



La neumonía asiática y la ley de Murphy

Asian Pneumonia and Murphy's Law

■ Joaquín R. Otero

Mientras dejamos que la ciencia profundice en las intrigantes asociaciones derivadas de la tan conocida Ley de Murphy —la moqueta y la tostada, la ducha y el teléfono, la sopa y la corbata,...—, recordemos brevemente su enunciado básico, pero esta vez con algún matiz aclaratorio. Decir que "si algo puede ir mal, irá mal" suena demasiado simple, de manera que quizás sea más correcto modificarlo así: "si existe alguna posibilidad de que un proceso que se repite indefinidamente vaya mal, en algún momento irá mal". Démosle sólo tiempo, quizá horas, meses, años, siglos... pero si la posibilidad de fallo existe realmente y las circunstancias en que se desarrolla el proceso no cambian, sólo hay que sentarse a esperar; fallará sin remedio. Es cierto que parece una broma, y como tal es frecuentemente manejada y repetida, pero no lo es. Y hasta tal punto no lo es que, si la aceptamos como punto de partida de nuestro razonamiento, estaremos en el buen camino para entender qué ha pasado para que se nos venga encima el problema del *Síndrome Respiratorio Agudo Grave* causado por un nuevo virus, un Coronavirus no encontrado previamente ni en humanos ni en animales.

Un virus, cualquier virus, es poco más que un ácido nucleico —ADN o ARN, pero nunca los dos a la vez— rodeado de una o varias cubiertas más o menos complejas. Algunos, como por ejemplo el virus Polio, tienen sólo una cubierta proteica alrededor del ácido nucleico (la "cápside" viral), mientras que otros, como el virus Gripal, el virus Herpes o nuestro Coronavirus, poseen una "envoltura" suplementaria que recubre a la cápside. Es característico que esa envoltura contenga una serie de moléculas de glicoproteína literalmente "clavadas", situadas como las antenas de un satélite artificial, lo que proporciona al nuevo virus ese aspecto de "corona" que le da nombre. Lo interesante para nosotros es retener que la función de las cubiertas virales es doble: proteger al ácido nucleico y contactar con algún receptor en la superficie celular que permita al virus iniciar el proceso de infección. Quedémonos sólo con esta segunda función.

El autor es Médico. Jefe del Servicio de Microbiología del Hospital "12 de Octubre", Madrid.

Alguna estructura molecular en el exterior del virus, sea en la cápside o en la envoltura, debe encajar en otra situada en la superficie exterior de la célula que va a ser infectada. Si queremos imaginárnoslo de alguna manera, vale el símil de la llave y la cerradura. Naturalmente, el virus debe "tropezarse" con la célula, y el hecho de que se adsorba o no a ella depende de que esa célula disponga o no de receptores para ese virus. La pregunta lógica es ¿por qué las células disponen de esos receptores?, es decir, ¿por qué la evolución no se ha desembarazado de unas estructuras celulares tan nocivas, hasta el punto de hacer posible la destrucción celular? La verdad es que no pueden librarse de ellas precisamente porque usan y necesitan esos receptores para alguna otra función imprescindible y que, por supuesto, no tiene nada que ver con el virus. El VIH, que utiliza como receptor (principal) a la molécula CD4 del linfocito T es un buen ejemplo, y hay muchos más, aunque en bastantes casos desconocemos todavía cuál es el receptor utilizado. En cualquier caso, parece claro que el hecho de que un determinado virus encuentre receptores en una determinada célula no es más que una casualidad; un muy desgraciado azar que sustenta el concepto de tropismo celular específico. Ello nos permite entender por qué el virus del "moquillo" del perro no afecta al amo, o por qué los virus hepatitis no producen infección respiratoria. La conexión correcta entre el virus y su receptor específico desencadena una secuencia de acontecimientos que conducen a la internalización del virus o, por lo menos, del ácido nucleico viral. Si el virus dispone de los factores de transcripción adecuados, puede empezar a expresarse en el interior de la célula, con las consecuencias ya conocidas de producción de nuevos viriones y, eventualmente, daño e incluso destrucción celular. Una vez en el interior de la célula, cualquier virus tiende a producir unidades idénticas a sí mismo, y para ello usurpa en mayor o menor medida la maquinaria enzimática celular. En definitiva, y sin entrar en el detalle de cómo lo hacen, se trata de fabricar miles de unidades de su propio genoma y recubrirlas con las proteínas constituyentes de su cubierta (codificadas a partir del genoma invasor) para, finalmente, exportar los viriones neoformados que podrán infectar a otras células. Ahora bien, ¿cómo se replica el ácido nucleico viral?

En el caso de los virus ADN, están implicadas enzimas del tipo de las polimerasas ADN-dependientes, esto es, que utilizando como modelo el ADN del virus acaban fabricando miles de copias idénticas. En cuanto a los virus con ARN, el problema es más complicado, porque la célula animal carece de una enzima capaz de fabricar copias de ARN tomando como modelo otro ARN, y si carece de esa enzima es simplemente porque no la necesita, puesto que nunca realiza esa función. Para resolverlo, los virus ARN acaban fabricándose su propia enzima a partir de su propio genoma y, de hecho, algunos aportan una enzima preformada imprescindible para el primer ciclo de expresión de su ARN. En resumen, para situarnos, los virus ADN utilizan ADN-polimerasas similares a las celulares, mientras que los virus ARN necesitan la ayuda de una ARN-polimerasa de la que la célula carece y que, por tanto, debe ser aportada o finalmente codificada a partir del propio genoma viral.

¿Qué tal copian las ADN-polimerasas? Pues muy bien, porque, por necesidad, la evolución se ha dotado de mecanismos que proporcionan pocos errores de copia. Puesto que nuestro mensaje genético está contenido en ADN, podemos imaginar lo que significaría la acumulación de un número inaceptablemente elevado de mutaciones puntuales. Sin embargo, es el momento de aclarar que no es exactamente que las ADN-polimerasas copien bien, sino que han aprendido a modificar sus errores, "corrigiendo las pruebas" antes de la edición definitiva. Este maravilloso mecanismo permite detectar y reparar la mayoría de los errores, aunque la evidencia de que un cierto índice de mutación sigue existiendo demuestra que todavía se escapan algunos. En conclusión, los virus ADN, que utilizan para su replicación enzimas celulares o similares a las celulares tienden a constituir poblaciones homogéneas, de manera que la mayoría de las unidades producidas son idénticas o muy parecidas entre sí.

¿Y, cómo lo hacen las ARN-polimerasas virales? Evidentemente mal, aunque es cierto que unas lo hacen mejor que otras. Se dice que tienen una "fidelidad de copia" más o menos mala porque, simplemente, no incorporan ningún mecanismo de corrección de errores. La consecuencia es que las poblaciones de virus ARN son marcadamente heterogéneas, con errores aquí y allá en los miles de genomas producidos en cualquier célula infectada. Consideremos ahora que, cuando el gen afectado es traducido a proteína, una mutación puntual puede significar la alteración del código de lectura con el consiguiente cambio de un aminoácido por otro, lo que a su vez implica un cambio estructural más o menos significativo, dependiendo de la zona de la proteína en que se localiza el aminoácido erróneo. Si ahora asumimos que ese cambio es acumulativo, conforme el virus pasa de una célula a otra y de un individuo a otro, y va incorporando mutación sobre mutación, estaremos en condiciones de entender el concepto de "deriva antigénica"; es decir, una modificación progresiva de las proteínas virales que puede hacer, como ocurre por ejemplo con el virus gripal, que los anticuerpos preformados (resultado de infecciones anteriores) reconozcan y neutralicen cada vez peor a un virus cuyas moléculas de superficie están sometidas a un proceso de cambio continuo.

Eso nos lleva a la posible relación entre modificación estructural progresiva y la emergencia de un nuevo Coronavirus con elevada capacidad patógena. Hasta ahora sabíamos que estos virus causaban una gran variedad de procesos infecciosos en muchas especies animales, pero su implicación en patología humana tenía escasa entidad. Se cree que entre el 15-30% de los casos de resfriado común en invierno están producidos por Coronavirus, pero prácticamente siempre se trata de un cuadro banal. ¿Qué puede haber pasado para llegar a una infección respiratoria grave? Parece evidente que nos enfrentamos a un nuevo agente que, hasta ahora, no había sido detectado ni siquiera en animales. En estas condiciones, una de dos, o bien la casualidad ha favorecido el contacto humano inoportuno (¿no observa el lector que Murphy puede andar por medio?) con algún animal desconocido infectado (por un virus realmente patógeno y transmisible, algo que sólo la rareza de la relación o el azar impidió antes), o bien la deriva característica de los Coronavirus es la responsable. De todos los virus ARN, los Coronavirus son los que tienen el genoma más largo (unos treinta mil nucleótidos) y proba-

blemente más inestable, hasta el punto de que se puede detectar algún cambio en casi cada virión producido por una simple célula. Y no sólo eso, también pueden modificar su genoma por recombinación con otros ARN, incluso con ARN-mensajeros celulares. Así, es atractivo pensar en la posibilidad de un salto entre especies facilitado por una deriva progresiva. Ésta, por puro azar, cambiando un aminoácido aquí y otro allá, y llevando tantas veces el cántaro a la fuente (por supuesto, con la ayuda de nuestro amigo Murphy) puede haber alterado alguna estructura de la envoltura viral (posiblemente la glicoproteína S), hasta el punto de permitir que encaje en algún receptor celular humano. Es algo así como si, a base de probar, modificar y volver a probar, fuéramos capaces de fabricar, completamente a ciegas, una llave que abriera una cerradura desconocida. Probablemente, las posibilidades del virus para encontrar un receptor son menores que las nuestras para dar con la llave buena, pero ya ven, sin pretenderlo (porque no piensa) es evidente que lo ha hecho, aunque sólo Dios sabe cuánto tiempo le ha llevado. ¿Quién se atreve ahora a discutir a Murphy?

Espero que todo esto nos haga reflexionar. Lo que ha pasado una vez puede volver a ocurrir (o quizá ya pasó con el VIH, otro virus sometido a una intensísima deriva). Tengamos sólo un poco de paciencia. Concedámosles el tiempo suficiente, y veremos que los virus con ARN encontrarán nuevas oportunidades para darle la razón a Murphy.