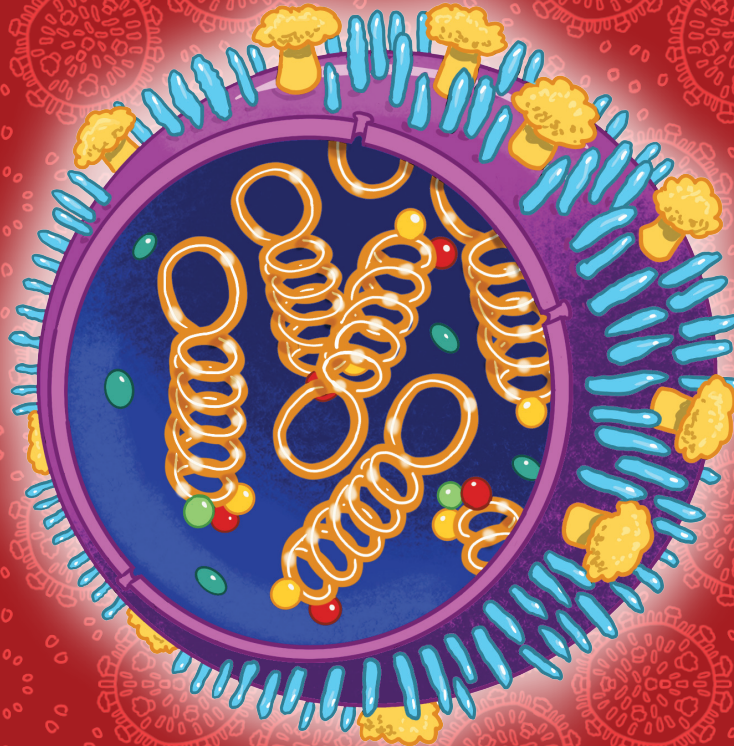


EL VIRUS DE LA GRIPE

UN RETO AL SISTEMA INMUNITARIO
Y A LA MEDICINA A LA LUZ DE LA EVOLUCIÓN



TERESA NOGUEIRA • RITA PONCE

Publicación original:
Vírus da Gripe: Desafios do Sistema Imunitário e da Medicina à Luz da Evolução, 2019.
Publicación financiada por APBE - Associação Portuguesa de Biologia Evolutiva



Teresa Nogueira

Bióloga, doctora en microbiología por la *Universidade de Paris Sud*. Es investigadora en el *Instituto Nacional de Investigação Agrária e Veterinária (INIAV)* y en *Centre for Ecology, Evolution and Environmental Changes (cE3c)*, Portugal. Sus investigaciones recientes se centran en la genómica microbiana.



Rita Ponce

Bióloga, doctora en Genética por la Universidad de Lisboa y maestría en Ciências de Comunicação por la *Universidade Nova de Lisboa*. Escritora científica y docente en *Escola de Saúde do Instituto Politécnico de Setúbal*, Portugal.

Las autoras contribuyeron de igual forma en la realización de este trabajo.

Design: Alexandre Algarvio

This publication is based upon work from COST ACTION CA 17127 “Building on scientific literacy in evolution towards scientifically responsible Europeans” (EuroScitizen), supported by COST (European Cooperation in Science and Technology).

COST (European Cooperation in Science and Technology) is a funding agency for research and innovation networks. Our Actions help connect research initiatives across Europe and enable scientists to grow their ideas by sharing them with their peers. This boosts their research, career and innovation.

www.cost.eu



Traducción y adaptación:



Gonçalo Nieto Almeida

Farmacêutico y Microbiólogo, doctor en Biotecnología – especialidade Microbiologia por *Universidade Católica Portuguesa*. Desarrolla su trabajo de investigación en Microbiología y Seguridad de Alimentos en el *Instituto Nacional de Investigação Agrária e Veterinária*.

Autoras: Teresa Nogueira y Rita Ponce.

Revisión científica: João Piedade - *Instituto de Higiene Tropical (IHMT), Universidade Nova de Lisboa*.

Traducción y adaptación: Gonçalo Nieto Almeida - *Instituto Nacional de Investigação Agrária e Veterinária, Vairão, Portugal*.

Revisión: KennisTranslations

Design: Alexandre Algarvio



EL VIRUS DE LA GRIPE:

UN RETO AL SISTEMA INMUNITARIO
Y A LA MEDICINA A LA LUZ DE
LA EVOLUCIÓN

LA GRIPE EN LA HISTORIA

Los brotes de gripe¹ se producen cada año con la llegada del otoño y el invierno. La estacionalidad de la enfermedad puede explicarse por las condiciones climáticas de mayor humedad y menor temperatura que favorecen la propagación del virus causante de la enfermedad y el hecho de que pasemos más tiempo en interiores, hace que estemos más expuestos al contagio.

En los países anglosajones la enfermedad es conocida como influenza, que es también el nombre del virus que la causa. Esta palabra refleja su estacionalidad: influenza es una palabra italiana que significa «influencia» y la enfermedad se llamó así porque los médicos de la Edad Media creían que se debía a la «influencia» de los astros².

¹ Brote: aumento rápido de casos de una enfermedad en una región geográfica determinada; tiene el mismo significado que epidemia.

² El término «gripe» deriva de la palabra francesa grippe, agarrar con fuerza, lo que refleja la forma brusca en que se manifiestan los síntomas iniciales de la enfermedad.

Aunque todos los años hay brotes de gripe, ocasionalmente hay brotes o periodos en los que hay más personas infectadas y casos más graves. Incluso ha habido grandes pandemias mundiales, como la terrible pandemia de 1918 (también conocida como «gripe española»), que mató a más jóvenes que la Primera Guerra Mundial; la pandemia de 1957-1958 (también llamada «gripe asiática»; la pandemia de 1968 (también denominada «gripe de Hong Kong»); y más recientemente la pandemia de 2009.

La pandemia de 1918 fue una de las más mortíferas de las que se tiene constancia: se calcula que entre la primavera de 1918 y el invierno de 1919 infectó a 500 millones de personas (un tercio de la población mundial de la época) y causó la muerte de al menos 50 millones³. La pandemia surgió al final de la Primera Guerra Mundial. España, que se había mantenido neutral durante la guerra, fue el único país en el que los medios informaron libremente de la enfermedad, por lo que la epidemia pasó a conocerse como «gripe española», aunque no se originara en España. De hecho, todavía no se sabe con certeza dónde se originó la pandemia: podría haber sido en el norte de Europa, Francia, China o Estados Unidos, lugares donde se habían producido brotes antes que en España. La gripe española tuvo una

³ La población actual de España es cercana a 50 millones de habitantes

característica especial: mientras que normalmente los grupos más vulnerables son los niños pequeños y los ancianos, en este caso la mortalidad afectó principalmente a los adultos jóvenes de entre 20 y 40 años. Ahora se sabe que se trataba de una cepa H1N1 y se sigue investigando para averiguar por qué esta cepa fue tan mortal.

La pandemia de 1957-1958 se registró por primera vez en 1957 en Asia oriental y causó entre uno y dos millones de muertes en todo el mundo. Esta epidemia fue causada por una cepa viral H2N2 que surgió por redistribución de segmentos del genoma de cepas humanas y aviares.

La pandemia de 1968 surgió en Hong Kong y se debió a una nueva cepa viral H3N2 que, como en la pandemia anterior, también surgió por reordenación de segmentos del genoma del virus. Se estima que causó un millón de muertes. Recientemente, en 2009, surgió otra pandemia, esta vez causada por una nueva cepa H1N1, que contenía material genético de cepas del virus de la gripe humana, aviar y porcina; aunque no fue tan mortal como la gripe española, era muy contagiosa.

Hay cepas del virus de la gripe que infectan a otras especies, como aves y otros mamíferos, tales como cerdos, caballos, gatos,

ballenas y focas. Estas cepas tienen características que las hacen específicas de estos organismos, aunque con el tiempo pueden sufrir cambios que les permitan infectar a nuevas especies de huéspedes.

Los virus de la gripe cambian (o evolucionan) rápidamente. Estos cambios pueden producirse por la acumulación de cambios puntuales en el material genético o por la reordenación del material genético de diferentes cepas debido a fenómenos de redistribución, ya que el genoma de estos virus está segmentado.

La investigación actual procura comprender por qué algunas cepas son más nocivas que otras y busca respuestas en la evolución genómica de estos virus, entre otros ámbitos.

EL VIRUS DE LA GRIPE

ESTRUCTURA Y ORGANIZACIÓN

La gripe es una enfermedad respiratoria aguda, generalmente benigna, pero que puede tener un gran impacto en la salud pública, tanto en términos de morbilidad y mortalidad, como en términos de economía sanitaria. Esta enfermedad está causada por virus de la familia Orthomyxoviridae. Existen cuatro géneros distintos de virus de la gripe, de los cuales al menos tres (Alphainfluenzavirus, Betainfluenzavirus y Gammmainfluenzavirus) causan la gripe en los seres humanos, aunque con una frecuencia y gravedad muy diferentes.

En términos generales, los virus son partículas formadas por material genético (ADN o ARN) encerrado en una cápside de naturaleza predominantemente proteica. Fuera de las células vivas, estas partículas son inertes y pueden permanecer en el medio ambiente durante largos periodos de tiempo, como ocurre con las esporas y las semillas de algunos seres vivos. Sin embargo, cuando

entran en las células del huésped, se comportan como parásitos intracelulares, aprovechando la maquinaria celular para la síntesis de nuevas partículas víricas: la progenie vírica o descendencia. Los miembros de la familia Orthomyxoviridae tienen nucleocápsides helicoidales simétricas y genomas de ARN monocatenario con polaridad negativa, es decir, hebras no codificantes. El genoma viral se subdivide en seis a ocho segmentos, cada uno de los cuales codifica (una o dos) proteínas virales diferentes.

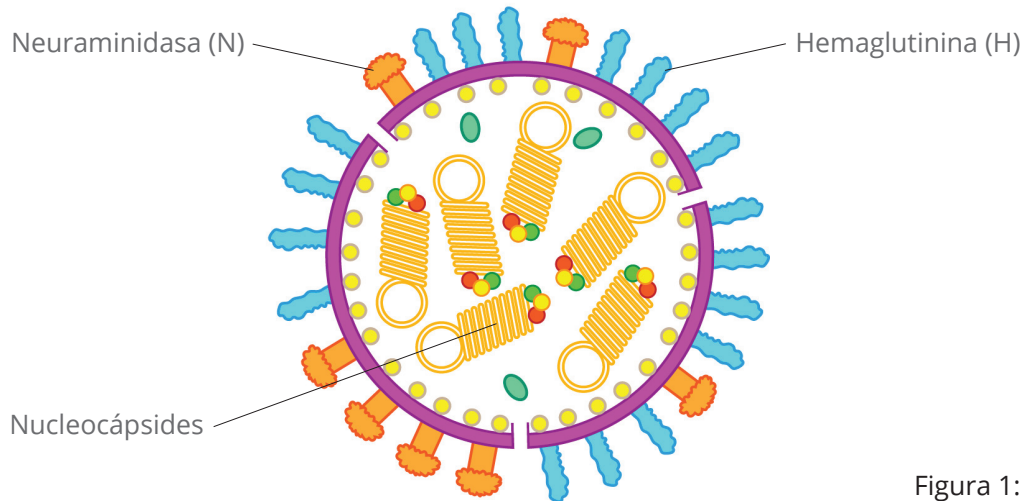


Figura 1:
Estructura del virus de la gripe

Cada segmento de ARN se compacta con proteínas virales, formando así nucleocápsides estructuralmente independientes (ocho en el caso de la gripe A). Una de estas proteínas virales es la enzima ARN-polimerasa dependiente del ARN, que es esencial para el ciclo replicativo del virus porque permite la síntesis de nuevas moléculas de ARN a partir del genoma viral. Esta función es exclusiva de los genomas de los virus de ARN.

Las partículas virales son pleomórficas, es decir, no tienen una estructura fija, aunque pueden ser esféricas, con un diámetro de 100 nm, o filamentosas, de 80 a 120 nm. Están recubiertas por una envoltura viral lipídica que se origina en la célula huésped infectada y que está tachonada de dos glicoproteínas de origen viral en su cara externa: la hemaglutinina y la neuraminidasa. Estas estructuras (espículas) se proyectan unos 10nm desde la superficie de la partícula viral y desempeñan un papel importante en el ciclo replicativo y la patogénesis viral. Funcionan como importantes antígenos de superficie, responsables de la variación antigénica viral y de la inmunidad del huésped.

Hay al menos tres tipos de virus de la gripe que pueden causar la enfermedad en los seres humanos: los virus de la gripe A, B y C. Generalmente oímos hablar de los tipos A y B porque son los más comunes y más íntimamente ligados a las epidemias. El tipo B puede mostrar alguna variación antigénica y es la causa de brotes epidémicos estacionales, mientras que el tipo C es antigénicamente estable y solo causa una enfermedad moderada en individuos inmunodeprimidos.

Los virus de la gripe A, en particular, causan enfermedades de moderadas a graves y también pueden transmitirse a otros animales. Además, son antigénicamente muy variables y son los agentes etiológicos de la mayoría de los resfriados y siempre se han encontrado en el origen de las pandemias. Se subdividen en diferentes subtipos, tales como: gripe A H1N1, H3N2, H5N1 o H7N9. Los distintos subtipos se caracterizan por las diferentes moléculas de hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N) presentes en la superficie de la partícula vírica.

La hemaglutinina es una glucoproteína que se ancla a la envoltura viral. Es la responsable de reconocer y unirse específicamente al ácido siálico, un receptor de superficie en las

membranas de las células epiteliales del sistema respiratorio o del tracto digestivo (aunque con poca frecuencia, algunos virus de la gripe también causan síntomas gastrointestinales). La función principal de la hemaglutinina es, por tanto, unir el virus al receptor de la célula huésped. Su nombre proviene de las primeras pruebas para identificar los virus de la gripe, ya que aglutinaban los glóbulos rojos utilizados en estas. Las diferentes variantes están numeradas de H1 a H15 y no todas son específicas de las células humanas.

La neuraminidasa es la otra proteína que se encuentra en la cara externa de la envoltura viral, que también reconoce el ácido siálico de la célula huésped, lo degrada y desempeña un papel muy importante en la liberación de nuevas partículas virales durante el ciclo de replicación viral. Las diferentes variantes también están numeradas de N1 a N9.

CICLO DE REPLICACIÓN VIRAL

Los virus son partículas subcelulares (generalmente más pequeñas que las células). Estas partículas virales, o viriones, son capaces de introducirse en una célula huésped, iniciando el ciclo de replicación viral, que consiste en la síntesis de todas las moléculas necesarias para la generación de nuevos viriones descendientes. Por tanto, se puede decir que los virus son parásitos intracelulares obligados.

El ciclo de replicación de los virus de la gripe comienza con el reconocimiento (adsorción) entre la célula huésped y el virión. Este reconocimiento está mediado por espículas de hemaglutinina que se proyectan sobre la superficie de la partícula viral, ancladas a la envoltura viral de origen lipídico, y que se unen a receptores de ácido siálico en la superficie celular. Si existe este reconocimiento específico debido a su origen lipídico, el virus se internaliza y las nucleocápsides (que contienen las moléculas de ARN) se liberan en el citosol.

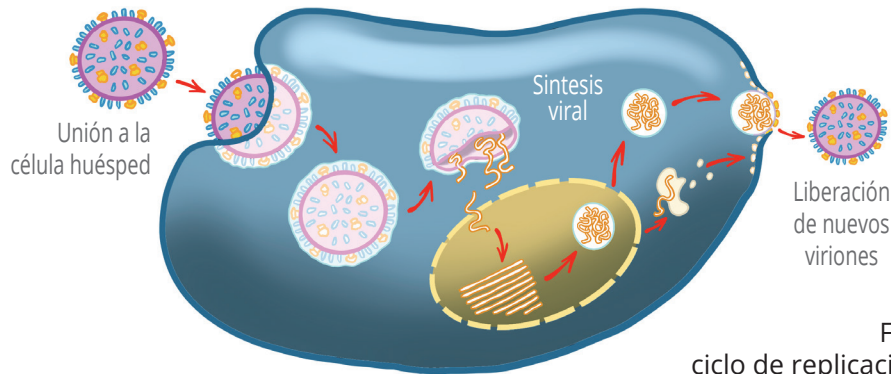


Figura 2:
ciclo de replicación viral

Según el dogma central de la biología molecular, la información genética fluye del ADN al ARN y del ARN a las proteínas a través de los mecanismos moleculares de transcripción y traducción (respectivamente). Sin embargo, hay excepciones a esta dirección del flujo de información genética, como ocurre con algunos virus, como el de la gripe. Dado que los virus de la gripe son virus de ARN de polaridad negativa, es decir, virus de cadena no codificante, el genoma viral solo sirve como plantilla para la síntesis de la cadena codificante complementaria. La transcripción del ARN mensajero viral, que sirve como plantilla para la traducción de las proteínas virales, se produce en el núcleo del huésped, por la acción de la

enzima ARN-polimerasa dependiente del ARN presente en el virión, en asociación con las nucleocápsides.

Con el fin de que se produzca la replicación y la síntesis de las nuevas cadenas de ARN de polaridad negativa para que se encapsulen y formen nuevos viriones, todavía es necesario que se sintetice un intermediario replicativo de polaridad positiva para cada uno de los segmentos del genoma. Este paso está sujeto a una frecuencia relativamente alta de mutación genética.

Este ARN viral y proteínas virales sintetizadas a partir del ARN mensajero en el citosol celular són exportadas a la membrana celular donde se produce el ensamblaje de las nuevas partículas virales antes de ser liberadas.

LA GRIPE

La gripe es una infección respiratoria aguda que se propaga entre la población, especialmente en invierno.

Cuando un individuo infectado tose o estornuda, se liberan millones de partículas víricas en el ambiente a través de gotículas y aerosoles que pueden propagarse por el aire y depositarse en algunas superficies. Los ambientes mal ventilados favorecen la persistencia de estas partículas en el aire y su inhalación por otros individuos. La infección también puede producirse por el contacto con superficies contaminadas.

Por tanto, en los entornos potencialmente contaminados, es de especial importancia el lavado frecuente de manos, así como la ventilación de estos espacios.

Cuando las partículas víricas alcanzan la mucosa de las vías respiratorias superiores, donde inician el ciclo de replicación, se desencadena el proceso de diseminación que permite que algunos viriones lleguen a los pulmones. Los primeros síntomas de la enfermedad aparecen en los primeros cuatro días después de la infección por el virus (periodo de incubación). Sin embargo, la gravedad de la enfermedad puede variar de una persona infectada a otra, dependiendo en particular de su sistema inmunitario.

La infección y la inflamación inducidas por el virus provocan una alteración del funcionamiento del epitelio del aparato respiratorio, lo que permite el desarrollo de infecciones secundarias oportunistas potencialmente mortales, como la neumonía pulmonar bacteriana por *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*.

Solo en los casos de infección bacteriana secundaria está justificado el tratamiento con antibióticos específicos. Sin embargo, según el estudio del Eurobarómetro de 2013, el cuarenta por ciento de los europeos cree erróneamente que los antibióticos son eficaces contra la gripe y los resfriados.

La gripe se confunde a menudo con el resfriado común, ya que ambas enfermedades comparten algunos de sus síntomas más frecuentes, como la congestión nasal, los estornudos, el dolor de garganta y la tos. Sin embargo, se trata de dos enfermedades diferentes, causadas por infecciones de las vías respiratorias por virus distintos.

El resfriado es una infección de las vías respiratorias superiores: nasofaringitis o rinofaringitis que puede derivar en una infección de oído. La gripe, en cambio, se caracteriza por la aparición repentina de malestar general, fiebre alta acompañada de dolores de cabeza y musculares y tos seca. Es una enfermedad que puede afectar tanto a las vías respiratorias superiores como a las inferiores, lo que puede provocar una neumonía, además de dar lugar a síntomas gastrointestinales.

EVOLUCIÓN DEL VIRUS DE LA GRIPE

(ECOLOGÍA)

El virus de la gripe es un buen modelo para estudiar y enseñar los mecanismos evolutivos. La «materia prima» de la evolución es la variabilidad genética. Los virus de la gripe evolucionan rápidamente y muestran una gran diversidad genética. A lo largo de sucesivas generaciones, los virus de la gripe diversifican su genoma por dos mecanismos diferentes: la deriva y el cambio antigénicos (por redistribución de segmentos del genoma). Las nuevas variantes pueden dar al virus la capacidad de evadir la acción del sistema inmunitario, obteniendo así una ventaja adaptativa. Por lo tanto, estas nuevas variantes pueden persistir y propagarse en poblaciones de huéspedes susceptibles.

DERIVA ANTIGÉNICA

La deriva antigénica se refiere a las mutaciones puntuales que se producen y acumulan en los genes que codifican las proteínas virales, en particular las proteínas de la superficie de estos virus, las que son reconocidas por los anticuerpos.

Estas mutaciones se producen durante la replicación del material genético del virus. Cada vez que se replica el material genético del virus, por la acción de la ARN-polimerasa dependiente del ARN viral, pueden producirse errores en la síntesis, provocando así mutaciones. Mientras que la ADN-polimerasa, la enzima que sintetiza el ADN, tiene capacidad de revisión (detección de errores durante la síntesis y corrección), la ARN-polimerasa viral dependiente del ARN no la tiene. Por tanto, durante la replicación del material genético del virus de la gripe se producen muchos más errores que, por ejemplo, durante la replicación de nuestro material genético.

Las mutaciones son aleatorias y pueden producirse en cualquier parte del genoma. Las consecuencias de la mutación también pueden variar: puede tener un efecto negativo (si la proteína pierde su función, por ejemplo), neutro (si no afecta a la proteína, como en el caso de las mutaciones sinónimas) o positivo (si confiere

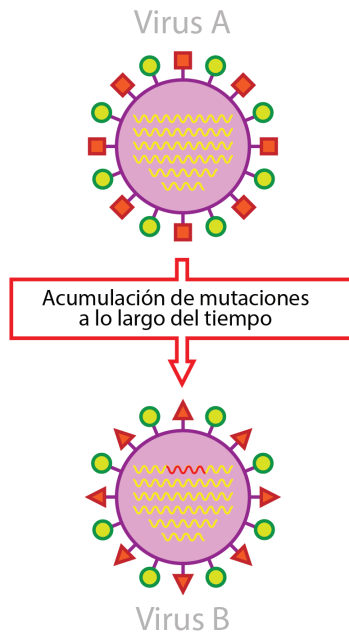
alguna ventaja). Si estas mutaciones se producen en los genes que codifican las proteínas de superficie, pueden permitir que el virus escape a la inmunidad del huésped.

VARIACIÓN ANTIGÉNICA (CAMBIO) Y REDISTRIBUCIÓN DEL GENOMA DEL VIRUS DE LA GRIPE

Un mecanismo molecular que contribuye a la rápida evolución de los virus de la gripe es la reorganización del genoma mediante la redistribución de segmentos. El genoma del virus de la gripe A está dividido en ocho segmentos, cada uno de los cuales suele codificar una o dos proteínas o funciones virales. Si una célula huésped susceptible se expone y se infecta simultáneamente con dos o más variantes diferentes del virus de la gripe, varios segmentos del genoma pueden estar replicándose simultáneamente. Durante este proceso se formarán simultáneamente diferentes nucleocápsides a partir de cepas virales genéticamente distintas. Sin embargo, cuando se liberan nuevos viriones, pueden encapsularse varias combinaciones diferentes de nucleocápsides en cada virión. Cada virión estará formado por las ocho nucleocápsides diferentes que componen el genoma viral completo, aunque cada una puede tener un origen diferente si el genoma se ha reorganizado.

Evolución del virus de la gripe

Deriva antigénica



Cambio antigénico

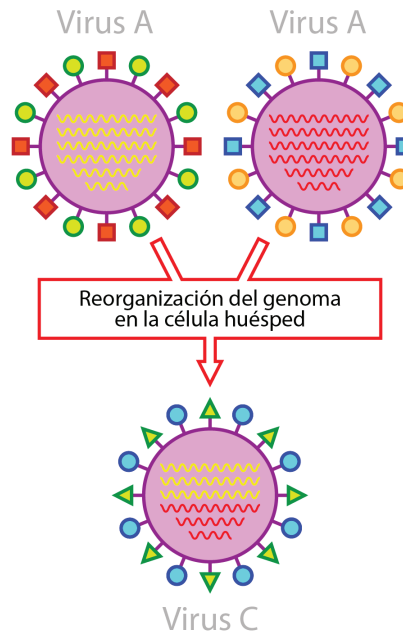


Figura 3: Los dos mecanismos de evolución del genoma del virus de la gripe

Este mecanismo de reordenación del genoma surge como resultado del hecho de que algunos animales pueden infectarse con diferentes cepas del virus de la gripe. Los cerdos, por ejemplo, son susceptibles a las variantes virales humanas y aviarias. Así, cuando las células epiteliales de las vías respiratorias de los cerdos se infectan simultáneamente con diferentes variantes del virus, se pueden formar nuevos viriones que contengan una combinación de material genético procedente de los virus de la gripe aviar, humana y porcina simultáneamente.

Este reordenamiento de los segmentos de ARN genómico entre diferentes variantes del virus de la gripe puede dar lugar a la creación de nuevas combinaciones de proteínas H y N. Si las nuevas proteínas virales son lo suficientemente diferentes de las que estaban circulando entre los seres humanos, y para las que aún no existe protección inmunológica, esta nueva variante podría, en consecuencia, extenderse rápidamente en una población humana susceptible a la nueva forma viral. Además, el reordenamiento también puede dar lugar a una variante más virulenta. Estos reordenamientos de los genomas virales fueron el origen de la gripe española, la gripe asiática, la gripe de Hong Kong y la gripe de 2009.

EPIDEMIOLOGÍA Y LA VACUNA CONTRA LA GRIPE

Los brotes de gripe son característicos de las estaciones de otoño e invierno. En España los «picos» de la temporada gripal suelen producirse en enero o febrero. Los virus son capaces de permanecer viables en condiciones de humedad (debido a la necesidad de que la envoltura viral de base lipídica permanezca intacta para la infección), por lo que las condiciones climáticas invernales, con mayor humedad y menores temperaturas, favorecen la propagación del virus. Además, nuestros comportamientos durante el invierno favorecen el contagio, ya que más personas pasan más tiempo en ambientes cerrados.

Un estudio realizado en los Estados Unidos de América demostró que la duración de las epidemias en las ciudades también parece depender de las características de la propia ciudad. En las grandes ciudades con mayor densidad de población, un factor que facilita la transmisión, las temporadas de gripe suelen ser más largas y menos dependientes de las condiciones meteorológicas, mientras que en las ciudades más pequeñas los brotes son más cortos y dependen más de las condiciones meteorológicas.

Los brotes se vigilan en todo el mundo para identificar las cepas que circulan y sus efectos en la población, lo que permite lanzar

alertas y desarrollar vacunas adecuadas cada año. Este seguimiento se realiza a lo largo de todo el año, ya que la temporada de gripe durante el invierno del hemisferio sur se produce cuando todavía es verano en el hemisferio norte.

LAS VACUNAS

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que ciertos grupos (personal sanitario y personas con mayor riesgo de desarrollar complicaciones graves por la gripe) se vacunen cada año antes de que comience la temporada.

Cada año, las autoridades sanitarias, publican las recomendaciones de vacunación frente a la gripe y aconsejan la vacunación de los grupos considerados más vulnerables. Como el «pico» de la temporada de gripe suele ser en enero o febrero, se aconseja que la vacunación se haga antes. Sin embargo, la vacuna comienza a prepararse mucho antes.

La vacuna contra la gripe, al igual que otras vacunas, es un preparado de sustancias derivadas de un agente infeccioso concreto o químicamente similares a dicho agente⁴. Cuando se administra, la vacuna induce una respuesta inmunitaria específica contra dicho agente infeccioso, como si el individuo estuviera infectado por este

⁴ Dependiendo de la vacuna en cuestión, hay diferencias en los antígenos utilizados y en el modo de producción.

(es «inmunógeno»), pero sin causar la enfermedad, ya que no tiene un agente infeccioso con capacidad de reproducirse y causar la enfermedad. Por lo tanto, esta respuesta inmunitaria protege contra la enfermedad. En caso de que el individuo vacunado se infecte, el sistema inmunitario puede responder rápida y eficazmente.

Hay enfermedades que si se contraen una vez, se está protegido para el resto de la vida. Sin embargo, en el caso de la gripe, contraerla un año no impide contraerla al año siguiente. Esto se debe a que el virus sufre cambios genéticos (mutaciones y, ocasionalmente, reordenamientos) y las cepas circulantes varían de un año a otro. Por este motivo, la vacuna contra la gripe tiene una composición diferente cada año y está diseñada para protegernos en el año en que la recibimos.

Las vacunas administradas siguen las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la temporada de gripe (otoño-invierno) en el hemisferio norte⁵. Cada año, en febrero, la OMS publica información sobre las predicciones de las variantes del virus de la gripe que circularán el siguiente invierno septentrional y los fabricantes comienzan la producción de la vacuna adecuada. Dado que el proceso de fabricación, registro y autorización tarda entre 6 y 7 meses, la vacuna solo estará disponible en septiembre u octubre.

⁵ Las recomendaciones de la OMS para los hemisferios norte y sur se producen por separado y según su propio calendario.

Las vacunas contienen tres o cuatro tipos de virus de la gripe atenuados seleccionados en función de la probabilidad de circular en el invierno siguiente, según estimaciones realizadas por la OMS.

Las recomendaciones de la OMS se basan en las cepas circulantes y en los conocimientos generados por la investigación de las dinámicas poblacionales de los virus de la gripe. Por ejemplo, en 2018/2019, para el hemisferio norte, la vacuna trivalente contenía antígenos de superficie de las siguientes cepas^{6,7}:

- cepa viral A (H1N1) pdm09 análoga a la cepa A/ Michigan/45/2015;
- cepa viral A (H3N2) análoga a la cepa A/Singapur/ INFIMH-16-0019/2016;
- cepa viral B (cepa Victoria) análoga a la cepa B/ Colorado/06/2017.

La vacuna tetravalente incluía, además de lo anterior:

- cepa viral B (cepa Yamagata) análoga a la cepa B/ Phuket/3073/2013

⁶ La nomenclatura de las cepas del virus de la gripe sigue las convenciones internacionales que indican el tipo de antígeno (A, B o C), el huésped de origen si no es humano, el origen geográfico, el número de la cepa y el año de aislamiento. En el caso de los virus A, también indica la descripción de la hemaglutinina y la neuraminidasa (por ejemplo, H1N1)

⁷ Las recomendaciones anuales se pueden encontrar en el sitio web de la OMS (www.who.int). o en el folleto que acompaña a la vacuna de la gripe.

Dependiendo de la vacuna en cuestión, hay diferencias en los métodos de producción. En el caso de la vacuna contra la gripe, existen varios métodos aprobados para su producción, pero el más común es el método del huevo, que consiste en la proliferación de los virus en huevos de gallina fertilizados y su posterior purificación e inactivación. El proceso comienza con la elección de las cepas objetivo que se incluirán en la vacuna. Los huevos de gallina fecundados se inoculan con dos cepas víricas: una cepa objetivo y una cepa adaptada a las células de gallina e inofensiva para los humanos. Los virus se replicarán dentro de los huevos y se producirá un reordenamiento entre los segmentos del genoma viral de las dos cepas. Se seleccionan los virus que contienen los segmentos H y N de la cepa objetivo y el genoma restante (los seis segmentos restantes) de la cepa que se replica eficazmente en las células de pollo. Esta nueva cepa se producirá en masa en huevos de gallina fecundados y posteriormente se seleccionará e inactivará. A continuación, se realizan otros pasos de purificación y pruebas. Este método es fiable pero lento, por lo que no es adecuado en casos de gran demanda o pandemia. En la composición final de la vacuna hay otros componentes, como estabilizadores para garantizar la estabilidad de la solución durante el almacenamiento y adyuvantes, compuestos que potencian la respuesta inmunitaria.

La capacidad de la vacuna para proteger contra la gripe depende de que las cepas incluidas en la vacuna, pronosticadas con meses de antelación, coincidan con las cepas que circulan en la población y de las propias características de la persona vacunada, como su edad y estado de salud general.

Actualmente se están investigando métodos más rápidos de producción de vacunas contra la gripe y también el desarrollo de vacunas «universales» que puedan proporcionar protección contra todas las cepas de la gripe.

EL JUEGO

UN VIRUS EN EVOLUCIÓN

El juego que proponemos a continuación pretende ayudar a comprender la evolución del genoma del virus de la gripe a través de la redistribución de los segmentos del genoma y las mutaciones genéticas.

Este juego pretende explorar los reordenamientos que se producen de forma natural en el genoma del virus de la gripe como resultado de la interacción de diferentes animales infectados y la generación estacional de nuevas variantes.

Cada equipo representa un animal huésped diferente. A lo largo del juego estarás expuesto a diferentes variantes del virus y podrás infectarte. El virus también cambia a lo largo del juego. El juego termina cuando una cepa recién generada es capaz de infectar a un huésped humano.

Esta actividad puede utilizarse en diferentes niveles educativos, desde la enseñanza secundaria y bachillerato hasta la superior, en ámbitos científicos como la evolución, los microorganismos y las infecciones microbianas, el sistema inmunitario y el control de enfermedades, o la salud individual y comunitaria, entre otros. Este juego puede utilizarse para estimular el pensamiento crítico de los alumnos, así como para que se comprometan a utilizar el método científico en la elaboración de hipótesis.

INTRODUCCIÓN

El virus de la gripe es el agente etiológico, o causante, de la gripe. Este virus no sólo infecta a los seres humanos, sino a una gran variedad de vertebrados, como aves, cerdos y caballos.

En la superficie de cada partícula viral se encuentran las glucoproteínas antigénicas hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N). Existe una gran variedad de proteínas H (H1, H2, H3, ...) y N (N1, N2, N3, ...), pero cada virus tiene solo un tipo de H y un tipo de N. Esta combinación se utiliza en su identificación (por ejemplo, H3N2 o H1N1). Además, la combinación de H y N es lo que da a un virus

su especificidad para las células huésped: por ejemplo, la cepa H3N2 suele infectar a los cerdos, pero también a los humanos y la cepa H1N1 suele infectar solo a los humanos.

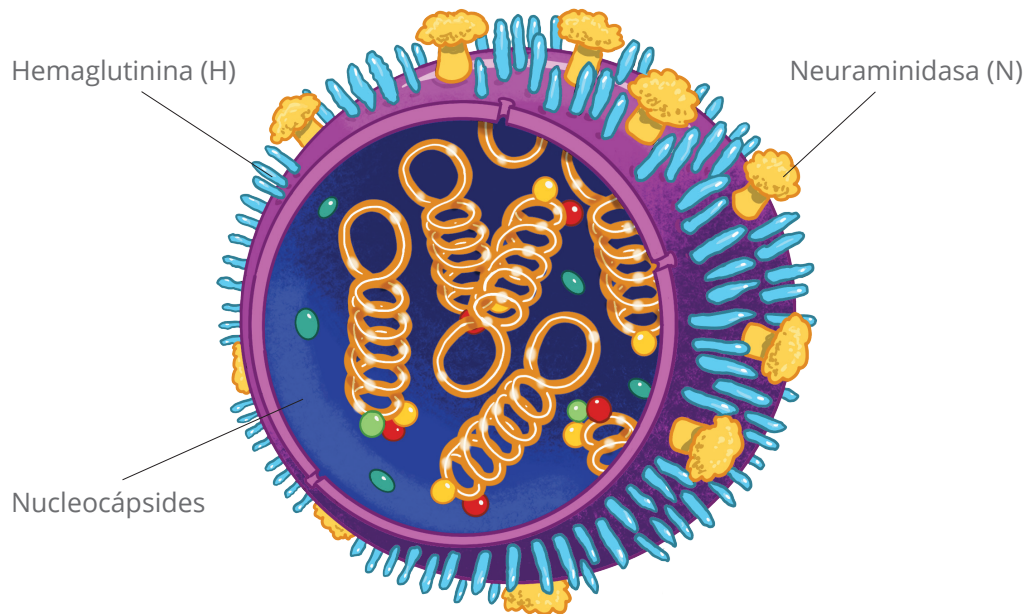


Figura 4: Estructura tridimensional del virus de la gripe.

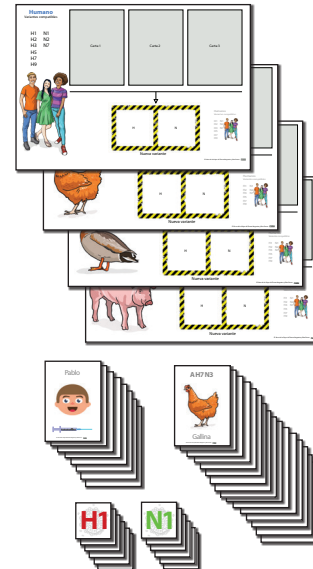
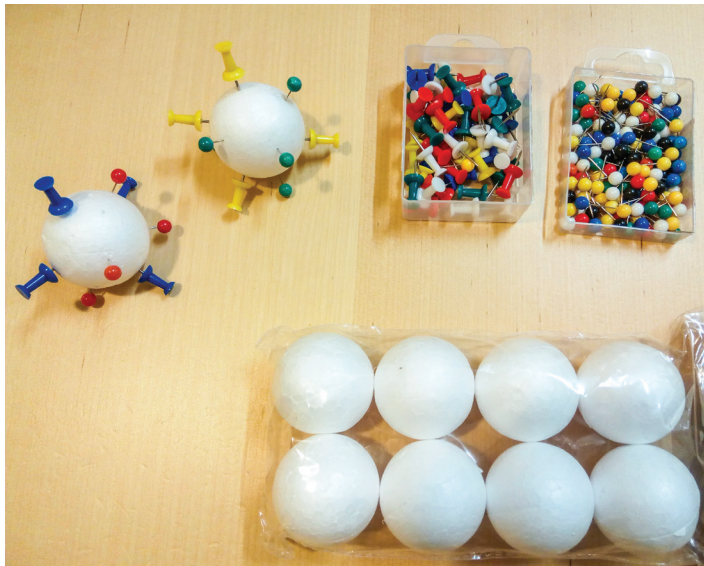
El genoma del virus de la gripe está segmentado y contiene información para sintetizar las proteínas virales, incluidas las H y N. Cuando el virus infecta una célula, se forman nuevos virus que a su vez pueden infectar nuevas células. Sin embargo, si un huésped se infecta con dos variantes diferentes del virus de la gripe al mismo tiempo, los descendientes de estos virus pueden contener una mezcla del genoma de estos dos virus: surge una nueva variante antigénica.

Además, en cada generación viral pueden surgir nuevas mutaciones. Las nuevas variantes pueden tener la capacidad de infectar a nuevos huéspedes.

MATERIAL

- Un tablero de juego que representa a los huéspedes (uno para cada equipo);
- Una bolsa o caja de cartón que represente una célula huésped para cada equipo;
- Cuatro pelotas de poliestireno, ping-pong o similares para cada equipo;
- Alfileres, chinchetas o pegatinas de colores para representar las proteínas superficiales H. Cada color representa un tipo (por ejemplo, azul para H1, rojo para H2, etc.).

- Alfileres, chinchetas o pegatinas de colores (diferentes a los anteriormente usados para las H) para representar las proteínas de la superficie N. Cada color representa un tipo (por ejemplo, azul para N1, rojo para N2, etc.);
- Una baraja de cartas de animales infectados (en cada carta se indica la combinación de los antígenos de hemaglutinina –H– y neuraminidasa –N– del virus que infecta el animal en cuestión);
- Una baraja de cartas en la que cada una representa cada uno de los genes que codifican las diferentes proteínas H y N;
- Opcional: un dado (para simular la aparición de mutaciones).



REGLAS DEL JUEGO

Inicio del Juego:

1. ¿Qué animal anfitrión eres?

Un miembro del equipo saca un tablero de juego que representa un huésped potencial de los virus de la gripe. El tablero incluye una lista de las variantes de las proteínas H y N que permiten al virus infectar a ese huésped.

2. Has estado en contacto con un animal infectado. ¿Vas a enfermar?

Por turnos, cada equipo toma una carta del mazo de animales infectados por el virus. Este paso representa el contacto del huésped con otro animal infectado por un virus de la gripe y, por tanto, se expone a este virus. Nuestro huésped solo se infectará cuando se exponga a un virus con H y N compatibles.

a) El huésped se infecta si se expone a un virus con H y N compatibles.

En este caso, la tarjeta se coloca en el tablero en el rectángulo correspondiente y se hace un pequeño modelo de este virus utilizando las bolas y los alfileres. Dentro de la caja que representa una célula de las vías respiratorias se introducen también cuatro alfileres que representan la H y otras que representan la N (que simbolizan el material genético).

b) El huésped no está infectado si las H y N del virus no son compatibles con las células del huésped.

En este caso, la partida continúa y juega el siguiente equipo.

Cuando le toca volver a jugar, se extrae una nueva carta del montón de cartas de virus y se repite el proceso.

3. ¿Habrá una nueva variante del virus circulando?

Cuando dos virus (alfileres u otros objetos correspondientes a H y N) se han metido en una caja, esta se agita, se saca un conjunto de H y N, sin mirar, y se colocará en el tablero en la zona donde indica «nueva variante» y se hace una maqueta de esta nueva partícula vírica: se produce la reorganización genética.

El huésped está expuesto a este nuevo virus, que puede o no infectarlo.

4. El primer equipo que consiga crear una nueva variante del virus capaz de infectar a los humanos gana.

Variantes opcionales del juego:

1) Versión más rápida del juego: gana el primer equipo que cree una nueva variante del virus capaz de infectar a un huésped diferente del original.

2) Para añadir el efecto de las mutaciones: en cada turno, un jugador de cada equipo debe tirar un dado. Si sale un número impar, significa que el virus ha sufrido una mutación que lo hace más virulento. Para infectar a un nuevo huésped, el virus debe haber mutado al menos una vez.

3) Para añadir el efecto de la vacunación: necesitas saber la composición de la vacuna de este año. Cuando se genera un nuevo virus, se roba una carta del mazo de huéspedes. Algunos de estos individuos han sido vacunados, mientras que otros no. Si el individuo que se vaya a infectar está vacunado y la nueva variante del virus generada durante el juego que es capaz de infectar a los humanos

es una de las cepas contenidas en la vacuna de ese año, el virus no infecta. En ese caso el equipo no ganará. El juego continúa y debe seguir jugando hasta que se cree una cepa que infecte a los humanos vacunados.

4) En cada turno, el jugador imagina una situación en la que podría entrar en contacto con el animal infectado (por ejemplo, al ir a un parque).



BIBLIOGRAFÍA

Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). Transmission of Influenza Viruses from Animals to People. <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/transmission.htm>

Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). Past Pandemics. <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/basics/past-pandemics.html>

Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). Prevent Seasonal Flu. <https://www.cdc.gov/flu/prevent/index.html>

Eurobarometer Special Surveys: Antimicrobial resistance report (2013) <https://europa.eu/eurobarometer/surveys/detail/1101>

Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology (22nd Edition) by George F. Brooks (Editor), Stephen A. Morse (Editor), Janet S. Butel (Editor), Ernest Jawetz. (2001) ISBN0-07-112066-1

Donna M. Tscherne, Adolfo García-Sastre. Virulence determinants of pandemic influenza viruses. *J Clin Invest.* 121(1):6-13 (2011)

Haibo Wu, Xiuming Peng, et al. Genetic and molecular characterization of H9N2 and H5 avian influenza viruses from live poultry markets in Zhejiang Province, eastern China *Scientific Reports* 5:17508 (2015)

Dalziel, B. D. et al. Urbanization and humidity shape the intensity of influenza epidemics in U.S. cities *Science* 362, 75-79 (2018)

Wong & Webby, Traditional and New Influenza Vaccines, *Clin Microbiol Rev.* 26(3): 476-492 (2013).

Zimmer, C. A planet of viruses, 2nd edition, The University of Chicago Press (2015)

