

Dra. Pilar Pérez Breña

Génesis de un virus pandémico: H1N1

Centro Nacional de Microbiología.
Instituto de Salud Carlos III. Madrid

Estructura del virus influenza A

El virus de la gripe presenta una forma más o menos esférica y posee una envoltura lipídica en la cual se insertan las proteínas de superficie. Las dos proteínas principales son la hemaglutinina y la neuraminidasa, que dan lugar a las abreviaturas nomenclatura *HA* y *NA*. Los virus de la gripe A se han clasificado en subtipos basándose en la respuesta antigénica a estas dos proteínas. En el interior de la envoltura están las ribonucleoproteínas, formadas por el ARN protegido por proteínas y un complejo de polimerasas responsable de que el virus se multiplique.

Variabilidad

Los virus de la gripe son muy variables. Esta variabilidad puede originarse de dos maneras:

1. Salto antigénico o "shift" debido a:

- Intercambio de genes entre dos virus que infectan a la vez a un huésped (hombre, cerdo o cualquier otro animal que pueda ser infectado por gripe).

- Paso de un virus que produce infecciones en una especie animal (huésped 1) a otra especie (huésped 2) para la que no es un patógeno habitual.

El salto antigénico da lugar a la aparición de un nuevo subtipo que se encuentra con una población que no está protegida o que está poco protegida frente a él, pudiendo originarse una pandemia.

2. Deriva antigénica o "drift", originada por mutaciones puntuales que producen variaciones en los epítopos de las proteínas de superficie del virus. Da lugar a variantes del virus que se enfrentan a una población parcialmente inmune a él, lo que le permite que pueda seguir infectando sectores de esa población. Se mantiene en ella durante años, mientras tiene huéspedes a los que infectar.

Según sea el tipo de cambio que ha sufrido el virus, podrá producir en el hombre un tipo de infección más o menos "eficaz" (la capacidad de infectar, no se relaciona con la gravedad).

En la **gripe estacional** la variabilidad en el virus se produce por deriva antigénica, su periodicidad es anual u ocasional, la morbilidad no es muy alta (1-10%) y la mortalidad se produce principalmente en los grupos de riesgo. En los países templados y fríos produce "picos" en invierno debido a las temperaturas bajas y al hacinamiento, y en los climas tropicales discurre de manera menos patente, pero a lo largo de todo el año.

La variabilidad de los virus gripales hace necesario que se cambien de vez en cuando las cepas virales que forman la vacuna. Actualmente, la revisión de la composición se hace cada seis meses para obtener una vacuna lo más cercana posible al virus que se encuentra en circulación.

En la **gripe pandémica** el mecanismo de variación es el salto antigénico dando lugar a una alta morbilidad en todo el mundo. Suele producir una mortalidad más alta que la estacional, aunque no está ocurriendo así en el caso actual.

Transmisión interespecie del virus de la gripe A

Los animales que pueden ser infectados por el virus de la gripe A son principalmente mamíferos y aves. En muchas ocasiones se ha comprobado el paso de una especie a otra de forma natural, aunque en otros casos no ha podido probarse y se supone que existe esa transmisión en base a los indicios observados.

¿Cómo traspasa el virus la barrera "interespecie"? El "reservorio" de los virus gripales parecen ser las aves donde se transmite de forma muy eficaz, pudiendo producirles infecciones de alta y baja patogenicidad. Desde allí ha podido pasar de forma esporádica al hombre o a otros animales. La transmisión de un ser humano a otro produciendo casos secundarios es difícil de observar.

Para que el virus pueda adaptarse al hombre ha de sufrir una serie de cambios graduales; pero también puede "recombinarse" y adquirir rápidamente cambios importantes, facilitando su capacidad de infectar y producir casos secundarios. Para que el virus pueda ha de poder unirse a los receptores de las células del aparato respiratorio del nuevo organismo a infectar. Los virus aviares tienen afinidad por receptores del tipo α -2,3-galactosidasa, mientras que en las células epiteliales de la

mucosa respiratoria humana los receptores son α -2,6-galactosidasa. Ya que el cerdo presenta receptores de ambos tipos, se pensó que este animal era un paso indispensable para que se diera la transmisión del virus de las aves al hombre, pero en los últimos años se ha comprobado que el paso por el cerdo no es imprescindible y que el virus puede pasar directamente.

Procedencia de los genes del virus de la gripe A (H1N1) actual

En este momento nos encontramos con un nuevo virus del que ya se conoce la procedencia de los genes (en dos meses había teorías muy claras) aunque todavía quedan muchas incógnitas. Hacia 1918, cuando se originó la pandemia denominada "gripe española", se produjeron a la vez infecciones en aves debidas a virus del mismo tipo que el causante de la gripe en humanos. Esos virus aviares pasaron a los cerdos y los infectaron durante años. A esta gripe se le denominó **gripe porcina clásica** porque fue la primera en conocerse. En los últimos 10 años se ha estudiado bastante la gripe del cerdo y se ha visto además que, hacia el año 1979, otros virus aviares pasaron a los cerdos fundamentalmente en Europa, por lo que se denominaron virus de la **gripe porcina euroasiática**. Posteriormente, en 1998, también a partir de aves, se introdujeron algunos genes en los virus porcinos formando el **linaje porcino-aviar de Norteamérica**.

El intercambio entre genes de virus humanos, que habían pasado anteriormente de las aves y los virus porcinos mencionados anteriormente, dio lugar a este virus AH1N1 "mezclado" que ha comenzado a circular en la población humana.

Potencial pandémico: estudios en animales

Es preciso conocer cuanto antes las dos características más importantes del nuevo virus de la gripe AH1N1 relacionadas con su potencial pandémico y con las consecuencias que esta pandemia puede tener para la humanidad. Estas características son la virulencia y la transmisibilidad de la infección.

Para ello se realizan experimentos de "recombinación" muy ingeniosos, produciendo de forma artificial virus con diferentes dotaciones o "reagrupamientos" de genes. La recombinación natural tiene lugar cuando dos virus infectan un mismo huésped, pudiendo dar lugar a un nuevo virus con uno o más segmentos intercambiados. Este virus puede tener diferente capacidad de virulencia y transmisibilidad que sus progenitores, lo que se estudia mediante infección de distintos tipos de animales. Últimamente se utilizan los modelos animales ya probados con otros virus anteriores (ratones, hurones, cerdos y macacos). Cada animal tiene unas características y aportan distintas formas de ver la infección.

Funciones de las proteínas del virus

Los 8 genes del virus están implicados en la virulencia, pero el mayor peso específico corresponde al gen de la hemaglutinina, ya que esta proteína inicia la infección por adsorción al

"sitio del receptor" en la célula e interviene en otros puntos cruciales del ciclo replicativo del virus.

Vigilancia de cepas de virus circulantes

Se han realizado extensos estudios genéticos en los que se han comparado los genes de los linajes americano y euroasiático de virus porcinos y las cepas humanas H1N1 estacionales de diferentes años, con los del virus H1N1 pandémico actual. Habitualmente las diferencias son mayores en las proteínas de superficie (hemaglutinina y neuraminidasa) que en las internas (como la nucleoproteína asociada al RNA viral y al complejo de las polimerasas). Sin embargo, virus H1N1 pandémico actual parece evolucionar de forma diferente, probablemente debido a que todavía no está totalmente adaptado al hombre o quizá presión inmunológica que ejerce la población humana no es todavía suficiente para seleccionar las variantes eficazmente. El virus sigue siendo muy homogéneo en este momento y no sabemos lo que se puede esperar en los próximos meses con respecto a la virulencia.

Las cepas del nuevo virus H1N1 se agrupan más cerca del linaje europeo o americano en función del gen que se estudie y están bastante separadas de las cepas humanas H1N1 estacionales. Por este motivo toda la población podría ser susceptible de ser infectada por el virus, como se pensaba al principio, aunque en la práctica se observa que el porcentaje de personas mayores infectadas es menor que el de los adultos jóvenes o los niños.