EVOLUCION DE LA VIROLOGIA

por el

DR. H. HAGAN

La palabra «virus» es un término muy antiguo que se aplicaba al elemento indeterminado que transmitía las enfermedades de una persona a otra. Al descubrir Iwanowski (1892) que los extractos filtrados de plantas atacadas que no contenían bacterias ni otras células identificables producían la llamada enfermedad del mosaico, se empezó a emplear la expresión «virus filtrable». En los últimos años se ha demostrado que el criterio para la identificación, es decir, su filtrabilidad, no es tan importante como se creía, pues se sabe que muchos virus están compuestos de elementos de tamaño tan grande que no son fácilmente filtrables.

Hasta 1930 sólo se sabía que producían enfermedades en los huéspedes vivos, que pasaban por filtros que resultaban impenetrables a las bacterias, y que no se podían cultivar en los medios empleados para las bacterias; eran microorganismos celulares parecidos a las bacterias, pero mucho más pequeños.

En 1929, Woodruff y Goodpasture demostraron que los cuerpos intracelulares que se encuentran en la viruela de las aves, a los que se dió el nombre de cuerpos de Bollenger, se pueden separar de las células huésped, y que estos cuerpos separados contienen el virus de la viruela. Al año siguiente se demostró que estos cuerpos, relativamente grandes, podían romperse por efecto de la digestión por la tripsina, liberando numerosos elementos esféricos diminutos, resistentes a esta enzima, y que poseen actividad viral. De este modo comenzó a aclararse el misterio de estos cuerpos, y se demostró que no eran productos específicos de la degeneración del citoplasma celular ni protozoos ni otros microorganismos, sino colonias de virus. Más tarde se descubrió que muchos virus, no patógenos para estas aves, se podían cultivar en embrión de pollo.

En 1931, Elford publicó su primer trabajo sobre el empleo de membranas de colodión, de porosidad graduada, para determinar el tamaño aproximado de las partículas de virus de suspensión. Dos circunstancias han obstaculizado el estudio químico de los virus: *a)* El hecho de que muchos de ellos quedan fácilmente inactivados por la manipulación química y se pierden al tratar de purificarlos; y *b)* La dificultad de identi-

ficarlos y separarlos de los líquidos celulares y desechos con que están siempre asociados.

El primer triunfo importante de la virología fué el logrado por Stanley en 1935 al aislar el virus de la enfermedad del mosaico de la planta del tabaco. Resultó ser una nucleoproteína cristalina, de peso molecular sumamente elevado. En fecha posterior se obtuvieron virus de otras plantas, pero durante veinte años no se logró aislar los que afectan a los animales. Esto dió lugar a la opinión de que los virus de las plantas son diferentes de los que afectan a los animales. En 1955, Schaffer y Schewerdt anunciaron que habían obtenido una cepa de virus de la poliomielitis en forma cristalina. Si esto se confirma, la diferencia entre los virus de las plantas y los animales quedará borrrada.

El medio principal de separar y purificar los virus es la centrifugación diferencial. También el microscopio electrónico comenzó a utilizarse en el campo de la virología hacia 1945; con él se ha demostrado que no todas las partículas de virus son más o menos esféricas, sino que tienen muchas formas, tales como la cúbica de varilla, de renacuajo, etc.

Como la mayoría de los agentes virales no son susceptibles a la acción de los antibióticos, el uso de esas sustancias ha simplificado el proceso de aislamiento en materiales tan densamente contaminados como las heces y los exudados bronquiales.

El cáncer constituye una creciente preocupación desde que Ellermann y Bang demostraron en 1908 que una leucemia de las aves se puede transmitir; de aquí la posibilidad de que los tumores malignos sean resultado de actividad viral, como demostró Rous en 1910, en que pudo transmitir un sarcoma de la misma manera, así como Shope demostró con el virus del papiloma del conejo.

Eagle ha informado que los virus de la poliomielitis, del herpes simple y varios adenovirus producen específicamente la lisis de las células de un carcinoma del hombre. No existe caso en que el carcinoma en animales vivos se haya destruído por completo mediante inyecciones de virus; pero se ha logrado la lisis masiva de tejido canceroso, tanto en el hombre como en animales, y se ha retardado considerablemente el crecimiento en los animales; agentes virales adaptados primero en cultivo de tejido, para que resulten citolíticos a las células del cáncer, sin dañar seriamente las otras células del cuerpo del huésped íntimamente relacionadas con ellas.

Se ha supuesto que los principios de inmunidad, basados en ensayos realizados con bacterias, son aplicables también a los virus. Los virus

contienen antígenos, y, por consiguiente, al inyectarlos a animales se producen anticuerpos. Con antígenos virales se pueden producir anticuerpos de aglutinación, precipitación y fijación del complemento, así como los llamados anticuerpos neutralizantes del virus.

Durante algunos años ha existido una lucha entre los defensores de las vacunas de virus inactivado y los que propugnan las de virus vivo (atenuado). Esta controversia se intensificó en 1954 al conocerse los accidentes ocurridos con algunos lotes de la vacuna Salk contra la poliomielitis. La vacuna Salk es inactivada, pero después se comprobó que los lotes de vacuna que causaron los accidentes contenían virus activo. El grupo defensor de las vacunas de virus vivo presentó este hecho como prueba de su argumento de que las de virus inactivado no siempre son seguras; el otro grupo atribuyó los accidentes a preparación defectuosa y a ensayos inadecuados.

No se ha encontrado una explicación satisfactoria a este fenómeno, a menos, quizás, que el hombre fuera más susceptible que cualquiera de los animales de laboratorio empleados para ensayar la vacuna, y se infectase con dosis que eran subinfectivas para los animales. Se han publicado algunos informes de síndromes paralíticos presentados después de una vacunación con virus de la rabia aparentemente inactivado, en los que se aisló virus en las víctimas. Por lo general, estos síndromes se han atribuído a errores en los métodos de producción y en las pruebas de inocuidad. Sin embargo, se ha planteado la cuestión de si cabe excluir la posibilidad de que vacunas aparentemente inactivadas puedan reactivarse en los tejidos una vez que los procesos de absorción hayan eliminado las sustancias inactivantes o encubridoras.

Los que conciben los virus como entidades biológicas o células vivientes estimarán, naturalmente, que los procesos de inmunidad en las enfermedades virales son idénticos a los de las infecciones por bacterias. Alegarán que existen razones para creer que las propiedades patógenas de los virus se pueden destruir por medio de técnicas químicas y físicas sin destruir o inactivar sus propiedades antigénicas o inmunizantes. No ven razón alguna para dudar de que los virus completamente inactivados proporcionen una inmunidad eficaz.

Hay ciertas razones para suponer que la inmunidad a los virus tal vez no sea análoga del todo a la inmunidad bacteriana. La mayor parte de las bacterias se multiplican en los líquidos del organismo, en tanto que los virus se multiplican en el interior de las células. Algunas infecciones virales parecen producir una inmunidad absoluta, más bien que relativa,

de la inmunidad antibacteriana, inmunidad que dura toda la vida y el valor de los anticuerpos persiste.

Desde hace mucho tiempo se ha hablado de la posibilidad de que en la naturaleza existan virus no identificados debido a que no producen alteraciones visibles en las plantas o animales. Estos virus, que no tienen relación conocida con ningún proceso patógeno, se denominan virus huérfanos. Es probable que algunos de ellos tienen cierta asociación con enfermedades, pero puede ocurrir que haya virus que sean parásitos de escasa patogenicidad y causen tan poco daño al huésped que resulte imposible descubrirlos.

De gran interés son hoy los virus que se han aislado en el aparato respiratorio superior del hombre y que parecen estar relacionados con las enfermedades febriles de dicho aparato. Huebner denominó a estos agentes virus adenoide-faríngeo-conjuntivos. Hilleman los llamó virus de la infección respiratoria, términos que se reemplazaron por adenovirus. Bell y Hilleman han demostrado que las vacunas preparadas con algunos de esos virus reducen considerablemente las infecciones respiratorias durante los meses de invierno. Teniendo en cuenta que entre el ganado doméstico existe cierto número de importantes enfermedades respiratorias sobre cuya etiología existen todavía muchas dudas, sería conveniente hacer investigaciones en este campo.

Al parecer, todos los virus están compuestos de ácido nucleico y una proteína; algunos contienen también lípidos y carbohidratos. Se cree que el ácido nucleico, que es similar al que se encuentra en los cromosomas de plantas y animales de mayor tamaño, es el portador del contenido genético del virus, es decir, la porción de la molécula de virus relacionada con la multiplicación o duplicación. Se supone que la porción de proteína es la fracción que determina la característica inmunológica, o sea la porción que contiene los antígenos específicos. Existen pruebas de que la porción de ácido nucleico forma una especie de núcleo central, al que rodea la proteína.

Franekel-Conrat y Williams informaron recientemente de que habían producido una especie de virus sintético combinando de nuevo los fragmentos de virus. Ninguna de las fracciones poseía actividad viral. Al combinarlas de nuevo no se produjo actividad viral inmediata, pero al cabo de una hora apareció la actividad típica.

Una de las últimas concepciones sobre la estructura y formación del virus ha sido la expuesta por Burnet, quien, al referirse a la influenza

humana, describe el proceso de la infección celular en los siguientes términos:

«1.º La partícula de virus se adhiere a la superficie libre de la célula, lo que se produce mediante la unión de un componente de la superficie del virus, semejante a un enzima, a los grupos de muco-proteína de la superficie de la célula.

2.º La partícula del virus se introduce en la sustancia de la célula y deja rápidamente de ser una partícula infectiva, en el sentido de que un extracto de esa célula ya no infecta un embrión fresco.

3.º Unas tres horas después de la infección se descubre nuevo virus en la célula; y a partir de unas cuatro horas ésta libera nuevo virus infectivo. Hay buenas razones para suponer que el nuevo virus se produce en la superficie libre de la célula.»

Esta concepción difiere de la situación que existe cuando una bacteria u otro parásito se introduce y multiplica dentro de una célula. En este último caso, los microorganismos que se multiplican pueden llegar a consumir todo el contenido de la célula y, por consiguiente, destruirla, pero en cada fase del proceso se puede identificar al parásito como entidad independiente dentro de la célula. Tratándose de virus las cosas son diferentes, ya que, una vez que ha invadido la célula, pierde su identidad, pues al parecer su sustancia se desintegra en ciertos componentes que se unen a otros suministrados por el huésped y de esta fusión de materiales se produce el nuevo virus. Por lo tanto, el virus se compone en parte de sustancias suministradas por la célula huésped. Stanley afirma que los virus cristalizables de plantas no contienen sustancias que se puedan identificar con la célula huésped; sin embargo, hay cierto número de virus de animales que al ser purificados en forma tan completa como los métodos actuales permiten muestran cierta relación inmunológica con la especie del huésped en el cual se produjeron.

Las viejas discusiones acerca de si los virus son agentes vivientes o agentes químicos autocatalíticos no vivientes parecen que han cesado, pero, sin embargo, no creemos que se ha aclarado la cuestión. Sea cual fuere su naturaleza, ejercen una profunda influencia en la salud y el bienestar humanos. La patología celular de Virchow nos ha sido de utilidad durante casi un siglo, pero, al parecer, el futuro patólogo tendrá que ir más allá de la célula para descubrir algunos de los más importantes secretos de la naturaleza.

(Entscdo. *per* «Bol. Of. San. Pan.», 416, 1957.)

PATERNIDAD DISPUTADA

Actualmente las mediciones antropológicas han sido reemplazadas casi completamente por la serología de los grupos sanguíneos en los casos de paternidad disputada. El método se basaba en que los grupos sanguíneos son características heredadas. La forma exacta de transmisión del sistema ABO de grupos sanguíneos fué establecida por Bernstein en 1924.

A semejanza de otras características hereditarias los grupos sanguíneos son transmitidos de una generación a la siguiente en los genes presentes en las células germinativas, y se hallan expresados por la presencia de aglutinógenos en los glóbulos rojos de la sangre. Estos aglutinógenos pueden ser determinados mediante un antisuero apropiado. Este último puede eixstir naturalmente como resultado de una probable inmunización por un embarazo o una transfusión incompatible, o puede ser producido artificialmente en animales. El hecho de que se conoce el modo de transmisión de los grupos sanguíneos y de que los aglutinógenos se forman en el momento de nacer o muy poco después, permaneciendo inalterables durante toda la vida sin ser afectados por el clima, la edad, las enfermedades o el ambiente, los hace ideales para el estudio de la paternidad.

En los casos donde se disputa la paterminad, es investigada la sangre de la madre, del niño y del supuesto padre. Las pruebas son seguras siempre que sean llevadas a cabo e interpretadas por personas experimentadas que hayan usado antisueros potentes y testigos adecuados. En el estado actual de los conocimientos pueden ser usados convenientemente en estos ensayos los sistemas ABO, MNS y Rh de grupos sanguíneos. Como los resultados con los grupos P no son siempre completamente claros, la exclusión basada en este factor podría ser arriesgada.

Las posibilidades de exclusión en el caso de un hombre inocente, falsamente acusado de paternidad, dependerá de cuán completamente sean estudiadas las muestras de sangre. Si sólo se investiga el sistema ABO, dicha posibilidad es del 17 por 100; si éste es combinado con el sistema MNS se eleva al 40 por 100; mientras que si también se explora completamente el sistema Rh su posibilidad de exclusión llega al 55 por 100. Cuando pueda disponerse, además, de los sistemas Kell, Lutheran, Duffy y Kid—y es probable que se establezca su seguridad para estos propósitos en fecha no lejana—entonces la posibilidad de exclusión alcanzará al 52 por 100. (B. M. A.).

XXV ANIVERSARIO DEL ARPA INTERNACIONAL

Del 7 al 12 de junio tendrá lugar en París esta reunión bajo la Presidencia del profesor Aye, y en la que actuarán, entre otros colegas del mundo entero, nuestros compatriotas los doctores Planas, de Madrid, Echeverría, Carol Murillo, Boniquet, e Isasi García, de Barcelona, y el doctor Merino, de Tremp, de Lérida, a quienes deseamos el mayor éxito en sus actuaciones.