi infecciosa en la població jove. Es transmet per la saliva i s'estima que el 80% de

la població mundial l'ha patit, siga de forma clínica florida o de forma asimptomàtica. En un estudi es va observar que la gent que havia patit la mononucleosi tenia el doble de risc de presentar una malaltia de Hodgkin (un tipus de limfoma). A pesar d'això, el risc és encara baix perquè només 1 de cada 1.000 adults joves amb mononucleosi desenvoluparà aquest limfoma.

Sobre aquest virus resulta curiós que la seua infecció estiga associada a distints càncers en les diferents regions del món. A Amèrica del Nord i Europa, s'associa amb la ja esmentada malaltia de Hodgkin, mentre que a la Xina s'associa amb càncer nasofaringi i a l'Àfrica amb el limfoma de Burkitt. A més, en el cas del limfoma de Burkitt, un altre tipus especial de limfoma, crida l'atenció que a l'Àfrica està associat a la infecció pel virus d'Epstein-Barr en quasi tots els casos, mentre que en als Estats Units només ocorre en un 20%. Es demostra d'alguna manera la importància dels factors ambientals.

Un altre membre de la família dels herpes virus que s'associa amb alguns tipus de limfoma és el virus herpes tipus 8. Aquest virus conté molts oncogens semblants als humans i es presenta en el limfoma de Castleman i en quasi el cent per cent dels casos del limfoma de les cavitats. Aquest virus, a més, té una relació estreta amb un altre càncer d'origen vascular: el sarcoma de Kaposi, en què es troba també en el cent per cent dels casos.

■ CÀNCERS GASTROINTESTINALS

Encara que el germen que més s'ha relacionat amb la producció de càncers gastrointestinals, en concret amb el càncer gàstric, és un bacteri (*Helicobacter pylori*), s'han realitzat diferents investigacions per cercar altres agents infecciosos que pogueren contribuir als càncers del tracte gastrointestinal.

Així, s'ha trobat citomegalovirus (un altre membre de la família dels herpes virus), un virus que ha infectat el 40% de la població dels Estats Units, en el 85% de les cèl·lules canceroses del còlon i també s'ha trobat en alguns tumors cerebrals. També, el virus JC, un virus del polioma present en el 80% dels adults, s'ha trobat en un 90% dels càncers de còlon. En tot cas, el seu paper està per dilucidar.

■ EL CAS ESPECIAL DE LA INFECCIÓ PEL VIRUS DE LA IMMUNODEFICIÈNCIA HUMANA

El sistema immunitari representa un paper fonamental en la defensa, no sols contra agents externs, sinó contra qualsevol element del cos que es comence a comportar de forma anòmala, com passa quan es desen-

volupa un càncer. Així com un dels primers passos que ha de seguir una cèl·lula cancerosa per a progressar i multiplicar-se és esquivar els mecanismes que controlen el creixement cel·lular, un altre dels elements que ha d'evitar és el sistema immunitari. Les cèl·lules canceroses que sobreviuen són aquelles que escapen de la vigilància d'aquest sistema.

Amb bona lògica, qualsevol tipus d'immunodeficiència (defecte en la funció del sistema immunitari) afavorirà el desenvolupament de càncers per dues raons. En primer lloc, perquè molts dels càncers que s'inicien, i que en condicions normals serien eliminats, sobreviuran. En segon lloc i de forma indirecta, perquè la mateixa immunodeficiència fa que també es tinga una major predisposició a la infecció per molts gèrmens, entre els quals es troben els virus i, per descomptat, aquells que han demostrat tenir un poder oncogènic. Aquest fet sembla fins i tot més potentat en el cas de la infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH). De fet, una de cada deu persones infectades pel VIH té algun tipus de càncer associat amb la dita infecció. Aquest virus sembla causar el càncer de forma indirecta i mitjançant més d'un mecanisme, però sobretot perquè afavoreix les infeccions per altres virus.

La relació entre els virus i el càncer és molt suggestiva per als investigadors i una preocupació per a la població. És interessant perquè ha permès conèixer molts dels mecanismes de progressió del càncer i, amb això, dissenyar mètodes d'eliminar-lo o, almenys, de controlar-lo. No obstant això, és una preocupació perquè els virus són elements que es poden propagar entre la població. A més, quan hi ha elements ambientals addicionals, un augment de la prevalença necessàriament ocasionarà l'augment de la incidència del càncer.

La bona notícia sobre el paper dels virus en la carcinogènesi són les vacunes, que poden prevenir la infecció per virus. De fet, les vacunes contra el virus del papil·loma humà i contra el virus de l'hepatitis B tenen una capacitat potencial de reduir la incidència global del càncer en un 15%. Actualment es treballa en el desenvolupament de vacunes contra el VIH, el virus d'Epstein-Barr i el virus de l'hepatitis C, entre altres. A més a més, els virus es poden utilitzar com a vectors per a transportar teràpia gènica a pacients amb càncers o altres malalties. ⊕

BIBLIOGRAFIA

- BUTEL, J. S. (2000): "Viral carcinogenesis: revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease", *Carcinogenesis*, 21: 405-426.
 WEISS, R. A. (1999): "Viruses, cancer and SIDA", *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 26: 227-232.

Eduardo Nagore Enguídanos. Metge adjunt del Servei de Dermatologia de l'Institut Valencià d'Oncologia.

ORIGEN I EVOLUCIÓ DE VIRUS

Santiago F. Elena i M. Alma Bracho

ORIGIN AND EVOLUTION OF VIRUS. THE WORD EVOLUTION CONJURES IMAGES OF FOSSILS IN DUSTY ROCKS, ORGANISMS STORED IN JARS OF FORMALIN AND PHYLOGENETIC TREES SPANNING GEOLOGICAL ERAS UNCOVERING THE HISTORY OF EVOLUTION OF LIFE ON EARTH. MODERN VIROLOGY CHALLENGES THIS IMAGE AND REMINDS US THAT EVOLUTION IS NOT JUST CONTEMPORARY (WE CAN SEE IT HAPPENING IN REAL TIME) BUT THAT IT ALSO HAS HUGE IMPLICATIONS ON OUR FUTURE: IN AS MUCH AS THE HUMAN POPULATION, AND WITH IT ALL OUR PETS AND HOUSE PLANTS, INCREASE, THE SAME HAPPENS TO THE VIRUSES AFFECTING US. THE GENERAL PUBLIC IS BEGINNING TO BECOME FAMILIAR WITH VIRAL EVOLUTION AND DIVERSITY, OFTEN ALARMED BY ARTICLES IN THE PRESS ABOUT NEW AND TERRIBLE VIRAL ILLNESSES, THE PANDEMIC OF THE AIDS VIRUS AND PERIODIC OUTBREAKS OF 'FLU' AND OTHER RESPIRATORY OR GASTRIC VIRUSES. SCIENTISTS CONSTANTLY CONFRONT THEM, WITH THE NEED TO DESIGN NEW PHARMACEUTICALS, VACCINES, DIAGNOSTIC METHODS AND CAMPAIGNS TO CONTROL THE EVER INCREASING "NEW EMERGING DISEASES" OF VIRAL ETIOLOGY. IN FACT, WE ARE STARTING TO UNDERSTAND THE FORCES THAT CONTROL VIRAL EVOLUTION AND THE IMPLICATIONS THIS HAS ON OUR OWN SURVIVAL.

■ SOBRE L'ORIGEN DELS VIRUS

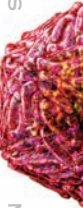
Com que no sabem res sobre l'origen primordial dels virus, qualsevol afirmació sobre la matèria se situa en el terreny de la pura conjectura. No obstant això, el debat entorn de l'origen gira al voltant de tres idees no necessàriament excloents. Per una banda, la *teoria regressiva de l'origen dels virus* defensa que els virus deriven de paràsits intracel·lulars que van perdre tots els gens no necessaris per a la seua pròpia replicació i transmissió. Aquesta teoria és semblant a la teoria regressiva proposada per a explicar l'origen dels òrgans d'origen endosimbiòtic com la mitocondria o el cloroplast. Mentre la *teoria de l'origen cel·lular* postula que els virus van aparèixer a partir de components cel·lulars que van adquirir la capacitat de replicar autònomament però dins d'una altra cèl·lula. La *teoria de l'origen en el brou primitiu o de l'origen coevolutiu* suggereix en canvi que els virus van aparèixer com a molè-

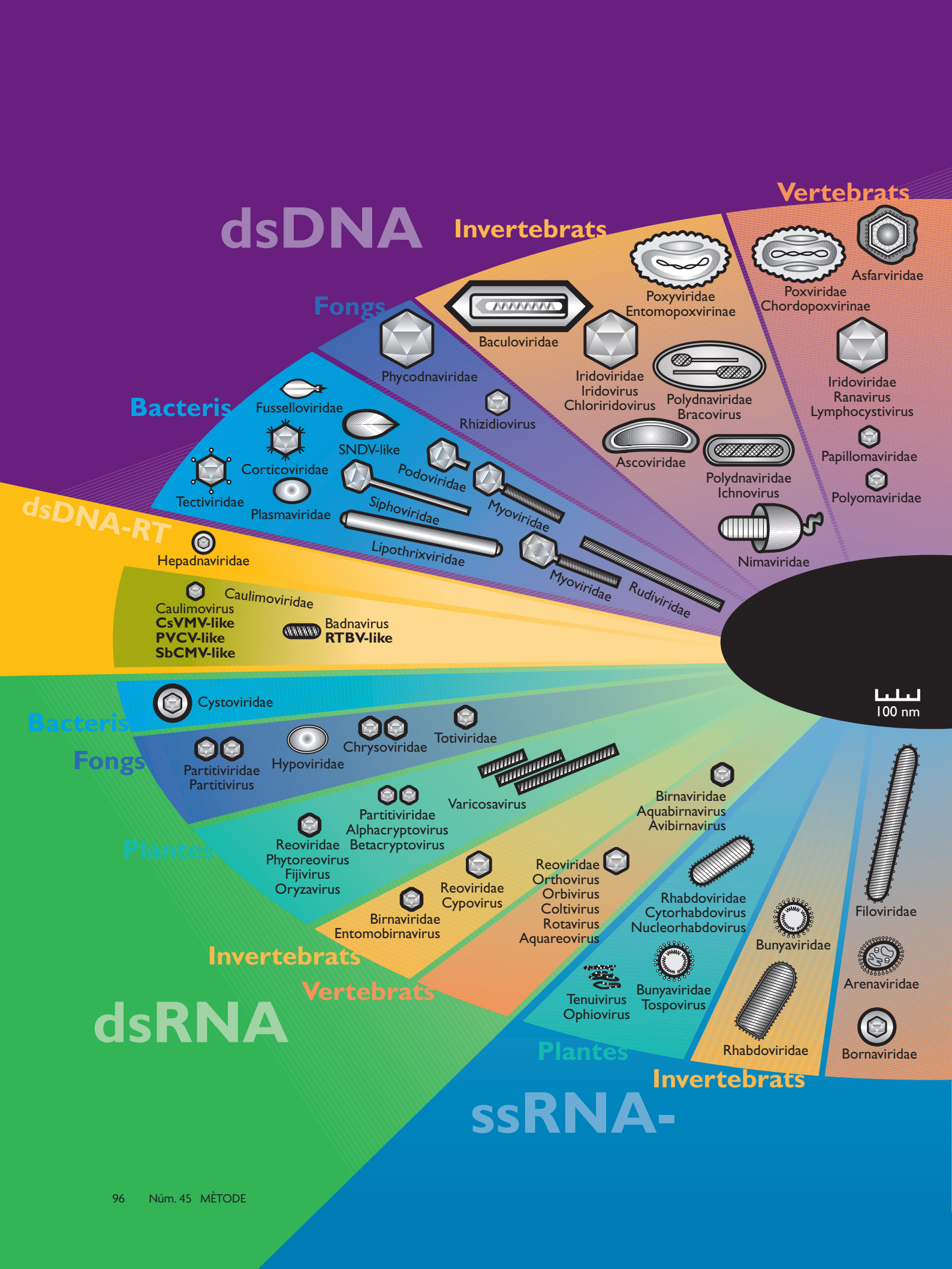
cules de RNA autoreplicatives que existien en un ancestral i hipotètic món del RNA, anterior al món cel·lular, i que amb l'aparició de les primeres cèl·lules van començar a parasitar-les i a evolucionar d'una manera concertada amb elles.

«LA PRINCIPAL FONT DE VARIACIÓ GENÈTICA ÉS LA MUTACIÓ, ÉS A DIR, EL CANVI EN LA SEQÜÈNCIA DE NUCLEÒTIDS QUE CONSTITUEIX EL GENOMA DEL VIRUS»

associació molt estreta entre certes variants de seqüència d'un mateix virus i el genotip de l'hoste. Així, per exemple, distintes variants dels tipus 16 i 18 de papil·lomavirus humans es distribueixen en les poblacions humanes segons un patró geogràfic i racial ben definit.

Pel que fa als virus de DNA (figura 1), la comparació i anàlisi filogenètica de seqüències de polimerases de DNA virals i els seus homòlegs cel·lulars posa d'evidència la coevolució entre moltes d'aquestes famílies de virus (per exemple *Herpesviridae*, *Parvoviridae* i *Papoviridae*) i els seus hostes, amb arbres filogenètics en què perfectament solapen les divergències entre gèneres virals i els seus respectius hostes. A més, hi ha una





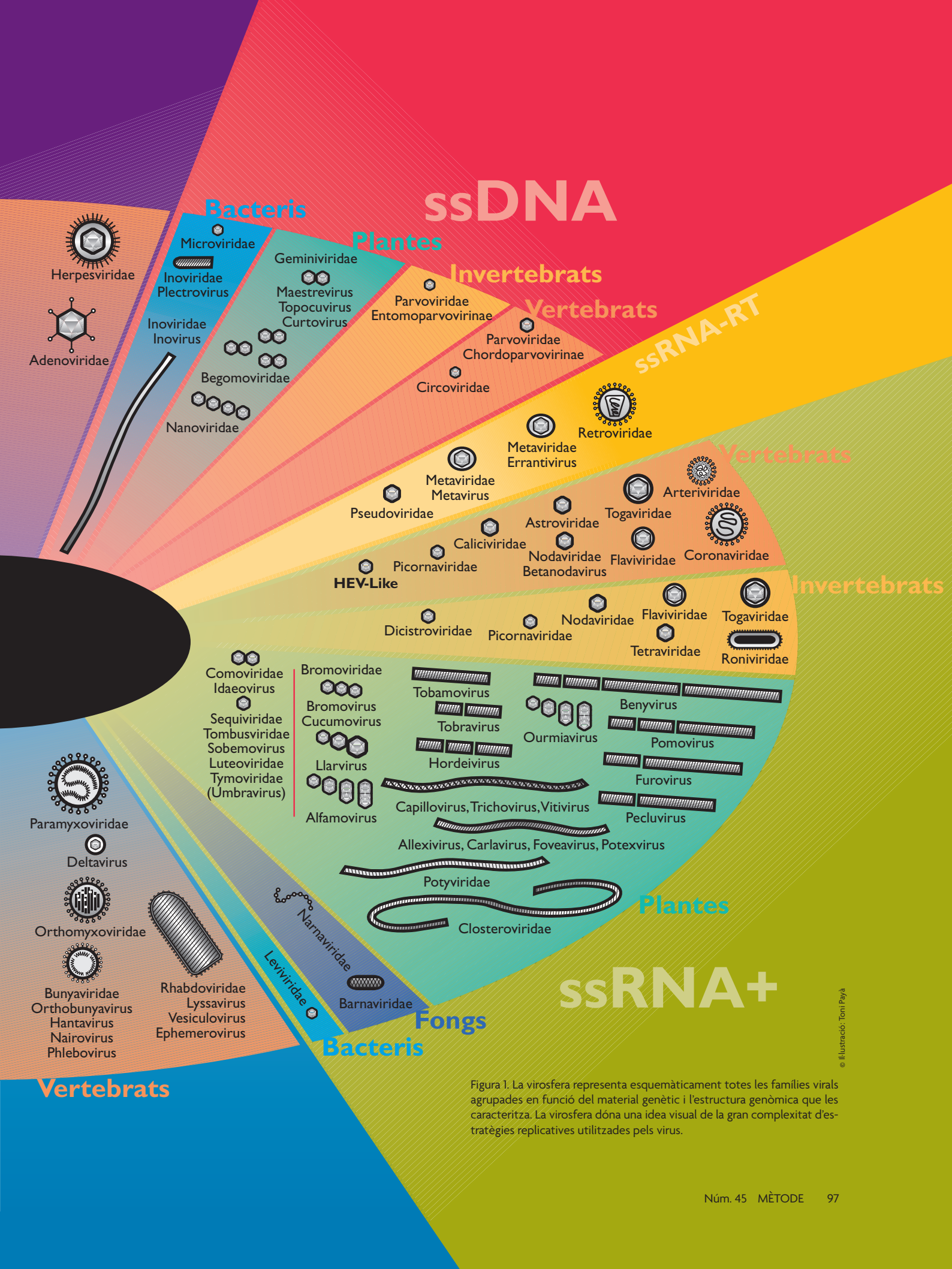
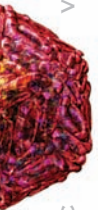


Figura 1. La virosfera representa esquemàticament totes les famílies virals agrupades en funció del material genètic i l'estructura genòmica que les caracteritza. La virosfera dona una idea visual de la gran complexitat d'estratègies replicatives utilitzades pels virus.

© Il·lustració: Toni Payà



Quant als virus de RNA o ribovirus (figura 1), les inferències es fan molt més difícils a causa de la major velocitat d'acumulació de mutacions dels genomes de RNA. A més, els genomes de RNA són molt més compactes i comparteixen poca informació amb els seus hostes. No obstant això, l'estudi de la seqüència nucleotídica d'aquest tipus de virus revela l'existència de superfamílies definides per ordenacions gèniques idèntiques i estratègies comunes de codificació dels seus productes i replicació, la qual cosa suggereix, o bé un ancestre comú, o bé que distints virus van adoptar una mateixa solució evolutiva. Com que aquests virus infecten tant animals com plantes, aquesta conservació apunta a la possible existència d'un ancestre comú viral anterior a la separació dels dos regnes.

Basant-se en les propietats de la transcriptasa inversa, H. Temin (1989) va adoptar la hipòtesi del provirus per a explicar l'origen dels retrovirus (figura 1). Segons aquesta hipòtesi, un enzim semblant a una transcriptasa inversa s'encarregava de copiar segments de RNA en DNA que era integrat en el genoma de l'hoste en forma de retroelements. A la llarga, aquests van adquirir major complexitat, i inclogueren dominis funcionals amb funció d'integrasa o helicasa, regions reguladores i gens estructurals que codificaven per a les proteïnes de l'embolcall. Aquesta hipòtesi prediu que fins i tot haurien de trobar-se empremtes d'aquest procés en el genoma dels mamífers. De fet, molts dels intermediaris esmentats són abundants en els genomes eucariotes en forma de pseudogens, retroposons, retrotransposons i tota una varietat de retrovirus endògens.

Per evolució entenem el canvi en la composició genètica de les poblacions. La teoria quantitativa de la genètica de poblacions ens ensenya que la condició prèvia perquè actue la selecció natural és l'existència de variació genètica. Si hi ha variació genètica, i aquesta té un efecte sobre l'eficàcia dels organismes, llavors aquells genotips més eficaços deixaran més descendents i, per tant, la seua freqüència en la població augmentarà en les següents generacions. Malgrat tot, la teoria també prediu que hi ha condicions en què la selecció natural no actua eficientment i, per tant, el grau d'adaptació pot disminuir i pot portar les poblacions fins l'extinció. Aquests principis bàsics de la teoria evolutiva també regeixen el comportament temporal de les poblacions virals.

■ LA GÈNESI DE VARIABILITAT GENÈTICA EN POBLACIONS VIRALS

La principal font de variació genètica és la mutació, és a dir, el canvi en la seqüència de nucleòtids que constitueix el genoma del virus. Aquests canvis poden ser substitucions d'un nucleòtid per un altre distint, o la inserció o deleció (eliminació) de seqüències de grandària variable. La principal causa de mutació són els errors introduïts per les polimerases virals, els enzims responsables d'obtenir còpies del genoma parental. Aquí cal distingir entre virus de DNA i virus de RNA. La taxa de mutació dels primers està al voltant de 0,004 errors per genoma i replicació; un valor que està en el mateix ordre de magnitud que el mesurat per als seus hostes cel·lulars. Per contra, per als ribovirus les estimacions de la taxa de mutació genòmica disponibles per a distints virus són unes 1.000 vegades majors, en el rang d'un error per genoma i replicació.

La següent causa de variació genètica és la *recombinació* o generació de genomes híbrids que contenen parts procedents de dos virus parentals distints. La recombinació en virus de DNA, i probablement en retrovirus, segurament la realitzen enzims cel·lulars. Per la seua banda, alguns ribovirus (p.e. *Coronaviridae* i *Picornaviridae*) poden recombinar mitjançant un mecanisme conegut com "salt de motlle" en què una polimerasa que

copia un genoma salta a una altra i continua la còpia.

Una última font de variació, particularment important en virus amb genomes segmentats com el de la grip, és la *reordenació* de segments, que consisteix en l'encapsidament de segments genòmics procedents de variants diferents d'un mateix virus que coincideixen en el mateix hoste en cas de coinfecció.

No obstant això aquesta enorme variabilitat és una arma de doble tall, depenent de l'efecte que sobre l'eficàcia d'un virus tinga cada possible mutació. Per a un determinat ambient constant, considerarem *beneficïoses* aquelles mutacions que fan més eficaços els genomes que les porten, direm *neutrals* d'aquelles que no tinguen efecte aparent sobre l'eficàcia i *deletèries* d'aquelles que tinguen un impacte negatiu sobre l'eficàcia viral. És intuïtiu, i així es pot comprovar que la immensa majoria de les mutacions tindran un efecte deleteri sobre la viabilitat viral i que només una petita fracció contribuirà a augmentar l'adaptació viral.

«A MESURA QUE LA POBLACIÓ VIRAL S'APROXIMA A L'ÒPTIM ADAPTATIU, SÓN NECESSÀRIES MUTACIONS CADA VEGADA MÉS ESPECÍFIQUES I, ÒBVIAMENT, AQUESTES MUTACIONS SÓN MÉS INFREQÜENTS»

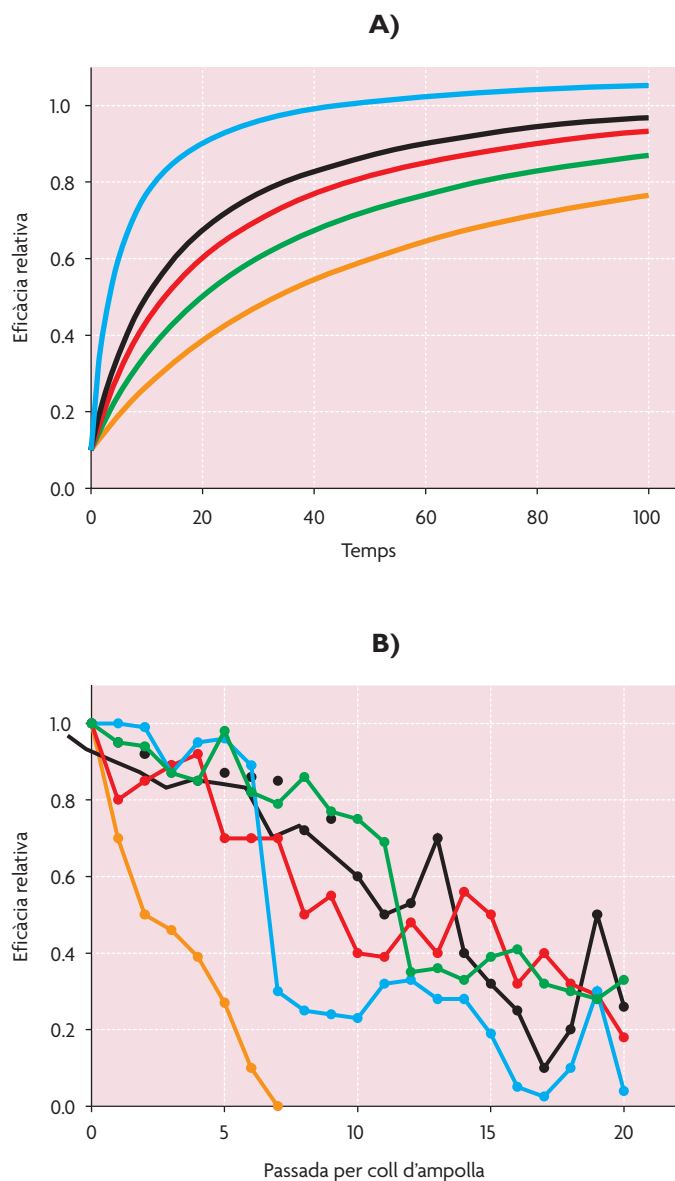


Figura 2. Efecte de la grandària poblacional sobre la dinàmica evolutiva viral. Si la selecció natural és la força evolutiva principal, les poblacions virals s'adapten al seu entorn (A). Després de contínues transmissions a través de colls d'ampolla poblacionals l'eficàcia de les poblacions virals es redueix dràsticament (B). En tots els casos, distintes línies representen distintes trajectòries evolutives independents.

«EL POLIOVIRUS PRODUËIX AL VOLTANT DE 10.000 NOVES PARTÍCULES PER CÈL·LULA INFECTADA EN TAN SOLS QUATRE HORES. ELS NOMBRES FINS I TOT SÓN MÉS ACLAPARADORS QUAN ES CONSIDERA LA PRODUCTIVITAT PER ORGANISME INFECTAT»

En pensar en variació genètica en poblacions virals no hem de perdre de vista un altre factor clau: l'enorme productivitat viral. La infecció d'una única cèl·lula per un virus resulta en la producció d'un enorme nombre de nous virus. Per exemple, el poliovirus produeix al voltant de 10.000 noves partícules per cèl·lula infectada en tan sols quatre hores. Els nombres fins i tot són més aclaparadors quan es considera la productivitat per organisme infectat: entre les 10^9 partícules per dia en el cas del virus de tipus 1 de la immunodeficiència humana (VIH-1) i les 10^{11} partícules per dia per al virus de l'hepatitis B. Si combinem les estimacions de taxa de mutació anteriors amb aquests valors de productivitat se'ns fa evident la imatge d'immenses poblacions extremadament heterogènies. Aquestes són les condicions necessàries perquè actue la selecció natural d'una manera molt eficient.

■ ADAPTACIÓ PER ACCIÓ DE LA SELECCIÓ NATURAL

A pesar del caràcter aleatori de la mutació, un patró comú d'evolució ha estat observat en distints virus. Aquest patró es caracteritza per augments exponencials de l'eficàcia en períodes relativament curts de temps seguits per una deceleració en la taxa d'adaptació per a, finalment, arribar a una situació d'equilibri dinàmic en què ja no s'observaven més augments en l'eficàcia (figura 2A) i es pot considerar que el virus està adaptat a la nova situació. La raó per a aquesta deceleració en la velocitat d'adaptació té a veure amb la disponibilitat de mutacions beneficioses i la magnitud de l'efecte beneficiós associat amb cada possible mutació. Al principi del procés, quan la població viral es troba lluny de l'òptim adaptatiu propi del seu ambient, hi ha moltes característiques fenotípiques que millorar i pràcticament qualsevol canvi beneficiós que ocorregui provocarà un augment en l'eficàcia biològica que conduirà la població cap a un òptim d'eficàcia. A mesura que la població s'aproxima a l'òptim adaptatiu, són necessàries mutacions cada vegada més específiques i, òbviament, aquestes mutacions són més infreqüents. En aquest sentit, un nou ambient pot significar des d'una nova espècie hoste, un nou tipus cel·lular o, fins i tot, l'existència de resposta immune o la presència de fàrmacs antivirals.

■ MUTACIONS DELETÈRIES, COLLS D'AMPOLLA I DERIVA GENÈTICA

La genètica de poblacions prediu que si la taxa de mutació és gran i la població petita o està sotmesa a

VIROIDES: L'ESCALÓ MÉS BAIX DE L'ESCALA BIOLÒGICA

El descobriment dels viroides per Ted Diener el 1971 va ser d'alguna manera fortuït. Diener tractava d'identificar el "virus" causant de la malaltia del tubercle fusiforme de la creïlla i va canviar la creença generalitzada segons la qual els virus eren els agents més petits capaços d'incitar malalties infeccioses. A pesar de l'escepticisme inicial que va provocar la descripció d'aquests patògens subvirals, els resultats de Diener van ser confirmats a penes un any més tard per Joseph Semancik, que va aïllar una altra entitat de característiques semblants com a responsable de la malaltia de l'exocortis dels cítrics.

La incredulitat que van produir aquests treballs pioners no és sorprenent si es té en compte que, a pesar de la similitud dels símptomes que indueixen virus i viroides, aquests últims presenten una sèrie de característiques úniques tant des del punt de vista estructural com funcional i evolutiu. Els viroides són RNA circulars i de simple cadena amb una grandària unes 10 vegades inferior (246-401 nucleòtids) a la del genoma dels virus més petits de RNA. A més, a diferència dels virus, són RNA "nus"; és a dir, no tenen una coberta proteica protectora i, més encara, no contenen informació per a produir cap proteïna pròpia. Curiosament, i també en contrast amb els virus, només s'han trobat viroides en espècies del regne vegetal, en plantes monocotiledònies i dicotiledònies, incloent-hi conreus de rellevància econòmica com ara la creïlla, la tomaca, el cogombre,

**«EL DESCOBRIMENT DELS
VIROIDES VA CANVIAR
LA CREENÇA GENERALITZADA
SEGONS LA QUAL ELS VIRUS
EREN ELS AGENTS MÉS PETITS
CAPAÇOS DE PROVOCAR
MALALTIES INFECCIOSES»**

el llúpol, els cítrics, la vinya, la palmera cocotera, distints arbres fruiters i diverses espècies ornamentals. Aquests patògens es transmeten fàcilment per propagació vegetativa o per l'ús d'eines de poda contaminades; les transmissions per llavors o àfids són fenòmens aïllats.

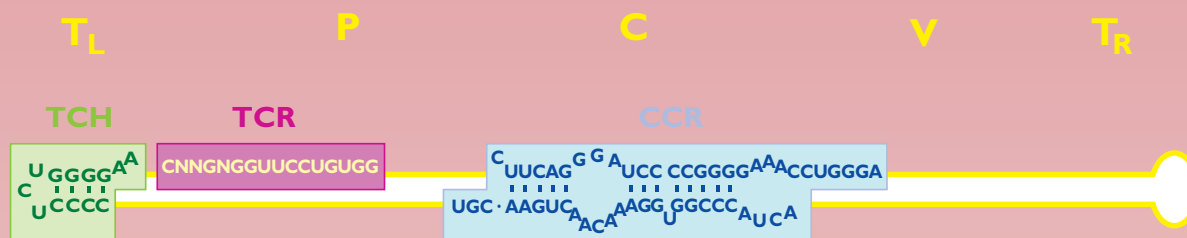
Fins al moment, s'han identificat i caracteritzat 29 viroides distints que es classifiquen en dues grans famílies. La majoria d'ells (25) s'inclouen dins de la família *Pospiviridae* i presenten una conformació molt compacta, en forma de vareta, que s'ajusta a un model de cinc dominis estructurals-funcionals. Els quatre viroides restants constitueixen la família *Avsunviroidae* i es caracteritzen per una estructura més ramificada, per manca dels dominis conservats en els membres de l'altra família i per contenir ribozims (RNA amb capacitat catalítica) del tipus cap de martell que intervenen en l'autodivisió *in vitro* i *in vivo*. La presència d'aquests ribozims, que exerceixen un paper clau durant el procés de replicació, suggereix que els viroides tenen un origen evolutiu independent del dels virus, que es remunta al món precel·lular de RNA (que es postula va existir a la Terra abans de l'aparició del món actual, basat en el DNA i les proteïnes). Una altra diferència fonamental entre els components de les dues famílies concerneix al seu setge de replicació, el nucli en el cas de la família *Pospiviridae* i el cloroplast en el cas de la família *Avsunviroidae*.

A pesar de la seua simplicitat estructural, els viroides



Figura 1. D'esquerra a dreta, alteracions induïdes pels distints viroides en els seus hosts naturals: el viroide del tubercle de la patata amb controls sans; a la dreta de la imatge (foto de T. O. Diener); el viroide de l'exocortis dels cítrics (foto de N. Duran-Vila i P. Moreno); el viroide del mosaic latent del presseguer (foto de J. C. Desvignes); i el viroide del nanisme del crisantem amb control sa, a la dreta de la imatge (foto de J. M. Bové).

Família *Pospiviroidae*



Família *Avsunviroidae*

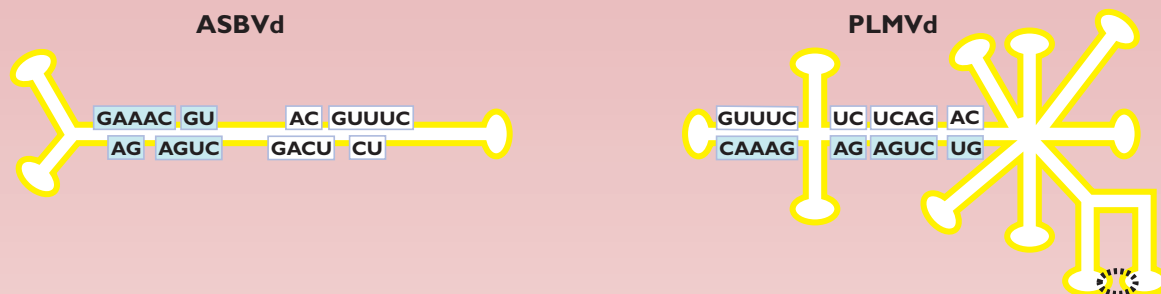


Figura 2. En la part superior es mostra l'estructura secundària proposada per als membres de la família *Pospiviroidae*. S'hi indiquen els cinc dominis estructurals-funcionals: C (central), P (patogènic), V (variable) i TR i TL (terminal dret i esquerre respectivament). En el domini C es detalla la regió central conservada (CCR), la seqüència de la qual, juntament amb la presència o absència d'altres motius, com ara una regió terminal conservada (TCR) i una forquilla terminal conservada (TCH), determinen la classificació dels membres d'aquesta família en distints gèneres. En la part inferior es mostren les estructures ramificades del viroide del *sunblotch* de l'alvocat (ASBVd) i del mosaic latent del préssec (PLMVd) de la família *Avsunviroidae*. Els residus conservats en els ribozims de cap de martell es mostren sobre fons blau i blanc, respectivament, per als RNA viroidals de polaritat positiva i negativa. En el cas del PLMVd, s'indica amb traç discontinu un element d'estructura terciària de tipus pseudonús. (Adaptat de FLORES i altres (2004): *FEBS Letters*, 567: 42-48.)

són capaços de multiplicar-se en la cèl·lula infectada, de moure's a cèl·lules adjacents i finalment d'envair tota la planta gràcies a la seua translocació a llarga distància a través del teixit vascular. Més encara, semblen haver desenvolupat algun mecanisme per a escapar de la resposta que les plantes activen enfront d'àcids nucleics indesitjats i que provoca la seua degradació selectiva (silenciament posttranscripcional). A més, com ja s'ha comentat anteriorment, són capaços d'induir una simptomatologia a vegades molt acusada i equiparable a la de patògens més complexos.

Ja que els viroides no tenen capacitat codificant, totes aquestes funcions han de ser el resultat d'una interacció directa del RNA viroidal amb proteïnes dels organismes que infecten, de manera que, en aquest sentit, representen la forma més extrema de parasitisme que es coneix. La determinació de la naturalesa d'aquests factors, l'elucidació de les rutes de moviment viroidal i dels mecanismes mitjançant els quals

aquests patògens causen malalties o aconseguen evadir la resposta defensiva de la planta són objectius prioritaris en la investigació actual sobre aquests agents infecciosos.

Donada l'estreta dependència d'aquests patògens amb els seus hostes, les dades que es comencen a demanar sobre aquests temes aporten informació valuosa, no sols sobre el cicle biològic dels viroides sinó també sobre mecanismes generals de regulació en plantes superiors. Un altre repte important concerneix a la recerca de viroides al regne animal, una àrea que no ha estat prou explorada i que deixa oberta la possibilitat que aquests patògens no hagen restringit el seu radi d'acció al regne vegetal, un fet que, si es confirmara, marcaria una nova fita en l'estudi de la fascinant biologia d'aquests RNA patogènics.

CARMEN HERNÁNDEZ

Carmen Hernández. Investigador científic de l'Institut de Biologia Molecular i Cel·lular de Plantes (CSIC-UPV), València.



continus colls d'ampolla poblacionals (reducció dràstica de la grandària poblacional) de molt pocs individus, els genomes lliures de mutacions són escassos i poden no passar a la següent generació simplement per atzar (o deriva genètica). Com que després de cada coll d'ampolla la quantitat de variació genètica es redueix pràcticament a zero, la selecció natural deixa de ser el mecanisme fonamental que regeix el procés evolutiu i pren el relleu la deriva genètica. En poblacions asexuals –clonals– aquesta pèrdua serà irreversible i el nombre mitjà de mutacions per genoma augmentarà amb les successives pèrdues dels individus portadors dels genomes menys mutats. Aquest fenomen es coneix com a *cadell de Muller*.

La grandària de les poblacions virals canvia tremendament com a conseqüència de la transmissió entre hostes i fins i tot, entre distints teixits dins d'un mateix individu infectat. Una nova infecció pot ser iniciada amb molt poques partícules virals que, posteriorment, s'expandiran fins assolir la càrrega viral pròpia de la infecció. Les partícules que inicien la infecció han estat preses a l'atzar del conjunt de genotips que constitueixen la població original i, per tant, no tenen per què ser representatives de la constitució genètica de la població original. Pensem, per exemple, en la transmissió aèria del virus de la grip. De l'enorme quantitat de partícules virals que es troben

en un individu malalt, únicament unes poques unitats, potser desenes, passaran, contingudes en les minúscules gotes de saliva expel·lides en esternudar, fins a l'incaut que estava just enfront del malalt en aquell moment. I d'aquestes, no totes passaran al torrent sanguini i iniciaran una nova infecció. En aquestes condicions, es pot esperar que el cadell de Muller represente algun paper durant l'evolució viral. En efecte, ja ha estat comprovat en virus com ara el bacteriòfag $\phi 6$, el de l'estomatitis vesicular, el de la febre aftosa, el VIH-1 o el del mosaic del cogombre. El perfil de pèrdua d'eficàcia és semblant en tots, després de múltiples transmissions a través de colls d'ampolla poblacionals l'eficàcia biològica pateix dramàtiques pèrdues seguint un patró de fluctuacions aleatòries (figura 2B).

I si el cadell de Muller actua, per què els virus no s'extingeixen? Simplement per que després del coll

d'ampolla inicial es regenera la immensa variabilitat que esmentàvem adés (incloent-hi la reversió al genotip ancestral) i de nou la selecció natural afavoreix la recuperació de l'eficàcia poblacional. En altres paraules, tot procés d'infecció viral alterna dues fases, una primera, breu, on és la deriva genètica la força evolutiva que domina i que té com a conseqüència que la infecció s'iniciï amb genotips no optimitzats; i una segona, llarga, en què és la selecció natural la força evolutiva dominant i que té com a conseqüència la reoptimització de la població viral. El resultat final dependrà de l'equilibri entre aquests dos processos.

■ VIRUS EMERGENTS

Definim un virus com emergent si apareix per primera vegada en una població donada o, més comunament, si apareix per primera vegada en una espècie induint una simptomatologia molt més severa que la produïda en l'espècie hoste original. Direm que un virus és reemergent quan és descrit en una espècie hoste després d'un llarg temps sense haver-hi estat detectat. Mentre que durant els anys noranta el terme va començar a formar part del lèxic popular, generalment amb connotacions catastrofistes, els virus emergents ja feia temps que eren considerats com la més clara manifestació de l'evolució viral. La taula 1

«MENTRE QUE DURANT ELS ANYS NORANTA EL TERME VA COMENÇAR A FORMAR PART DEL LÈXIC POPULAR, ELS VIRUS EMERGENTS JA FEIA TEMPS QUE EREN CONSIDERATS COM LA MÉS CLARA MANIFESTACIÓ DE L'EVOLUCIÓ VIRAL»

mostra alguns exemples de virus emergents. El denominador comú de tots els exemples recollits és el canvi d'hoste, és a dir, el salt d'un virus des del seu hoste natural a una nova espècie. Tots aquests exemples també es caracteritzen per un augment dramàtic de la virulència en la nova espècie hoste.

La (re-)aparició d'un virus emergent sempre és equivalent a la gènesi de noves variants virals. Molt sovint aquestes variants emergents són el resultat de grans reordenacions genòmiques, com per exemple en el cas de noves estirps del virus de la grip, on partícules virals que contenen segments genòmics procedents de virus que infecten aus o porcs són les responsables de brots epidèmics en humans. En altres ocasions basta amb petits canvis aïllats per a produir el bot interespecífic, com en el cas del parvovirus caní, on canvis en uns pocs llocs aminoacídics de la proteïna de la càpsida del virus de la panleucopènia feli-



Taula 1. Exemples de virus emergents i reemergents [actualitzat a partir de les dades recopilades per Morse (1993)].

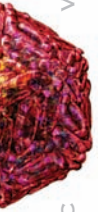
Virus	Família	Possibles causes per a l'emergència
Virus de Junin, Guanarito, Lassa, Machupo i Sabia	<i>Arenaviridae</i>	Pràctiques agrícoles que afavoreixen el contacte entre humans i rosegadors
Virus Sin Nombre	<i>Bunyaviridae</i>	Creixement descontrolat de poblacions de ratolins i el seu contacte amb humans
Virus de la febre de la vall del Rift	<i>Bunyaviridae</i>	Noves preses i irrigació extensiva de territoris abans de secà
Hantavirus	<i>Bunyaviridae</i>	Pràctiques agrícoles que afavoreixen el contacte entre humans i rosegadors
Virus de Norwalk, Sapporo i altres virus gastroentèrics	<i>Caliciviridae</i> i altres	Nous mètodes de detecció
Virus de la síndrome respiratòria aguda severa (SARS)	<i>Coronaviridae</i>	Alta densitat poblacional, que facilita el contacte entre persones
Virus d'Ebola	<i>Filoviridae</i>	Desforestació de selves verges i contacte amb l'hoste natural (desconegut)/importació de micos infectats a Europa i EUA
Virus de Marburg	<i>Filoviridae</i>	Importació de micos infectats a Europa
Virus del dengue	<i>Flaviviridae</i>	Alta densitat poblacional; reserves d'aigües a l'aire lliure en climes càlids que afavoreixen el creixement del mosquit vector; canvi climàtic
Virus de la febre groga	<i>Flaviviridae</i>	Colonització de zones humides abans deshabitades i contacte amb el mosquit vector; canvi climàtic
Virus de l'hepatitis C	<i>Flaviviridae</i>	Transfusió amb hemoderivats contaminats; ús de xeringues i altres materials clínics contaminats
Virus de l'encefalitis del Nil Occidental	<i>Flaviviridae</i>	Migració d'aus infectades a zones densament poblades on els mosquits transmeten el virus des de les aus als humans; canvi climàtic
Virus de la pesta porcina clàssica	<i>Flaviviridae</i>	Importació de ramat infectat; contagi des d'animals salvatges
Virus de la grip	<i>Orthomyxoviridae</i>	Mescla de porcs i aus en granges; enorme mobilitat de les poblacions humanes i de ramat
Parvovirus caní	<i>Parvoviridae</i>	Mutació espontània del virus de la panleucopènia felina que va resultar en nous tropisme d'hoste i patogènesi
Virus de la febre aftosa	<i>Picornaviridae</i>	Importació de ramat infectat
Virus de la immunodeficiència humana (tipus 1)	<i>Retroviridae</i>	Transfusió amb hemoderivats contaminats; transmissió sexual; ús de xeringues contaminades; alta mobilitat de les poblacions humanes
Virus de la leucèmia dels limfòcits T en humans	<i>Retroviridae</i>	Transfusió amb hemoderivats contaminats, ús de xeringues contaminades; factors socials

na basten perquè el virus infecte cèl·lules canines eficientment (Parker i Parrish, 1997).

A més de les propietats intrínseques del virus, quins altres factors afavoreixen l'emergència de malalties virals? Normalment no es pot atribuir a un únic factor l'emergència d'una malaltia, sinó que cal cercar la conjunció d'uns quants. Lázaro i Escarmís (2002) recullen tres factors. En primer lloc, el canvi climàtic global. L'augment en la temperatura mitjana del planeta afavoreix que els insectes que actuen com a vector de transmissió colonitzin latituds més altes on abans les baixes temperatures els impedièren reproduir-se adequadament. D'exemples, en tenim els virus del dengue, de les febres groga i de la vall del Rift, el

de l'encefalitis equina oriental, australiana i del Nil occidental i la síndrome pulmonar causada per hantavirus.

Un segon factor són els canvis ecològics. La desforestació i posterior transformació de zones de selva verge en terrenys d'ús agrícola i ramader ha permès el contacte per primera vegada de l'home així com dels seus animals i plantes domèstics amb patògens amb què mai abans havien tingut relació. A més, la substitució d'extenses zones de flora autòctona per monocultius agrícoles ha facilitat l'aparició de plagues de gran impacte econòmic, com la causada a Austràlia i el Sud-est Asiàtic pel virus de l'enduriment del fruit de la passió o la provocada al Carib i Amèrica Central



pel virus del mosaic daurat de la tomaca. Encara que els virus emergents més populars producte de la invasió i destrucció de selves verges són el de l'Ebola i el VIH-1.

Per últim, la demografia i el comportament social afavoreixen també l'aparició de noves enfermetats virals. Les migracions humanes han estat la major font d'epidèmies al llarg de la història, i ben conegut és que les malalties virals introduïdes pels conquistadors espanyols a Amèrica Central i el Carib (grip, galteres, xarampió i pigota) van contribuir en gran manera a l'extermini de la població autòctona. Més recentment, els moviments migratoris forçats per conflictes bèl·lics, l'escassetat de menjar, i en menor grau el turisme, permeten que virus exòtics es traslladen ràpidament a zones del planeta densament poblades. Aquest problema s'agreuja quan coincideix amb condicions sanitàries deficientes. També, el comerç incontrolat d'animals i plantes permet la disseminació de virus potencialment letals per a l'home, com va ser el cas del virus hemorràgic de Marburg, introduït en aquesta ciutat alemanya en mones procedents d'Uganda i destinades a la investigació mèdica. ☺

BIBLIOGRAFIA

- BERNARD, H. U. (1994): "Coevolution of papillomaviruses with human populations", *Trends Microbiol.*, 2: 140-143.
- DRAKE, J. W.; B. CHARLESWORTH; D. CHARLESWORTH; J. F. CROW (1998): "Rates of spontaneous mutation", *Genetics*, 148: 1667-1686.
- KOONIN, E. V.; V. V. DOLJA (1993): "Evolution and taxonomy of positive-strand RNA viruses: implications of comparative analysis of amine acid sequences", *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, 28: 375-430.
- LÁZARO, E.; C. ESCARMIS (2002): *Virus emergentes: la amenaza oculta*, Equipo Sirius SA.
- MORSE, S. (1993): *Emerging Viruses*, Oxford Univ. Press.
- NOVELLA, I. S.; E. A. DUARTE; S. F. ELENA; A. MOYA; E. DOMINGO; J. J. HOLLAND (1995): "Exponential increases of RNA virus fitness during large population transmissions", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92: 5841-5844.
- PARKER, J. S. L.; C. R. PARRISH (1997): "Canine parvovirus host range is determined by the specific conformation of an additional region of the capsid", *J. Virol.*, 71: 9214-9222.
- TEMIN, H. M. (1989): "Retrovirus variation and evolution", *Genome*, 31: 17-22.
- WEBSTER, R. G. (1998): "Influenza: an emerging disease", *Emerg. Infect. Dis.*, 4: 436-441.

Santiago F. Elena. Investigador científic de l'Institut de Biologia Molecular i Cel·lular de Plantes, CSIC-UPV, València.

M. Alma Bracho. Tècnic Superior d'Investigació. Unitat de Genètica Evolutiva. Institut "Cavanilles" de Biodiversitat i Biologia Evolutiva. Universitat de València.



© Fotos entrevista: Miguel Lorenzo