

EL PODER OCULT: LES GUERRES VÍRIQUES

ROSARIO SABARIEGOS JAREÑO I ANTONIO MAS LÓPEZ

*Un es defineix a si mateix en les metàfores que escull
per a descriure el cosmos en miniatura*

S. J. GOULD

RESUM

Els virus són paràsits obligats molt senzills. El seu cicle vital s'inicia al moment d'infectar una cèl·lula i apoderar-se'n de tota la maquinària molecular. En aquest capítol es descriu el cicle replicatiu dels virus. Hem volgut destacar dues característiques que fan dels virus quelcom entre viu i mort: el mimetisme molecular i la seva enorme capacitat evolutiva. D'un costat, es donen exemples concrets que il·lustren la lluita que es dona entre la cèl·lula i el virus durant les distintes fases de la infecció vírica.

PARAULES CLAU Evolució, tropisme, replicació, sistema immunitari, mimetisme, infeccions lítiques i persistents.

ABSTRACT

Viruses are very simple obligate parasites. Their life cycle begins with the infection of the cell and the possession of the cellular machinery. In this chapter, the viral replicative cycle is described in a general way. We have focused on two features that put viruses in the border of life: molecular mimetism and their enormous ability to evolve. On the other hand, some examples are exposed to illustrate the fight that takes place between the cell and the virus during the different phases of the viral infection.

KEYWORDS Evolution, tropism, replication, immune system, mimetism, litic and persistent infections.

INTRODUCCIÓ

El 15 de març de 2003 l'Organització Mundial de la Salut (OMS) va avisar la comunitat internacional de l'aparició d'una nova malaltia. Es tractava d'una pneumònia atípica que amb data del 26 de març afectava ja 1.323 persones, de les quals quaranta-nou havien mort. El causant d'aquesta pneumònia semblava ser un virus desconegut fins al moment. Dins del seu pla d'acció, el 17 de març l'OMS va posar-se a treballar en la identificació i neutralització de l'agent causant d'aquesta pneumònia en onze laboratoris distribuïts en deu països. Científics d'Europa, Àsia i els EUA compartiren informació

científica en un lloc segur d'Internet. Va haver-hi videoconferències diàries entre tots els participants de l'estudi. En una col·laboració sense precedents totes les dades es compartiren. Aquesta fou la primera vegada a la història de la civilització que es féu un esforç conjunt de tal magnitud per part d'autoritats i científics. Com a resultat, el dia 24 de març es feia públic que l'anomenada *pneumònia asiàtica* estava causada per un nou coronavirus. De moment, la malaltia sembla estar sota control.

Per què l'OMS ha creat aquesta Xarxa d'Alerta i Resposta Global? La raó és que els virus, generalment, tenen un alt potencial de propagació. El virus de la grip espanyola va matar vint milions de persones entre 1918 i 1919, moltes més que les morts causades com a conseqüència de la Primera Guerra Mundial. L'impacte que aquesta terrible epidèmia va tenir sobre la vida dels nostres avantpassats i, per tant, sobre la història de la humanitat, és innegable. L'obra *El quadern gris* de Josep Pla, un diari personal que abraça des del 8 de març de 1918 fins al novembre de 1919, es fa ressò d'aquest problema a la seva primera frase: «Com que hi ha tanta grip, han hagut de clausurar la Universitat».

Epidèmies com la de la sida ens han ensenyat que una resposta ràpida entorn de la prevenció és primordial per a evitar que el nombre d'infectats s'elevi exponencialment. El virus de la immunodeficiència humana (VIH) va aparèixer a començament dels anys vuitanta. Es van detectar els primers casos de malalts el 1981, però no s'aconseguí d'identificar l'agent infeccios fins al 1983. Anys d'investigacions han estat necessaris per a conèixer les vies de contagi i el cicle de vida del VIH. Aquesta és una de les raons per les quals encara avui estem en guerra contra aquest mortífer virus.

Una vegada determinat l'impacte que les infeccions víriques tenen en la nostra vida i en la nostra història, és important definir què és un virus. Des d'aquesta base abordarem alguns exemples que ens ajudaran a il·lustrar els termes en què es produeix la lluita entre un virus i el seu hoste.

ENTRE EL QUE ÉS VIU I EL QUE ÉS INERT: ELS VIRUS

Fins a començaments del segle XIX, es creia que les malalties podien ser causades per *virus* o per *miasmes*. Per *virus* s'entenia tot tipus de verí visible, com el verí d'una serp, mentre que *miasma* feia referència a tot gas invisible, com l'emanat per un cos en descomposició, i que era capaç de causar malalties infeccioses i plagues. A finals del segle XIX es va identificar un agent filtrable no bacterià capaç de causar una malaltia infecciosa. Es tractava del virus del mosaic del tabac (TMV), causant d'un motejat blanc i obscur a les fulles de la planta (Mayer, 1886). La primera imatge del TMV i, amb això, la confirmació visual de la seva existència, s'aconseguí el 1938 (Kausche *et al.*, 1938). Des de les primeres descripcions d'agents filtrables com a causants d'infeccions, s'ha descobert que moltes malalties eren causades per algun virus.

Un virus és un element molt senzill, quasi mineral o inert (mort?), compost d'un fragment d'àcid nucleic (en forma de RNA o DNA) amb la informació necessària i imprescindible per a assegurar-ne la replicació, una càpsida proteica que l'envolta i, en alguns casos, un embolcall de la membrana plasmàtica de la cèl·lula infectada. Existeixen patògens encara menys complexos, com els viroides i els prions, però en aquest capítol farem referència exclusivament als virus. Quan es parla de virus s'ha de començar

dient que són paràsits obligats, és a dir, no són capaços d'existir sense la cèl·lula o l'organisme pluricel·lular que infecten. Necessiten tant els components moleculars de la cèl·lula (aminoàcids, nucleòtids) com la maquinària de biosíntesi de macromolècules. Així, sembla raonable suposar que els virus no pertanyen al món viu, ja que són paràsits obligats. Però si són paràsits, per què no són igual de vius que una tènica o una paparra, per exemple? Perquè aquests, a diferència dels virus, són capaços de reproduir-se ells mateixos, i el virus necessita la cèl·lula o l'organisme el qual infecta per a la seva perpetuació, a més d'aliment. Per tant, els virus no compleixen la definició reproductora de la vida.

El cicle de vida d'un virus comença quan aquest infecta una cèl·lula. Una vegada a dins, la càpsida proteica es desacobla i allibera el material genètic víric que, utilitzant la maquinària cel·lular, es replica i forma els components bàsics de l'estructura, les proteïnes. A l'última fase del cicle es tornen a acoblar tots els components vírics (genoma, proteïnes de la càpsida i, en alguns casos, fragments de la membrana plasmàtica cel·lular), com si es tractés d'un Mecano, fet que permet la sortida de la cèl·lula de noves partícules víriques. Aquestes partícules ja no varien més, no perden ni guanyen més components durant la resta de la seva «existència», com s'esdevindria amb els organismes vius; no creixen, ni es desenvolupen i només en entrar en una nova cèl·lula poden començar un nou cicle d'infecció. Per tant, els virus no compleixen la definició metabòlica de la vida.

Existeixen altres definicions per a establir l'existència de vida en un objecte. Podem definir *vida* en termes evolutius, de tal manera que és viu tot el que evoluciona per selecció natural, tot el que pot ser subjecte de l'acció d'aquesta força. Els virus han adquirit comportaments i estratègies que els han permès d'evadir les agressions amb les quals els organismes infectats es defensen. En definitiva, han evolucionat. És fàcil arribar a aquesta conclusió mitjançant l'observació d'allò que succeeix a la naturalesa a gran escala, ja que els virus són capaços de canviar d'hoste, salten entre espècies i provoquen infeccions noves, malalties emergents o reemergents. Aquests salts són deguts a canvis en la seva estructura més íntima, a mutacions del seu material genètic i la posterior selecció; en definitiva, evolució.

Per tant, els virus no compleixen totes les definicions de vida i podem situar-los en una frontera entre el que és viu i el que és inert. Els virus no són vius metabòlicament, no es reproduïxen autònomament i, encara no ho hem comentat, no compleixen la definició termodinàmica de vida. Tanmateix, sí que en compleixen d'altres, com la de mostrar la suficient complexitat i, encara més important, que són objecte de canvis i estan sotmesos a la força de la selecció natural (Mosterín, 2001).

L'ENTRADA DEL VIRUS A LA CÈL·LULA

Tots els éssers vius correm el perill de sofrir infeccions des del primer moment de la nostra existència, fins i tot des d'abans de néixer. Per això, la selecció natural ens ha dotat d'una sèrie de barreres. L'ésser humà té tota la superfície corporal coberta per capes superposades de cèl·lules mortes que, en no tenir metabolisme cel·lular, són totalment invulnerables a l'entrada dels virus. Aquests han de buscar altres vies d'entrada com les mucoses, el flux sanguini, el tracte respiratori o el digestiu. Una vegada allà han

de lluitar amb les diferents defenses de les quals disposa l'organisme: substàncies anti-sèptiques com les contingudes en secrecions, llàgrimes i mucus, i barreres físiques com els cilis respiratoris, cèl·lules devoradores de virus com els macròfags, i devoradores de cèl·lules infectades per virus com els limfòcits T, cèl·lules productores d'anticossos com els limfòcits B, etc. Alguns virus són capaços de sobrepassar totes aquestes barreres i d'arribar als voltants de la seva cèl·lula diana.

Normalment, els virus només poden infectar un o molt pocs tipus de cèl·lules (tropisme cel·lular). Això es relaciona amb el fet que les cèl·lules estan diferenciades en funció del paper que desenvolupen. Les cèl·lules es banyen en un mar on neden tot tipus de molècules (factors de creixement, hormones, missatgers intercel·lulars, etc.). Perquè un organisme funcioni de forma organitzada, cada cèl·lula ha de reaccionar amb el seu lligam i no amb cap altre. Per aconseguir això, la cèl·lula presenta a la superfície receptors per a cada una de les molècules amb les quals ha d'interaccionar al llarg de la seva existència per tal que la seva funció sigui la idònia. D'aquesta manera, en encaixar una molècula en el receptor específic, com ho faria una clau en un pany, es desencadena una reacció que fa que la cèl·lula es comporti d'una manera determinada. De la mateixa manera, quan un virus interacciona amb el seu receptor específic, a la superfície de la cèl·lula diana, es produeix una reacció determinada: la internalització i el posterior desacoblament de la partícula vírica (Baranowski *et al.*, 2001).

En el cas del virus de la grip, una de les proteïnes del virus s'uneix al receptor cel·lular, fet que produeix la internalització del virus (Skehel i Wiley, 2000). El virus queda dins d'una vesícula que segueix la via endocítica, és a dir, es fusiona amb una altra vesícula —anomenada *endosoma*— de pH més baix. La disminució del pH provoca la desestructuració de la partícula vírica i, per tant, la sortida al citoplasma de la cèl·lula infectada del genoma víric, juntament amb les proteïnes víriques necessàries per a la replicació.

En el cas del VIH, són dues les proteïnes de la càpsida responsables de la unió al receptor CD4 present en algunes cèl·lules T (Pierson i Doms, 2003). Una vegada que aquestes molècules s'han unit a aquest receptor es produeix un canvi conformacional que es tradueix en la interacció amb un segon receptor cel·lular (CXCR4 o CCR5). Com a resultat final es produeix la fusió de la membrana vírica amb la cel·lular i l'alliberament del provirus a l'interior de la cèl·lula. En aquest cas, i a diferència del que exposàvem al paràgraf anterior, no es necessita la fusió de vesícules de la ruta endocítica per a l'alliberament del genoma víric, sinó que aquesta es produeix com a conseqüència de la mateixa entrada del virus a la cèl·lula.

Aquests dos exemples serveixen per a il·lustrar de quina manera la coevolució entre virus i hostes ha portat el primer a especialitzar-se en la utilització de les vies d'accés. Les cèl·lules, com les cabretes del conte que van deixar passar el llop en reconèixer la poteta per sota de la porta, permeten l'entrada del virus al seu interior en confondre'l amb quelcom de propi. A l'interior cel·lular, la batalla continua.

REPLICACIÓ VÍRICA

Una vegada dins la cèl·lula, el virus ha de començar a replicar el seu material genètic. Les estratègies replicatives són molt diferents si comparem diferents tipus de virus

(Fields *et al.*, 1996). En general, els virus amb RNA com a material genètic no presenten genomes tan grans com els que puguin arribar a tenir els virus DNA, encara que presenten taxes de canvi més grans. Tanmateix, alguns estudis recents semblen indicar que la major o menor capacitat evolutiva no sembla estar exclusivament relacionada amb el tipus de material genètic, RNA o DNA, sinó també amb la mida del genoma. Així, s'han pogut mostrar certes semblances evolutives i poblacionals entre virus RNA i certs virus amb DNA de doble cadena com a material genètic, en especial en aquells que tenen genomes més petits (Lopez-Bueno *et al.*, 2003). Tant uns com altres presenten taxes de canvi molt més grans que els organismes superiors, de l'ordre de cent mil a un milió de vegades major, fet que significa que aproximadament cada vegada que es genera un genoma nou es produeix, almenys, un canvi de nucleòtid a la seqüència. Si a això li sumem la seva enorme capacitat replicativa, reflectida en la generació i l'eliminació de l'ordre de mil milions de partícules víriques cada dia en una persona infectada pel VIH o pel virus de l'hepatitis C (VHC), és fàcil imaginar l'enorme capacitat de generació de virus amb lleugers, o no tan lleugers, canvis en el seu material genètic. Si l'aparició de virus amb característiques especials es produeix al moment i al lloc adequats, sota unes condicions que permetin la seva selecció com el més adaptat, es produirà el recanvi de la població anterior. Aquestes fluctuacions estan molt ben documentades en l'aparició de virus amb resistència enfront de certs tractaments antivírics o en determinades respostes immunitàries. Així, s'ha descrit l'aparició de virus totalment resistents a un fàrmac anti-VIH, i el recanvi total d'una població sensible a una altra de resistent amb les mides poblacionals esmentades anteriorment, en un període de dues a tres setmanes des de l'inici del tractament (Domingo *et al.*, 2001a).

Un virus, i en particular aquells que presenten les enormes taxes de variació descrites al paràgraf anterior, no pot aturar-se en el sentit evolutiu de la paraula, sinó que ha de canviar constantment si no vol sucumbir. No tan sols han de salvar les dificultats internes que li presenta l'hoste, o externes, provocades per un tractament, sinó que els virus, com altres organismes, també lluiten per aconseguir expandir els seus dominis i intenten augmentar el tropisme amb la finalitat d'incrementar les seves possibilitats reproductores. Això ha estat reflectit per alguns autors amb la *hipòtesi de la reina vermella* (Sole *et al.*, 1999), en referència al personatge creat per Lewis Carroll en *Al otro lado del espejo*, i que en un moment de l'obra diu a Alicia: «Ben al contrari, ací cal córrer tot el que puguis per poder restar al mateix lloc. Ah!, si és que vols anar a algun altre, de lloc, cal que corris almenys el doble de ràpid del que has corregut ara!»

LA LLUITA AMB EL SISTEMA IMMUNITARI

Des del moment que un virus entra en un organisme viu comença una carrera entre la capacitat replicativa i la infecciosa del primer i el sistema immunitari del segon. Com ja hem comentat a l'apartat anterior, alguns virus compten amb una arma poderosa, la seva alta taxa de mutació i de replicació. Mentre que el virus de la sida produeix mil milions de partícules víriques en un dia, l'ésser humà té una mitjana de dos descendents en tota la seva vida. És evident que la lluita és difícil de guanyar en el terreny de l'adaptació al virus a escala d'organisme, almenys des del punt de vista de l'ésser humà. No fou així en el cas dels conills i el virus de la mixomatosi. Aquest virus es va

introduir a Austràlia el 1950. El primer any va matar el 99,8% dels conills infectats, però només set anys després eren tan sols el 25% dels animals infectats els que morien. Actualment els conills tornen a menjar tranquil·lament l'herba i els conreus d'Austràlia. La seva capacitat de tenir llogrades nombroses cada 6-10 mesos fou una de les raons per a la seva victòria evolutiva.

Un altre nivell de lluita més intern i individual és el sistema immunitari i, més concretament, les cèl·lules B i T. El cos humà crea aproximadament 50×10^{10} limfòcits B i T cada dia. Els limfòcits B, una de les branques de la resposta immunitària, són els responsables de la generació d'anticòssos. En un procés de resposta immunitària, la presència d'un epítot antigènic (fragment de proteïna vírica) indueix la proliferació d'un anticòs determinat. Aquest bloqueja el virus per al qual ha estat sintetitzat i, com a conseqüència, en la població vírica se seleccionen virus mutants capaços d'escapar de la interacció amb l'anticòs. Tanmateix, el procés de síntesi d'anticòssos no és tan senzill. S'ha descrit que a les cèl·lules B es produeix un procés d'hipermutació somàtica i les cèl·lules que es generen presenten elevats nivells de mutacions en determinades parts del seu genoma, cosa que té com a resultat la producció d'un anticòs amb una seqüència mestra (majoritària) determinada juntament amb d'altres amb seqüències mutants. D'aquesta manera, la població vírica té dificultats més grans per a respondre a l'atac i les variacions han de preveure no tan sols l'activitat de l'anticòs majoritari, sinó també el dels seus acompanyants mutants. És a dir, davant la variabilitat vírica, el cos humà es defèn amb la variabilitat immunitària (Li *et al.*, 2004).

L'altra branca de la resposta immunitària està protagonitzada per les cèl·lules T, que tenen el paper més destacat en la lluita enfront dels virus. Aquestes cèl·lules són capaces de distingir entre les proteïnes pròpies i les alienes quan es presenten a la membrana cel·lular. Per això, una sèrie de reaccions fragmenten totes i cada una de les proteïnes existents en aquell moment en unitats curtes i les exhibeixen a la superfície de la membrana cel·lular. En una cèl·lula infectada per un virus, els fragments vírics exhibits a la membrana cel·lular actuen com un senyal d'alarma, tot fent que les cèl·lules T identifiquin i matin les cèl·lules opositores.

En aquest joc del gat i la rata entre cèl·lula i virus, alguns virus han aconseguit evadir els limfòcits T. L'herpesvirus d'Epstein-Barr necessita durant el seu període latent només una proteïna pròpia. Aquesta proteïna no pot ser fraccionada pels sistemes cel·lulars i, per tant, el virus pot romandre amagat dins la cèl·lula i esperar el moment idoni per a atacar (Levitsky *et al.*, 2002). El virus de l'*herpes simplex* enganya la cèl·lula sintetitzant una proteïna que s'uneix i inactiva la molècula responsable del transport dels fragments proteics (Kobelt *et al.*, 2003).

MIMETISME MOLECULAR

La mateixa condició de paràsit obligat dels virus, que l'obliga a conquerir l'organisme que infecta per a la seva pròpia perpetuació, l'obliga en certa manera a utilitzar com a instrument de conquesta la mimetització dels instruments de l'hoste. El mimetisme és una manera molt estesa a la natura per a aconseguir un benefici; així, els camaleons, potser l'exemple més emprat de mimetisme, poden camuflar-se i confondre's amb l'ambient que els rodeja amb la doble finalitat d'ocultar-se dels seus enemics i

obtenir aliment. De la mateixa manera, un virus adquireix la capacitat d'apropiar-se d'elements de l'hoste que el protegeixen de l'acció que el sistema immunitari produirà contra l'agent infecciós. Existeixen nombrosos exemples a la natura de tot el que anteriorment s'ha exposat (Alcami, 2003). Hi ha virus que, o bé s'han apropiat del sistema immunitari de l'organisme que infecten, o bé hi han generat elements d'interacció; el cas més espectacular és el de certs herpesvirus i poxvirus, virus grans que presenten al seu genoma regions que codifiquen proteïnes de l'hoste de la família de les citocines, o que s'uneixen a aquest tipus de proteïnes, que s'han vist implicades en el bloqueig de la resposta immunitària. De fet, una d'aquestes proteïnes va ser la clau per a detectar factors implicats en l'activació de la febre com a resposta enfront d'una infecció.

Però el mimetisme molecular no s'ha centrat exclusivament en l'evasió de les defenses de l'organisme infectat. Els virus utilitzen aquesta estratègia també per a copiar elements que els permeten l'ús de la maquinària cel·lular. Un dels exemples més estudiats és el de captura de la traducció, el pas d'àcid nucleic a proteïna. Molts virus RNA presenten al seu genoma estructures denominades *TLS* (semblants al tRNA o el *tRNA-like structures*). Encara que l'estudi de la biologia molecular d'aquest tipus d'estructures és a la seva etapa més primerenca, s'ha pogut determinar que en alguns casos aquestes estructures són de gran utilitat en els moments inicials de la traducció del genoma víric, en mimetitzar el tRNA «autèntic» (Barends *et al.*, 2003). També en la captura del mecanisme traduccional, alguns virus utilitzen una estructura especial del seu RNA denominada *IRES* (Martínez-Salas *et al.*, 2001). En el moment del seu descobriment, els virus eren els únics organismes que presentaven aquest tipus d'estructures; tanmateix, recentment s'han descrit estructures de tipus *IRES* que dirigeixen la traducció de certs gens en organismes superiors (Martínez-Salas *et al.*, 2001), fet que deixa oberta la pregunta sobre si aquesta estructura és o no un altre element mimètic.

DUES MANERES DE VIURE: INFECCIONS LÍTIQUES O PERSISTENTS

Les particularitats descrites als apartats anteriors s'enllacen per a donar consistència als cicles de vida dels virus, encara que les estratègies dels virus per aconseguir l'objectiu de la perpetuació varien enormement a la natura. Així, trobem dues maneres molt diferents d'establir la relació virus-cèl·lula (Domingo *et al.*, 2001*b*). A la primera, aquesta interacció duu en molt poc temps a la mort de la cèl·lula per lisi; aquest tipus d'infecció es denomina *lítica*. A la segona, la cèl·lula no mor per efecte de la infecció i els virus i les cèl·lules hostes conviuen durant llargs períodes de temps; aquest tipus d'infecció s'ha denominat *persistent*. Ambdós tipus d'infeccions no són excloents i poden produir-se durant un mateix procés infecciós, fins i tot al mateix temps en cèl·lules diferents. Aquest és el cas de la infecció per VIH, en la qual les cèl·lules T pateixen un procés lític i són totalment destruïdes durant la producció de virus, mentre que certes cèl·lules macròfagues són infectades i produeixen grans quantitats de virus durant llargs períodes de temps sense que, per això, morin (Simon *et al.*, 2003).

Que s'estableixi una estratègia o una d'altra és una qüestió d'eficàcia reproductiva típicament darwiniana (Domingo *et al.*, 2001*b*). Els animals o les plantes que suporten una infecció amb un marcat caràcter lític solen presentar símptomes aguts de la malaltia. Si, com a conseqüència de l'aparició d'aquests símptomes, l'organisme infectat no

perd la capacitat de transmetre el virus a d'altres, llavors el virus continuarà amb la mateixa estratègia, ja que és la que li permet la generació d'un major nombre de descendents amb la major rapidesa. Si, pel contrari, la simptomatologia aguda associada a la infecció lítica limita d'alguna manera la transmissió, el virus evolucionarà envers una disminució dels símptomes relacionats amb la seva infecció, generalment desenvolupant infeccions persistents més atenuades. Les infeccions persistents s'estableixen en moltes ocasions com la conseqüència lògica de la coevolució virus-hoste. Aquesta és, almenys, l'esperança que tenim amb certes malalties agudes causades per virus amb una gran capacitat lítica, com els que generen febres hemorràgiques (Ebola, Lassa, hantavirus, etc.), ja que s'estableixen en focus molt destructius, tot i que molt localitzats. Per augmentar la capacitat reproductiva i poder accedir a un major nombre d'hostes, el virus ha d'evitar de matar-los ràpidament. Per tant, la major eficàcia reproductiva es pot aconseguir mantenint una vida latent a l'hoste (sida, herpes, etc.) o mantenint l'hoste en unes condicions físiques acceptables i permetre ambdues estratègies el contacte amb nous hostes potencials. Aquest tipus d'interacció virus-hoste duta a l'extrem condueix a relacions que són més simbiòtiques que parasitàries. En aquestes relacions, el virus no produeix cap tipus de malaltia, i alguns estudis recents proposen, fins i tot, la hipòtesi que alguns d'aquests virus simbiòtics endarrereixen el curs infecció d'altres virus més nocius, com és el cas de la coinfecció pel virus de l'hepatitis G (asintomàtic) i el de la sida. La relació virus-hoste en la seva faceta més benigna ha estat, a més, utilitzada com a guia en estudis d'evolució humana. Així, la presència de seqüències del virus JC i l'anàlisi de la seva evolució ha permès desxifrar els fluxos migratoris de la població humana mitjançant l'observació de la història evolutiva del virus.

EPÍLEG

Els virus han perfeccionat, durant segles d'evolució, estratègies per a infectar les cèl·lules que habiten i que necessiten per a sobreviure. Al cap i a la fi, és una lluita entre la cèl·lula i el virus pels recursos cel·lulars. Nosaltres ens hem centrat en uns quants exemples (els que ens han semblat més vistosos) per il·lustrar les relacions entre virus i hoste. És temptador fer correspondències amb les estratègies que el poder utilitza en política. Trobarem semblances en el mimetisme, en l'alta variabilitat per a adaptar-se a ambients canviants, en les cèl·lules latents dels terroristes, en la manipulació dels mitjans de comunicació, etc.

En tot cas, qualsevol semblança de les guerres víriques amb les humanes és pura coincidència... evolutiva.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- ALCAMI, A. (2003). «Viral mimicry of cytokines, chemokines and their receptors.» *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 3, pàg. 36-50.
- BARANOWSKI, E.; RUIZ-JARABO, C. M. I DOMINGO, E. (2001). «Evolution of cell recognition by viruses.» *Science*, vol. 192, pàg. 1102-1105.
- BAREND, S.; BINK, H. H.; VAN DEN WORM, S. H.; PLEIJ, C. W. I KRAAL, B. (2003).

- «Entrapping ribosomes for viral translation: tRNA mimicry as a molecular Trojan horse.» *Cell*, vol. 112, pàg. 123-129.
- CODINA, C.; VILADOMAT, F.; BASTIDA, J. I LLABARES, J. M. (1989). «Potential biotecnològic del cultiu de cèl·lules vegetals per a l'obtenció de productes farmacèutics.» *Treb. Soc. Cat. Biol.*, vol. 40, pàg. 47-70.
- DOMINGO, E.; MAS, A.; YUSTE, E.; PARIENTE, N.; SIERRA, S.; GUTIERREZ-RIVAS, M. I MENENDEZ-ARIAS, L. (2001a). «Virus population dynamics, fitness variations and the control of viral disease: an update.» *Prog. Drug Res.*, vol. 57, pàg. 77-115.
- DOMINGO, E.; BIEBRICHER, C.; EIGEN, M. I HOLLAND, J. J. (2001b). *Quasispecies and RNA virus evolution. Principles and consequences*. Georgetown, Texas: Landes Bioscience.
- FIELDS, B. N.; KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M.; CHANOCK, R. M.; MELNICK, J. L.; MONATH, T. P.; ROIZMAN, B. I STRAUS, S. E. (1996). *Field's Virology*, 3a edició. Philadelphia: Lippincott-Raven.
- KAUSCHE, G. A.; ANKUCH, P. F. I RUSKA, H. (1939). «Die Sichtbarmachung von Pflanzlichem Virus in Ultramikroskop.» *Naturwissenschaften*, vol. 27, pàg. 292-299.
- KOBELT D.; LECHMANN, M. I STEINKASSERER, A. (2003). «The interaction between dendritic cells and herpes simplex virus-1.» *Curr. Top Microbiol. Immunol.*, vol. 276, pàg. 145-61.
- LEVITSKY, V. I MASUCCI, M. G. (2002). «Manipulation of immune responses by Epstein-Barr virus.» *Virus Res.*, vol. 88, pàg. 71-86.
- LI Z.; WOO, C. J.; IGLESIAS-USSEL, M. D.; RONAI, D. I SCHARFF, M. D. (2004). «The generation of antibody diversity through somatic hypermutation and class switch recombination.» *Genes Dev.*, vol. 18, pàg. 1-11.
- LOPEZ-BUENO, A.; MATEU, M. G. I ALMENDRAL, J. M. (2003). «High mutant frequency in populations of a DNA virus allows evasion from antibody therapy in an immunodeficient host.» *J. Virol.*, vol. 77, pàg. 2701-2708.
- MARTINEZ-SALAS E.; RAMOS, R.; LAFUENTE, E. I LOPEZ DE QUINTO, S. (2001). «Functional interactions in internal translation initiation directed by viral and cellular IRES elements.» *J. Gen. Virol.*, vol. 82, pàg. 973-984.
- MAYER, A. (1886). «On the mosaic disease of tobacco.» *Landw. VerSSthen.*, vol. 32, pàg. 451-467.
- MOSTERÍN J. (2001). *Ciencia viva. Reflexiones sobre la aventura intelectual de nuestro tiempo*. Madrid: Espasa.
- PIERSON, T. C. I DOMS, R. W. (2003). «HIV-1 entry and its inhibition.» *Curr. Top Microbiol. Immunol.*, vol. 281, pàg. 1-27.
- SIMON V. I HO, D. D. (2003). «HIV-1 dynamics *in vivo*: implications for therapy.» *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 1, pàg. 181-190.
- SKEHEL, J. J. I WILEY, D. C. (2000). «Receptor binding and membrane fusion in virus entry: the influenza hemagglutinin.» *Annu. Rev. Biochem.*, vol. 69, pàg. 531-569.
- SOLE, R. V.; FERRER, R.; GONZALEZ-GARCIA, I.; QUER, J. I DOMINGO, E. (1999). «Red queen dynamics, competition and critical points in a model of RNA virus quasispecies.» *J. Theor. Biol.*, vol. 198, pàg. 47-59.

LECTURA RECOMANADA

- CRAWFORD, D. H. (2002). *El enemigo invisible: la historia secreta de los virus*. Madrid: Península.

BIOGRAFIA DELS AUTORS

La Dra. Rosario Sabariegos Jareño va obtenir el grau de doctor en un treball de recerca de les proteïnes bacterianes implicades en la recombinació homòloga. Més tard, ha estat implicada en l'estudi del sistemes replicatius de plàsmids bacterians i en la caracterització de polimerases humanes amb elevada capacitat mutagènica. Des de l'any 2002 estudia diferents aspectes de la infecció dels virus de l'hepatitis C i la immunodeficiència humana de tipus 1, encaminats principalment al desenvolupament de teràpies futures.

CORRESPONDÈNCIA Fundació irsiCaixa, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, 08916 Barcelona.
Charoantonio@terra.es

El Dr. Antonio Mas López va obtenir el grau de doctor amb un treball d'epidemiologia molecular de la infecció del virus de la immunodeficiència humana de tipus 1. Aquest estudi va continuar més tard amb l'estudi bioquímic de certs complexos de multiresistència presents en alguns enzims del VIH. Actualment divideix el seu treball entre l'anàlisi evolutiva del virus de l'hepatitis C i l'estudi de factors de l'hoste implicats en la replicació de virus de RNA.

CORRESPONDÈNCIA Dept. de Ciències Experimentals i de la Salut, Universitat Pompeu Fabra, Dr. Aiguader, 80, 08003 Barcelona.
Antonio.Mas@upf.edu.