CONCEPTO Y BIOLOGIA DE LOS VIRUS

JOSÉ LAGUNA
Académico de número

Desde los estudios de Ivanovsky, quien por vez primera llamó la atención sobre una enfermedad, la del mosaico del tabaco, que era producida por un *cotagium fluidum vivum*, capaz de atravesar filtros impermeables a bacterias, se han descrito numerosas enfermedades de plantas, animales y seres humanos, causadas por agentes patógenos filtrables. De este modo, se ha hecho costumbre dividir a estos agentes de acuerdo con las mayores subdivisiones de sus huéspedes, en virus bacterianos, o bacteriófagos, virus de plantas y virus de animales.

TAMAÑO Y MORFOLOGÍA DE LOS VIRUS.

La microscopía electrónica, los métodos de filtración y centrifugación y las técnicas de difusión, han permitido conocer el tamaño de muchos de los virus, tamaño que varía de modo tan considerable que los mayores son cerca de cuarenta veces más grandes que los más pequeños. Los virus de mayor tamaño, como los del linfogranuloma venéreo, miden de 300 a 400 $m\mu$ de diámetro y son mayores que las bacterias más pequeñas, mientras que, por otro lado, el virus de la fiebre aftosa, que tiene un diámetro de 12 $m\mu$, es más pequeño que muchas de las más voluminosas moléculas orgánicas, como la hemocianina de *Busycyon* y sólo tiene tres veces el diámetro de una molécula de hemoglobina de mamífero.¹

La forma de los virus también es variable; algunos son esféricos como el del herpes simple, otros en forma de bastón como el del mosaico del tabaco, otros como ladrillos con signos de estructura interna, como el de la vacuna; algunos como raquetas como el bacteriófago T2, mientras que otros presentan tanto formas esféricas como formas filamentosas, como el de la influenza. Estas formas son las que se observan en el microscopio electrónico; sin embargo, debe recordarse que todas las preparaciones para microscopía electrónica deben secarse por lo que es difícil estar seguro de si esas apariencias corresponden a las que existen cuando los virus están en su medio acuoso natural.

La composición química de los virus es también variable. Los más sencillos tienen sólo proteína y ácido nucleico; en el caso de la mayoría de los virus animales, el ácido es desoxirribonucleico. La proporción de ácido nucleico varía entre 5 y 10 por ciento del peso total del virus; hay variedades que contienen más ácido nucleico, como el de la mancha anular del tabaco, que tiene hasta 40 por ciento del ácido. La proteína, habitual de los virus es del tipo de la cromosimina, de naturaleza ligeramente ácida, parecida a una globulina.³ El ácido nucleico está unido a las proteínas, no por las ligaduras electrovalentes características de las nucleohistonas aisladas del esperma y del núcleo celular, sino por uniones covalentes primarias a menudo tan firmes como las que unen el heme a la globina en el caso de la hemoglobina. En muchos casos la separación de ácido nucleico de la proteína viral sólo se lleva a cabo al costo de desnaturalizar la proteína.

Los virus más complicados, por ejemplo, el de la vacuna, contienen lipoides, carbohidratos, colesterol, biotina, riboflavina y 0.05 por ciento de cobre, aparte de ácido desoxirribonucleico y algunas proteínas bien caracterizadas.² El de la influenza contiene gran cantidad de lípidos —23%—, así como el de la poliomiелitis y el del sarcoma aviario.

Es difícil saber cuál de los componentes de un virus, y en especial de los complejos, forma parte del virus o es material extraño recogido por el virus durante su extracción del tejido infectado. De esta manera se ha demostrado que muchas preparaciones en las que se han hecho estudios químicos contienen gran cantidad de contaminantes de este tipo. Por ejemplo, el 97 por ciento del virus de la neumonía de los ratones es material derivado del tejido pulmonar.⁴ Lo único que puede asegurarse, por lo tanto, es que los virus animales contienen ácido desoxirribonucleico y proteína, y que algunos de ellos pueden contener algunos otros componentes.

Aquí debe citarse una propiedad interesante de los virus, y es la facilidad con que incorporan aminoácidos extraños. Por ejemplo, se han agregado más de 4 000 grupos carbobenzoxi al virus del mosaico del tabaco y sigue siendo infectante. Conforme se va reproduciendo, elimina estos grupos extraños y con el tiempo vuelve a su individualidad química original. Ahora bien, esta individualidad química tiene sus variantes y parece que de estas variantes químicas depende en parte la variante inmunológica particular. Por ejemplo, el virus del mosaico del tabaco tiene cerca de 80 razas, todas contienen ácido nucleico del mismo tipo, pero en lo que varían es en la proteína; cada cepa tiene distintas acciones sobre la planta y muestra diferentes propiedades antigénicas, a pesar de tener idéntica forma y tamaño. Knight⁵ hizo los análisis de dichas proteínas y encontró dife-

rencias, no sólo en unos cuantos aminoácidos de los considerados como muy reactivos, sino en casi todos ellos. Las cepas variantes mostraban a veces falta completa de un aminoácido o lo que es más notable, tenían alguno del que las cepas madres carecían.

ACCIÓN DE AGENTES FÍSICOS Y QUÍMICOS SOBRE LOS VIRUS.

Las acciones que los agentes externos ejercen sobre los virus son variables; algunos resisten ciertos cambios en temperatura, pH y humedad.

Las radiaciones de diversa índole también afectan a los virus. Por lo que se refiere a agentes químicos, vale la pena señalar que las enzimas proteolíticas y las despolimerasas de ácidos nucleicos tienen escasa acción sobre los virus, al grado que se supone que las partículas de virus están protegidas por capas proteicas de tal manera acomodadas que las enzimas son incapaces de atacarlas.⁶ Algunas sustancias químicas, a concentraciones adecuadas, producen inactivación del virus sin provocar la pérdida de su especificidad serológica. El fenol y el formol se han usado mucho en este sentido. Es notable que gran parte de la inactivación producida de esta manera es reversible;⁷ por ejemplo, un bacteriófago inactivado con formol se reactiva parcialmente poniendo en un medio de concentración alta de proteína.

RELACIONES ENTRE EL VIRUS Y EL HUÉSPED.

Las propiedades biológicas de los virus están tan indisolublemente ligadas a las de las células que parasitan, que es imposible considerarlos de modo independiente. La característica más importante de los virus, sin duda alguna, es la de que son parásitos intracelulares obligatorios. Sin embargo, esta propiedad por sí sola no alcanza a diferenciar los virus de las otras clases de parásitos. Muchas bacterias como las que producen la lepra y la tularemia crecen intracelularmente e incluso existe el grupo de rickettsias que se multiplican en el interior de las células susceptibles. Sin embargo, tanto las rickettsias como las bacterias tienen un metabolismo independiente y las células parasitadas sólo proporcionan el conjunto de nutrientes necesarios para ellos. Los virus, en cambio, no sólo requieren la posición intracelular, sino que parecen carecer de los sistemas enzimáticos y metabólicos necesarios para un crecimiento y una multiplicación independientes, y deben obtener esos sistemas enzimáticos de las mismas células parasitadas. Su parasitismo es en realidad el más sutil e íntimo que existe, la forma más perfecta de parasitismo.

La primera relación entre virus y célula parasitada es, sin duda alguna, la que implica la reproducción del virus en su interior. Se debe advertir que nuestros conocimientos sobre la multiplicación de los virus provienen sobre todo de aquéllos que parasitan bacterias o bacteriófagos, puesto que son los más fáciles de observar. Se reconocen así cuatro fases en las que crecen en la célula huésped:

- 1) período en que las partículas de virus se adhieren a la célula huésped y penetran a ella;
- 2) período de eclipse en el que no se puede reconocer la presencia de virus en las células infectadas;
- 3) período de reiniciación rápida de infectividad;
- 4) período en que se libera nuevo virus, a menudo por lisis súbita de las células infectadas.

Algunas observaciones apoyan esta secuela; entre las más dignas de mención están las de Hershey y Chase,⁸ quienes estudiaron la parasitación del colibacilo por un bacteriófago en forma de raqueta. Las partículas de bacteriófago se adhieren a la superficie bacteriana. La cola de la partícula actúa como una especie de microjeringa e inyecta al interior de la célula la fracción de ácido desoxirribonucleico. La cáscara vacía, formada por proteína, que además, es la responsable de toda la especificidad antigénica del virus, permanece adherida a la superficie celular. El ácido nucleico que penetra lleva todo lo necesario para forzar a la célula a fabricar más virus completo, es decir, tanto el ácido que penetró como la misma proteína que no entró. Sin embargo, durante el llamado período de eclipse la célula sólo fabrica proteína viral y después de un lapso variable, ácido nucleico para que, al combinarse, formen el nuevo virus. En este momento aparece el virus completo y termina la fase de eclipse. Gran parte de la materia prima para la formación del nuevo virus proviene del medio en que está la célula. Las enzimas celulares son distraídas de sus tareas habituales, de modo que, a partir de la infección, sólo fabrican proteína y ácido nucleico virales; así, el virus toma el papel de director en la formación de su misma progenie, siendo el trabajo hecho propiamente por la misma célula parasitada.

Otro aspecto de las relaciones entre el virus y el huésped lo constituyen las reacciones que produce la presencia del primero en las células infectadas. En general, los virus invaden y destruyen cierto tipo de estructuras celulares. La primera modificación en un tejido enfermo parece ser la aparición de cierto número de células con alteraciones del metabolismo. Posteriormente, aparecen alteraciones impresas por el organismo atacado, como una reacción de defensa contra los progresos del virus. De esta manera, siguiendo las ideas de Sanders,⁹ es posible distinguir en un tejido

infectado con virus un proceso complejo en el que intervienen por lo menos tres elementos: 1) efecto directo del virus sobre las células susceptibles; 2) la reacción del tejido a los productos de la destrucción celular; y 3) las reacciones del organismo infectado que tienden a limitar el progreso de la infección.

1) Por lo que toca al efecto directo, se deben reconocer dos posibilidades, en un caso las células atacadas proliferan y en el otro, las células atacadas muestran degeneración; ejemplos respectivos los dan la vacuna y el virus de la fiebre aftosa. Hay infecciones, como las de la viruela aviaría, que presentan un componente mixto de ambas alteraciones. Este balance entre proliferación y necrosis, no depende de las características propias del virus, sino de las relaciones entre el virus y la célula misma.

Los cuerpos de inclusión representan el segundo aspecto de la interacción entre el virus y las células huésped; en efecto, en muchas enfermedades por virus se observan estructuras intranucleares o intracitoplásmicas. Los cuerpos de inclusión no son exclusivos de las virosis; se encuentran a veces en tejidos en ausencia de toda infección o en presencia de infecciones no relacionadas con las virosis, como es la tosferina. Ha disminuído sobremanera el optimismo inicial sobre el posible valor de estas inclusiones como signo diagnóstico de las enfermedades específicas por virus. En efecto, quedan sólo unas cuantas, entre las que sobresalen la rabia y la viruela, en las que siguen siendo de utilidad. A mayor abundamiento, en una misma enfermedad (un ejemplo típico es el herpes), durante distintos momentos de su evolución se encuentran cuerpos de inclusión de distinto aspecto, lo que contribuye a quitar importancia como arma diagnóstica a estas inclusiones. Sin embargo, el estudio de los cuerpos de inclusión es muy valioso, pues da luces sobre muchos procesos relacionados con la multiplicación de los virus en el interior de las células. Por ejemplo, los trabajos de Bland¹⁰ con el virus de la psitacosis revelaron que en el interior de las células infectadas aparecían masas basofílicas en cuyo interior se iban formando pequeñas partículas del tamaño de los cuerpos elementales de virus, que después de un lapso de maduración terminaban por ser expulsadas, completando así el ciclo. Cada cuerpo de inclusión, por otra parte, estaba envuelto en toda su evolución por material de tipo lipóide.

En los casos de virus muy complejos, como el de la vacuna, el mismo Bland¹⁰ distinguió tres tipos de cuerpos de inclusión: 1) cuerpos elementales, que son partículas diminutas basofílicas, que parecen representar al propio virus; 2) cuerpos homogéneos basofílicos también, pero mayores que los anteriores, con diámetros de hasta 5; y 3) redes acidófilas, que parecen condensaciones citoplásmicas. Parece que la aparición de cuerpos homo-

gúneos está relacionada de algún modo con la penetración de los virus en las células mientras que las redes están conectadas con una nueva cosecha de virus en las propias células infectadas.

El tercer punto a considerar es el del progreso del virus en el huésped infectado. Su desarrollo se hace por ciclos de invasión a células susceptibles con multiplicación en ellas, para invadir nuevas células, mientras que las reacciones de defensa no detengan su difusión. Estos ciclos invasivos pueden manifestarse por alteraciones y síntomas o pasar inadvertidos. Los estudios hechos por Fenner¹¹ en la viruela murina son típicos de ejemplos de este caso. El virus entra por la piel donde se multiplica; en unas ocho horas pasa a los ganglios linfáticos y en ellos se multiplica de nuevo. De allí pasa a la sangre y es fijado por el hígado y el bazo, donde un nuevo ciclo de multiplicación tiene lugar. Por fin, de allí se difunde a todo el organismo, en especial a la piel, y aparece la lesión de viruela cutánea. Para este momento aparece el anticuerpo en cantidades suficientes y si el animal no está muy infectado, se recupera sin que sean afectadas más células.

Fenómenos igualmente complejos, estudiados por Bodian,¹² suceden en la poliomielitis. El virus parece entrar por el aparato digestivo y multiplicarse en la mucosa orofaríngea o intestinal; cuando no pasa de allí la infección se trata de un caso, por demás muy frecuente, de poliomielitis no paralítica. En otros casos existe un nuevo ciclo de multiplicación después de un período de difusión sanguínea, que ocurre en los órganos como riñones, bazo, ganglios linfáticos y otros. El virus liberado de estos sitios de proliferación vascular puede alcanzar, en una tercera fase, el sistema nervioso y producir los casos de poliomielitis paralítica.

RESUMEN

El artículo hace una revisión de la biología de los virus en la que considera su tamaño y morfología (que son extremadamente variables); su notable resistencia a los agentes físicos y químicos externos, por ejemplo, a las enzimas; y las peculiares relaciones entre el virus y su huésped, ya que aquel es siempre un parásito intracelular.

SUMMARY

This paper is a revision of the biology of the viruses, in which are considered their much variable size and shape, their outstanding resistance to physical and chemical agents, including enzymes, and their peculiar relationship with the cells in which they are always included.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Beard, J. W.: *Ann. Rev. Microbiol.* 5: 265, 1951.
- ² Luria, S. E.: *General Virology*, John Wiley & Sons, New York, 1953, p. 105.
- ³ Stedman, E. y Stedman, E.: *Nature* 152: 267, 1943.
- ⁴ Curnen, E. C., y Horsfall, F. L. Jr.: *J. Exp. Med.* 85: 34, 1947.
- ⁵ Knight, C. A.: *J. Biol. Chem.* 171: 297, 1947.
- ⁶ Herriott, R. M.: *J. Bact.* 61: 752, 1951.
- ⁷ Kligler, I. J. y Olenick, E.: *J. Immunol.* 47: 325, 1943.
- ⁸ Hershey, A. D. y Chase, M. J.: *J. Gen. Physiol.* 36: 39, 1952.
- ⁹ Sanders, F. K.: *Lectures on General Pathology*, Lloyd-Luke LTD, London, 1954, p. 180.
- ¹⁰ Bland, J. O. W. y Robinow, C. F.: *J. Path. Bact.* 48: 381, 1939. Citado en 0.
- ¹¹ Fenner, F.: *Lancet*, 2: 915, 1948.
- ¹² Bodian, D.: *Amer. J. Publ. Health* 42: 1388, 1952.