

Dra. Mercedes Juan, Secretaria de Salud

Dr. Enrique Graue, presidente de la Academia Nacional de Medicina

Mesa Directiva....

Quiero en primer término agradecer a la Academia Nacional de Medicina el que me haya distinguido con la invitación a presentar la conferencia Dr. Ignacio Chávez. Es para mí de un gran valor y estima toda vez que soy un admirador de la carrera profesional del Maestro Ignacio Chávez. Hombre inteligente, con una gran capacidad de análisis y reflexión y con curiosidad inagotable. Tengo en mi estudio enmarcado una frase que considero revela la esencia del maestro Chávez y que ha sido ejemplo para mi vida profesional. A la letra dice: *“Si México ha de contar un día en el mundo del pensamiento, no ha de ser por la ciencia que importe, ni siquiera por la cultura que asimile. Ha de ser por la que produzca, por lo que cree, por el acento original que ponga en el concierto de las ideas”.*

Es con esta filosofía que acudo hoy a pronunciar esta conferencia sobre cómo enfrentar las infecciones virales en el siglo XXI.

Quisiera empezar con una anotación tomada de una canción del musical Camelot en la que Lancelot se dirige a Guinevere esposa del Rey Arturo para decirle, que si alguna vez la dejara no sería en verano, otoño, invierno o primavera. No, nunca podría dejarla.

Eso es precisamente lo que pasa con los virus y el ser humano, su presencia ha sido constante en la historia de la humanidad. Las infecciones virales ocurren en forma endémica, epidémica y ocasionalmente pandémica y afectan a todo el planeta.

Las infecciones virales pueden permanecer silenciosas o afectando a pequeños grupos aislados, pero en un momento determinado ya sea por cambios climáticos ambientales a su favor, por la migración facilitada por los avances tecnológicos o por deterioro en los sistemas de vigilancia, pueden resurgir, como ha ocurrido en este siglo con los recientes brotes de padecimientos virales como el dengue, el chikungunya y más recientemente el virus zika.

La pregunta inevitable es si las migraciones sucesivas de estos virus son fenómenos aislados o reflejan un nuevo patrón de surgimiento de enfermedades. Los tres se definen en la categoría de arbovirus, constituidos por RNA que son transmitidos fundamentalmente por mosquitos o garrapatas.

El Zika se descubrió incidentalmente en Uganda en 1947 y permaneció confinado en algunas partes de África y de Asia y actualmente se esparce por las Américas, siendo su aspecto más preocupante el de la posibilidad de que dé lugar a microcefalia en productos de mujeres embarazadas y digo probablemente porque hasta ahora ningún otro flavivirus había demostrado tener efectos teratógenos. Ello ha dado lugar a exhaustiva investigación para discernir si esta asociación es real. La pandemia por el virus Zika es aún una pandemia en progreso y plantea problemas aún no resueltos. En el siglo pasado tuvimos 4 grandes epidemias de gripe, además del SIDA y el SARS, recordemos que en 1918 la gripe causó la muerte de 20 millones de personas en un solo año, más de las que causó la primera guerra mundial. A principios de este siglo México enfrentó un brote epidémico de influenza H1N1 que cambió nuestra cultura médica y social. Como consecuencia fortaleció además su estructura con laboratorios de alta seguridad.

Hay otras enfermedades que están plenamente establecidas en la población como son las hepatitis virales crónicas por virus B y C, el virus del papiloma y las infecciones por rotavirus entre otras.

Tomemos el ejemplo del SIDA que fue reconocido por primera vez en el verano de 1981 y desde entonces se ha convertido en una de las pandemias más desastrosas de la humanidad, casi 40 millones de personas han muerto y se estima que 35 millones conviven actualmente con el VIH, de ellos el 90% son adultos y el 10% niños menores de 14 años de edad.

Con el advenimiento de las primeras pruebas para la detección en sangre en 1985, Margaret Heckler en aquel entonces Secretaria de Salud en USA predijo que en dos años habría una vacuna, hecho que como sabemos no ha ocurrido, lo que es más, anualmente el número de casos continua aumentando. Sin embargo se avecinan nuevas formas de tratamiento que deberán de impactar en forma significativa y para bien el manejo de estos enfermos. Me refiero a continuación a 4 hechos relevantes que modifican ya el manejo de los pacientes con VIH en este siglo:

- 1.- El advenimiento de la triple terapia denominada HAART ha tenido un impacto significativo en la sobrevivencia de estos pacientes. Se estima que entre el 2000 y el 2014, más de 7 millones de vidas han sido salvadas con esta forma de tratamiento.

2.- Se ha demostrado en estudios clínicos que la profilaxis pre-exposición es muy útil. Se ha documentado que las personas que se manejan con HAART alrededor de la actividad sexual de riesgo, tienen 86% menor probabilidad de adquirir infección por VIH, hallazgos que son independientes de las cuentas de CD4.

3.- Se ha demostrado que los beneficios de esta forma de tratamiento sobrepasan a los riesgos de efectos tóxicos de estos medicamentos. Es decir, el virus es peor que los medicamentos.

4.- También ha quedado evidenciado que el suprimir la carga viral en el paciente infectado resulta en un menor riesgo de transmisión.

Ahora bien, lo que mejor hacen los virus es multiplicarse. Un virus no puede sobrevivir por sí mismo. Solo puede vivir dentro de otra célula viva, que se conoce como célula anfitriona o huésped. Los virus utilizan distintos componentes del material genético de la célula anfitriona para reproducirse. Sobreviven gracias a su capacidad de adaptarse y cambiar o mutar cuando se ven atacados por el sistema inmunológico.

Una vez que se ha descifrado el genoma humano en este siglo, asistimos al desarrollo cada vez más avanzado de la medicina genómica y es precisamente a ello que me quiero referir en esta plática, en particular al surgimiento de nuevas alternativas en el manejo de las infecciones virales en los albores del siglo XXI.

Para ello, hay que trasladarnos al Puerto de Santa Paula en la Costa Blanca de España, cuyas costas menciona el Dr. Eric Lander atraen a vacacionistas, flamings y productores de sal. Ahí Francisco Mujica nativo de esa región haciendo sus estudios de doctorado en 1989, en la Universidad de Alicante, identifico por primera ocasión en fragmentos de DNA de genomas microbianos la existencia de secuencias repetidas de 30 bases en forma palindromica, separadas por espacios de 36 bases que no se parecían a ningún esquema de repetición en microbios. A estos espaciadores de DNA los denomino CRISPR. Catorce años después en 2003 después de haber comprobado sus observaciones, pudo documentar que una cepa de E. Coli, portadora de estos espaciadores de DNA era resistente a ser infectada por agentes patógenos, es decir se dio cuenta de que un loci de CRISPR codificaba instrucciones para un sistema adaptativo inmune que protegía a los microbios contra infecciones específicas.

Intento publicar sus observaciones en *Nature* en noviembre de 2003, mismo que fue rechazado sin enviar a los revisores. En enero de 2004 El *Proceedings National Academy of Sciences* en USA lo rechazo por falta de novedad e importancia: El *Molecular Microbiology and Nucleic Acid Research* también lo rechazo. Mojica mando entonces el trabajo al **Journal of Molecular Evolution** que después de 12 meses lo acepto para su publicación en Febrero 2005. Lo que sigue fue una historia de éxitos y logros hasta 2013 en que CRISPR impacto significativamente el manejo de las infecciones virales. En el lapso de un año hubo múltiples reportes de que CRISPR era capaz de editar el genoma viral en múltiples organismos incluyendo levaduras, nematodos, mosquitos, pez zebra, ratas y monos. El interés en su aplicación científica y comercial como agentes terapéuticos y en la agricultura comercial, han impactado significativamente en la forma del tratamiento de las infecciones virales en este siglo. Eso es a lo que se conoce como edición de los genes y que es una nueva forma de enfrentar las infecciones virales en el siglo XXI.

Esta edición de genes se lleva a cabo ya sea reemplazando o reparando genes, con adiciones, substracciones o alteraciones, para garantizar una mejor salud a través de prevención de enfermedades, sin entrar en dilemas éticos.

Estas técnicas se utilizan ya para inactivar receptores de infecciones virales como el VIH y hacer que las células se vuelvan resistentes al agente infeccioso, ya hay estudios clínicos en fase 1. El Dr. Eric Lander quien formo parte del equipo que descifro el genoma humano y que la semana pasada estuvo en México menciono que algún biólogo molecular que desconozca la historia de la edición de genes esta ya atrasado.

Hay además otras formas nuevas de enfrentar las infecciones virales en este siglo, para ello me refiero a continuación a el brote del virus del Ébola en 2014-2015, específicamente octubre del 2015, en que ningún agente antiviral había probado su eficacia en pacientes, sin embargo desde septiembre de 2014 la OMS había hecho un inventario de drogas con potencial antiviral que incluía; agentes antivirales directos a los que me referiré en unos momentos más, una combinación de 3 anticuerpos monoclonales humanizados y un producto denominado TMK-Ébola, perteneciente a una nueva clase terapéutica de drogas basada en tecnología de interferencia de RNA . Este medicamento en efecto tiene 2 RNAs pequeños cuyas secuencias son complementarias a la polimerasa del virus del Ébola y a un grupo de genes denominados VP35 respectivamente.

Como estos RNAs son muy inestables fueron encapsulados y protegidos en nanopartículas lipídicas cubiertas con moléculas de polietilenglicol. El resultado de su administración fue la destrucción del RNA mensajero viral. Fue usado en dos pacientes infectados con EBOLA en Estados Unidos tratados además con medidas de soporte intenso y plasma de pacientes convalecientes que sobrevivieron. Ello dio lugar a un estudio clínico controlado que desafortunadamente no ha dado resultados positivos y ha sido suspendido.

Menciono sin embargo este ejemplo ante Uds., porque la aplicabilidad del mundo del RNA y su co-evolución con el ser humano son claves para desarrollar futuras opciones terapéuticas para las infecciones virales. Si bien es cierto que toda forma de vida en la tierra e incluso para la que tenemos evidencia geológica, está basada en los genomas de DNA y enzimas proteicas, hay razones para pensar que ello fue precedido por una manera de vida más simple basada primariamente en RNA, el mundo del RNA y el de sus catalizadores los ribosomas que en este siglo abren nuevas perspectivas de tratamiento.

Los virus RNA son virus que tienen ácido ribonucleico como su material genético que puede tener una o dos hebras de RNA, entre ellos se incluyen precisamente el del ébola, SARS, influenza, hepatitis C, la fiebre del Nilo y el sarampión.

Los virus con RNA como su material genético pero que incluyen intermediarios de DNA en su ciclo de replicación se conocen como retrovirus y en forma notable incluyen el VIH-1 y el VIH-2 causa del SIDA. Los virus pueden ser catalogados además de acuerdo a la polaridad de su RNA como negativos o positivos. Aquellos que tienen polaridad positiva pueden inmediatamente ser trasladados al huésped celular mientras que los que tienen polaridad negativa deben de ser convertidos a virus positivos mediante a una RNA polimerasa antes de que sean traducidos en el huésped.

Los virus DNA tienen por su parte al DNA como su material genético y se replican utilizando una polimerasa de DNA, entre estos tenemos al virus de la hepatitis B, herpes, viruela y varicela.

Quisiera poner como ejemplo el virus de la hepatitis C. Este tiene una sola hebra de RNA y pertenece a la familia de Flavivirus y con una velocidad de renovación muy alta. El VHC se introduce en el cuerpo y ataca al hígado, que es el lugar principal donde se multiplica.

Allí se acopla al recubrimiento exterior de un hepatocito, y se introduce en la mismo. Una vez dentro de la célula, el VHC libera su material genético y se apropia de los procesos internos de la célula. Ahora que el VHC domina la situación, se une a varios puntos ribosómicos que están dentro de la célula. Un ribosoma es como un taller de imprenta.

Si la copia original de un documento contiene un error, todas las copias impresas tendrán el mismo error. Esto se conoce como traducción. Para el siguiente paso necesita una enzima llamada proteasa.

El material genético del VHC utiliza la proteasa para 'cortar' el material genético en piezas más pequeñas antes de continuar con el proceso de replicación vírica. Si este proceso se interrumpe, el virus no puede hacer copias de sí mismo.

Los inhibidores de la proteasa fueron los primeros agentes antivirales directos con éxito empleados para el tratamiento de la hepatitis C. Otros materiales de los que dependen los virus para multiplicarse son las enzimas de polimerasa. El VHC no puede reproducirse sin estas enzimas. Los inhibidores de la polimerasa son medicamentos que sirven para interrumpir este proceso. La multiplicación vírica necesita otra enzima, la helicasa para completar el proceso.

Mucho se ha escrito de los avances en el tratamiento de la hepatitis C, la mejor frase que recuerdo es una expresada en un artículo en el *New England of Medicine* en Julio del 2014 por el Dr. Nguyen de la Clínica Mayo en Rochester Minnesota, quien escribió:

“Pocas veces en la historia de la medicina se han desarrollado terapias tan definitivas y curativas contra una enfermedad tan diseminada y con consecuencias sobre la salud humana. Pensamos escribe que se deben de hacer esfuerzos para alcanzar la equidad en su disponibilidad”.

Quiero Dra. Mercedes Juan reconocer aquí públicamente los esfuerzos y compromiso que Ud. y su equipo de trabajo han asumido con este fin. Los pacientes y nosotros se lo agradecemos.

Pero hay otros virus como son los virus DNA como es el virus de la hepatitis B. La persistencia de la hepatitis B en las células hepáticas infectadas se debe a la presencia de una forma de DNA conocida como cccDNA que quiere decir circular, covalente y cerrada que sirve como templete para la transcripción. Ninguno de los medicamentos actuales es capaz de destruir el cccDNA. Sin embargo este siglo es ya testigo de nuevas estrategias con este fin, basadas en la forma en que el DNA esta empacado en los nucleosomas y en la organización de la cromatina, que modulan la latencia y persistencia del virus y alteran la maquinaria que modula la replicación viral. En los próximos años seguramente veremos también la posibilidad de curar la hepatitis B.

Quisiera tocar brevemente el tema de las vacunas. Estas en general se preparan contra proteínas y ácidos nucleicos derivados de una variedad de fuentes incluyendo extractos de tejidos, células bacterianas, partículas virales, toxinas, levaduras etc.

La primera época dorada de la vacunación fue durante el periodo comprendido de Pasteur hasta 1938, se desarrollaron fundamentalmente vacunas con agentes vivos inactivados como el BCG, la fiebre amarilla, la tifoidea, la varicela, el cólera, la peste, influenza y toxoides contra la difteria y la influenza. En la segunda época dorada de 1940 a 1970 apareció la tecnología para desarrollar cultivos celulares que permitió el desarrollo de vacunas contra la poliomielitis, sarampión, paperas y rubeola y en la tercera época que transcurre hasta la actualidad con el advenimiento de polisacáridos conjugados y la biología molecular se desarrollaron vacunas contra la hepatitis A, tifoidea oral, varicela, hepatitis B, pertusis acelular, papilomavirus y vacunas recombinantes contra retrovirus.

Se requiere aún más investigación y trabajo para desarrollar vacunas contra viejas y emergentes amenazas infecciosas tales como el virus de la inmunodeficiencia humana, el paludismo, hepatitis C, dengue, virus sinciales respiratorios, citomegalovirus, ébola, etc.

No quisiera dejar de destacar el excelente trabajo de investigación llevado a cabo por el Dr. Guillermo Ruiz Palacios en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en relación a la vacuna contra rotavirus, con la cual se ha logrado disminuir importantemente la mortalidad infantil hasta en un 65% a partir del 2006.

Otra vacuna cuyo programa ha implementado con éxito la Secretaría de Salud recientemente es la del virus del papiloma en menores de edad de ambos sexos.

Hay nuevos retos como son la vacuna contra el dengue que es un RNA virus de la familia flaviviridae transmitido al humano por la picadura de un mosquito *Aedes aegypti* o *A. albopictus*. Se detectan anualmente alrededor de 390 millones de casos, que en 100 millones de personas ocasionan fiebre hemorrágica y son responsables de 21,000 muertes. El desarrollo de una vacuna se ha complicado por la identificación de 4 serotipos, sin embargo se han desarrollado anticuerpos monoclonales contra todos ellos que se fijan a 1 o 2 proteínas de las envolturas del virus. Una posible vacuna terapéutica tetravalente contra este virus ha sido desarrollada por Sanofi-Pasteur y ha completado estudios clínicos fase III.

Su eficacia contra los serotipos 1, 3 y 4 es moderada entre 50 y 80%, mientras que para el serotipo 2 es entre 35 y 50%.

Quiero terminar con palabras del Maestro Ignacio Chávez: El núcleo central de la medicina es el paciente y solo a través de él, el médico eleva su profesión. El respeto al derecho espiritual del enfermo es tan importante como en la exploración física. En el ejercicio de la medicina cabe todo, lo que sea conocimiento o acción, ciencia o arte.

MUCHAS GRACIAS