

27 DE MARZO DE 2003

Investigadores modelan la evolución del virus de la gripe

A medida que agencias de la salud de todo el mundo se apresuran para identificar la causa del síndrome respiratorio agudo severo (SRAS), unos investigadores informan sobre el éxito obtenido al desarrollar un nuevo modelo teórico que muestra la forma en la que la presión ejercida por la respuesta inmunitaria de una población infectada con el virus de la gripe puede impulsar la evolución del mismo.

El modelo no intenta predecir la aparición de nuevas cepas de la gripe, sino que sugiere que una inmunidad general al virus, de breve duración, podría afectar la evolución del mismo. Si los inmunólogos pudieran comprender la base de tal respuesta del virus de la gripe, entonces los diseñadores de vacunas podrían utilizar esa comprensión para desarrollar una vacuna que ofrezca una inmunidad más general al virus, dijeron los científicos.

"La pregunta principal que estábamos tratando de responder con este modelo es qué factores biológicos determinan los patrones particulares que observamos en la evolución de la gripe."

— Neil Ferguson

Los investigadores conducidos por el becario internacional de investigación del Instituto Médico Howard Hughes Neil M. Ferguson, del Imperial College London publicaron un artículo que resume su modelo en el número del 27 de marzo de 2003, de la revista *Nature*. Los coautores son Alison Galvani, de la Universidad de California, en Berkeley, y Robin Bush, de la Universidad de California, en Irvine.

La pregunta principal que estábamos tratando de responder con este modelo es qué factores biológicos determinan los patrones particulares que observamos en la evolución de la gripe, dijo Ferguson. Deseamos comprender la función de la inmunidad en la determinación de la competencia entre distintas cepas de la gripe.

Las cepas del virus de la gripe se diferencian, en gran medida, unas de otras en los genes que codifican para moléculas de superficie, llamadas

glicoproteínas, que son los blancos de ataque primarios que el sistema inmune del cuerpo utiliza para defenderse contra el virus de la gripe, dijo Ferguson. Los cambios evolutivos en la respuesta inmunitaria contra tales moléculas antigénicas son la razón por la que se deben desarrollar nuevas vacunas contra cepas emergentes del virus.

Uno de los misterios principales, dijo Ferguson, era por qué sólo unas pocas cepas nuevas de la gripe emergen con el tiempo, substituyendo a otras cepas que se extinguen. La limitada variación genética distingue al virus de la gripe de otros virus de ARN, tales como el VIH y la fiebre del dengue, que existen en una amplia gama de variantes, dijo.

Basándose en la teoría básica de la evolución, se podría esperar ingenuamente que las nuevas cepas de la gripe no hagan, necesariamente, que las otras se extingan, y la población del virus se haría más y más diversa, dijo. La comprensión de lo que evita esto fue el interrogante clave que se planteó en este estudio.

Para explorar la dinámica evolutiva, Ferguson y sus colegas desarrollaron un exhaustivo modelo matemático computacional que simulaba mutaciones en unidades genéticas individuales, o codones, que codifican componentes de la cubierta viral y el efecto de esos cambios en la transmisión del virus en poblaciones humanas. Incluyeron mutaciones que afectaban las características del virus que estaban relacionadas con el sistema inmune, así como las que no estaban relacionadas. Los investigadores supusieron que el modelado podría proporcionar información sobre la diversidad genética de la población del virus que resultaría de los cambios inducidos por las mutaciones.

Los investigadores hicieron funcionar su modelo con varias asunciones sobre los mecanismos que podrían determinar la diversidad genética viral, y compararon las poblaciones virales resultantes de la simulación con datos de secuencias genéticas obtenidas de poblaciones de cepas de la gripe del mundo real.

Si se construye, sin previo conocimiento, un modelo que capture la comprensión actual que la comunidad científica que trabaja en gripe tiene de la forma en la que funciona el virus, entonces el modelo predeciría una diversidad creciente a través del tiempo exactamente lo que no se ve, dijo Ferguson.

Por lo tanto, dedujimos que debe haber otra forma de interacción entre las cepas de la población, dijo. Lo que más se ajustó a los datos genéticos se obtuvo cuando se incluyó en el modelo una respuesta inmune secundaria e inespecífica, además de la respuesta inmune adaptativa normal que reconoce cepas individuales del virus. Esta respuesta secundaria le da a un individuo una protección completa contra casi todas las variantes del virus de la gripe, pero sólo por un período corto de tiempo. Este tipo de protección, dijo Ferguson, duraría quizás sólo unas semanas después de la infección, después de lo cual se debilita, haciendo que una persona sea vulnerable a reinfecciones con una cepa viral diferente.

Unos virólogos habían postulado previamente que la inmunidad temporal e inespecífica podría existir pero no se había pensado hasta ahora que fuera un propulsor muy significativo de la evolución de la gripe o de su epidemiología. Sin embargo, este trabajo indica que las respuestas inespecíficas probablemente tengan un efecto crítico en la transmisión de la gripe y en su evolución, dijo Ferguson.

Dado que el mecanismo de este tipo de inmunidad continua siendo desconocido, Ferguson agrega que todavía hay que ver si el mismo podría proporcionar la base para una vacuna más general contra la gripe.

Si la inmunidad innata es responsable, entonces podría ser difícil explotarla para el desarrollo de vacunas debido a las consecuencias clínicas negativas para el individuo, las cuales están asociadas a respuestas inflamatorias, dijo Ferguson. Sin embargo, si se debe a una respuesta inmunitaria adaptativa que reconoce a otros antígenos virales que no cambian, entonces las vacunas que apunten a esos antígenos podrían tener un efecto de un plazo más largo que la protección anual proporcionada por las vacunas actuales, dijo.

Ferguson dijo que desde un punto de vista más general este tipo de modelado ofrece una comprensión básica de los factores que impulsan la evolución de la gripe, lo que podría mejorar la comprensión de qué tipos de variantes dominantes pueden surgir. Si podemos comprender en mucho más detalle la relación biológica entre el genoma del virus y su fenotipo antigénico, entonces podremos obtener modelos matemáticos de la evolución del virus mucho más proféticos, dijo. Enfatizó que una mejor comprensión dependerá de mejores datos sobre un seguimiento global más detallado de todas las variantes de la gripe, no sólo de las variantes patógenas que van surgiendo.

Ferguson dijo que la metodología general para el modelado que él y sus colegas utilizan también está siendo adaptada para comprender la evolución de otros virus de ARN, que incluyen al VIH.