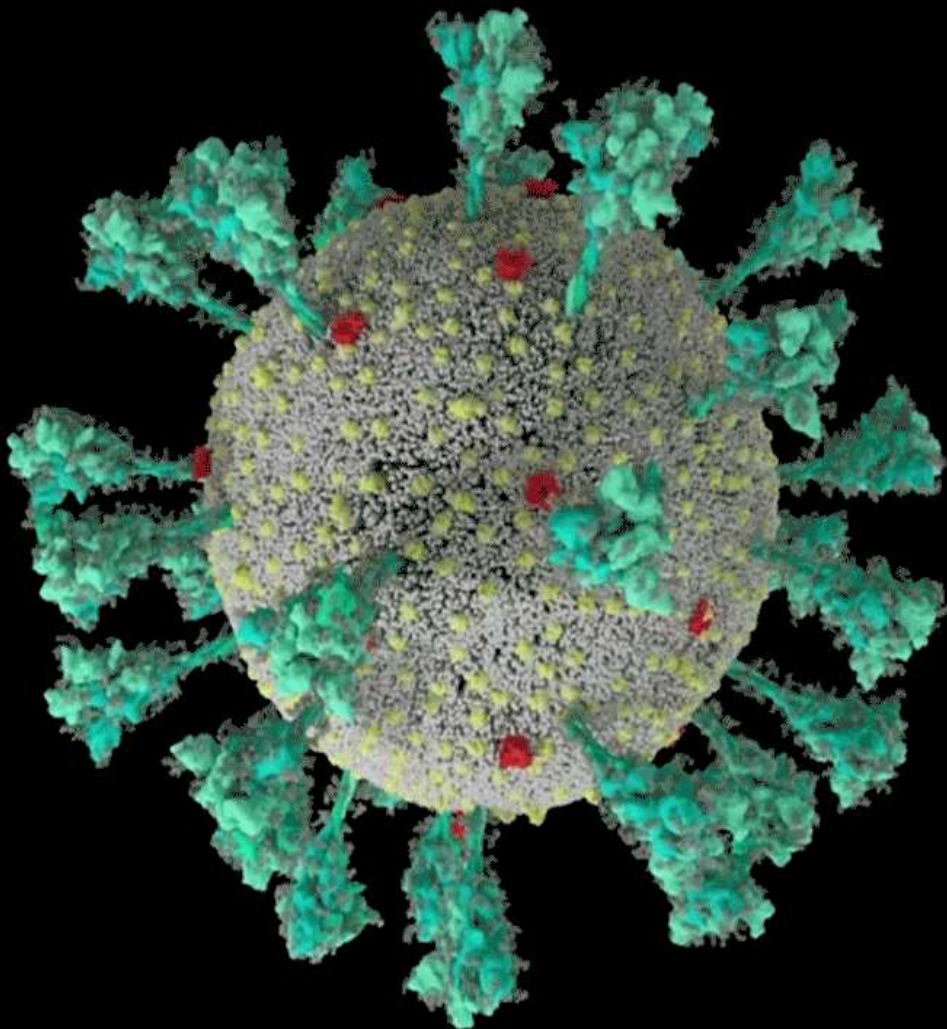




LOS VIRUS

Juan Esteban Rivera García
Juan Guillermo Rivera Berrío

iCartesiLibri

LOS VIRUS

Juan Esteban Rivera García



INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA
**COLEGIO MAYOR
DE ANTIOQUIA**

Juan Guillermo Rivera Berrío
Red Educativa Digital Descartes

Fondo Editorial RED Descartes



Córdoba (España)

2023

Título de la obra:
LOS VIRUS

Autores:
Juan Esteban Rivera García
Juan Guillermo Rivera Berrío

Código JavaScript para el libro: [Joel Espinosa Longi](#), [IMATE](#), UNAM.
Recursos interactivos: [DescartesJS](#)
Fuentes: [Lato](#) y [UbuntuMono](#)
Imagen portada: Modelo animado del SARS-CoV-2, por [Janet Iwasa](#)

Red Educativa Digital Descartes
Córdoba (España)
descartes@proyectodescartes.org
<https://proyectodescartes.org>

Proyecto iCartesiLibri
<https://proyectodescartes.org/iCartesiLibri/index.htm>

ISBN: 978-84-18834-63-9



Esta obra está bajo una licencia Creative Commons 4.0 internacional: Reconocimiento-No Comercial-Compartir Igual.

Tabla de contenido

Prefacio	7
Contenido multimedia	10
1. Los virus	17
1.1 Introducción	19
1.2 ¿Qué son los virus?	20
1.3 Evolución viral	24
1.4 Estructura	26
1.5 Genoma	34
1.6 Proceso de infección viral	37
1.7 Clasificación de los virus	41
1.8 Historia del descubrimiento de los virus	48
2. Familia Adenoviridae	59
2.1 Introducción	61
2.2 Virología	62
2.3 Epidemiología	66
2.4 Mortalidad	68
3. Familia Parvoviridae	71
3.1 Introducción	73
3.2 Virología	74
3.3 Epidemiología	79
4. Familia Herpesviridae	83
4.1 Introducción	85
4.2 Virología	87
4.3 Epidemiología	92

5. Familia Hepadnaviridae	99
5.1 Introducción	101
5.2 Virología	102
5.3 Epidemiología	106
6. Familia Reoviridae	111
6.1 Introducción	113
6.2 Virología	114
6.3 Epidemiología	117
6.4 Mortalidad	120
7. Familia Retroviridae	123
7.1 Introducción	125
7.2 Virología	126
7.3 Epidemiología	131
7.4 Mortalidad	135
8. Familia Orthomyxoviridae	141
8.1 Introducción	143
8.2 Virología	145
8.3 Epidemiología	148
9. Familia Rhabdoviridae	157
9.1 Introducción	159
9.2 Virología	160
9.3 Epidemiología	164
10. Familia Coronaviridae	169
10.1 Introducción	171
10.2 Virología	174

10.3 Epidemiología	179
10.4 Mortalidad	182
11. Familia Poxviridae	185
11.1 Introducción	187
11.2 Virología	188
11.3 Epidemiología	193
12. Familia Togaviridae	197
12.1 Introducción	199
12.2 Virología	201
12.3 Epidemiología	204
13. Familia Filoviridae	209
13.1 Introducción	211
13.2 Virología	215
13.3 Epidemiología	219
14. Familia Papillomaviridae	223
14.1 Introducción	225
14.2 Virología	226
14.3 Epidemiología	230
Bibliografía	234

Prefacio

Previo a un libro sobre los virus, mi hijo y yo diseñamos dos obras relacionadas con la vida y lo orgánico, es decir, con las ciencias biológicas o, si se prefiere, con las ciencias naturales¹. Pero, ¿por qué escribir sobre los virus? La respuesta más obvia, se encontraría en los años de pandemia que hemos vivido juntos, pero hay un trasfondo que va más allá de la familia *Coronaviridae*².

Por parte de mi hijo, ha existido un gran afán por acercarse al conocimiento sobre los virus. Le he preguntado si ello obedece a sus hospitalizaciones³, obteniendo una respuesta negativa, me ha dicho que se debe a algunos documentales que ha visto al respecto y lo han motivado a saber más sobre el tema; actualmente, cursa el cuarto semestre de la carrera universitaria "Bacteriología". Aún sigo creyendo que sus contactos directos con los virus, de una u otra forma, han influido en su inusitado interés por ellos.

De parte mía, llevo un poco más de 15 años investigando sobre algunos virus [\[1\]](#), [\[2\]](#), tales como el virus de la Influenza A subtipo H1N1 de la familia *Orthomyxoviridae*, que en 1918 surge con la gripe española y en 2009 con la gripe porcina, o el Subtipo H5N1 del virus de la influenza aviar tipo A [\[3\]](#), de la misma familia.

Nuestro propósito no es presentar un tratado científico sobre los virus, pues para ello existe suficiente información, plasmada en artículos o en páginas web como la del Comité Internacional de Taxonomía de Virus ([ICTV](#), por su siglas en inglés).

¹ Los libros diseñados fueron: [Arácnidos: Arañas](#) y [Mariposas y polillas: lepidópteros](#).

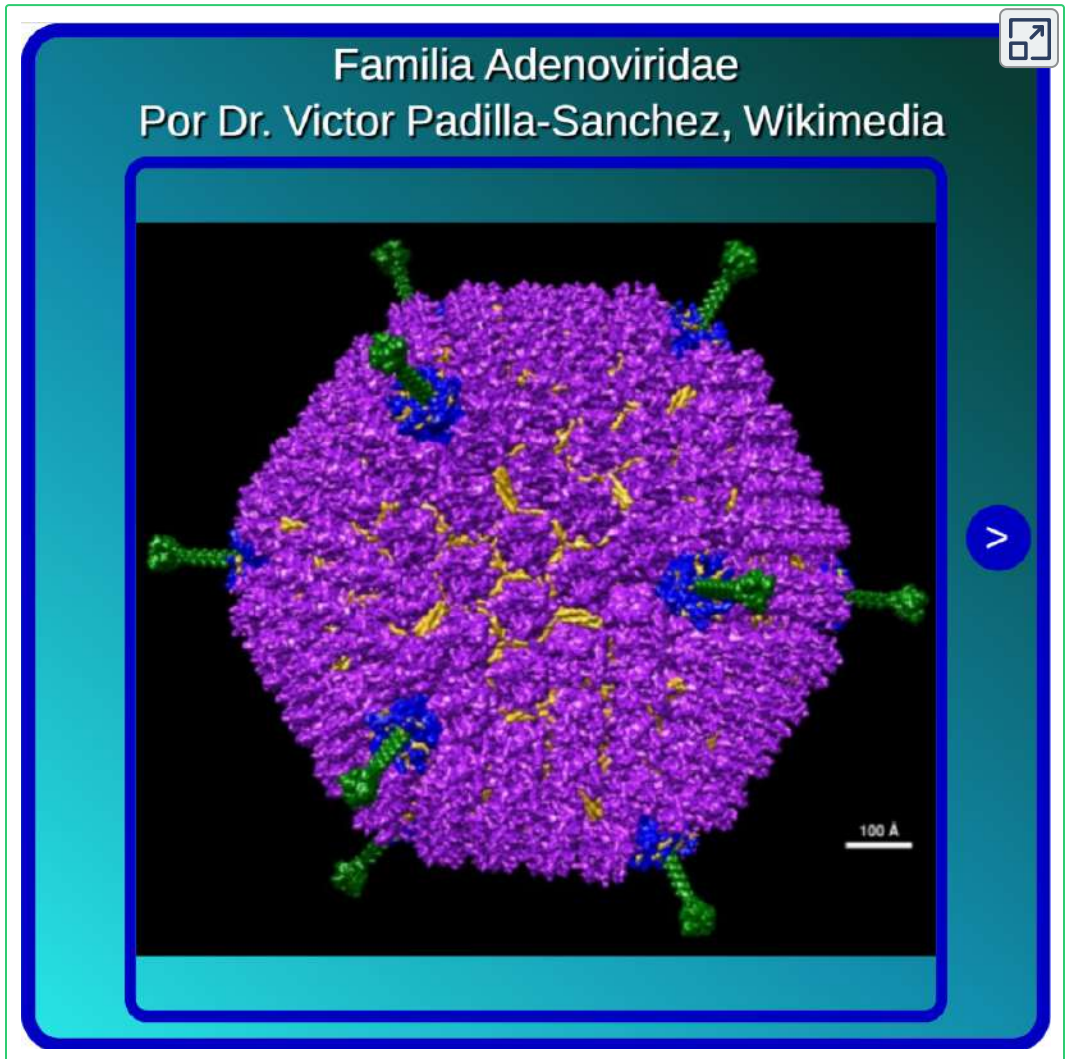
² Sobre el coronavirus y la fatal enfermedad de la COVID-19, publiqué un libro llamado [Mi pandemia](#), más como un relato de las experiencias vividas.

³ Una de sus primeras hospitalizaciones, lo tuvo al borde de la muerte. En esa ocasión, el virus responsable fue el *rotavirus*, de la familia *rotaviridae*.

Nuestro propósito, es presentar un texto que acerque el lector al conocimiento básico sobre los virus más conocidos, combinando el conocimiento científico con el conocimiento popular; por ejemplo, es de amplia divulgación la expresión "Vacunas de ARN mensajero (ARNm) contra la COVID-19", ¿pero qué es el ARN mensajero? Respuestas a este tipo de preguntas, se darán en este texto.

Familia	Virus	Enfermedad
Adenoviridae	Adenovirus	Infecciones respiratorias agudas
Parvoviridae	Parvovirus	Parvovirus humano B19
Herpesviridae	Virus del herpes simple, varicela zoster, Epstein Barr	Herpes, varicela, herpes zoster, mononucleosis infecciosa
Hepadnaviridae	Virus de la hepatitis B	Hepatitis B
Reoviridae	Rotavirus	Gastroenteritis
Retroviridae	VIH, HTLV-I	VIH/SIDA, leucemia
Orthomyxoviridae	Virus de la influenza	Influenza (gripe)
Rhabdoviridae	Virus de la rabia	Rabia
Coronaviridae	Coronavirus	Resfrío común, síndrome respiratorio agudo severo (SARS), COVID-19
Poxviridae	Poxvirus	Viruela humana, viruela del mono
Togaviridae	Rubivirus, Chikungunya	Rubéola
Filoviridae	Filovirus	Ébola
Papillomaviridae	Virus del papiloma humano	Cáncer

De las más de 230 familias de virus⁴, definidas a la fecha, hemos seleccionado las que aparecen en la tabla anterior, la cual incluye una o más especies de virus y el tipo de enfermedad que provocan. Así las cosas, el libro tendrá 13 capítulos dedicados a esta familias y uno introductorio sobre qué son lo virus y su trayectoria histórica.



Interactivo 1. Familias de virus.

⁴ A noviembre de 2022, el ICTV tenía registradas 233 familias (véase [Historical Taxonomy](#)).

Contenido multimedia

Para ilustrar mejor la información suministrada en este libro, hemos incluido, entre otros elementos multimedia, los siguientes:



Texto. Además de la gran cantidad de artículos científicos y de divulgación, publicados en la web, los textos de este libro se soportan en información encontrada en sitios como [Smithsonian Institution](#), el libro "La frontera de la vida: los virus" de [Armando Aranda](#), la *International Committee on Taxonomy of Viruses* ([ICTV](#)), [ViralZone](#), [Wikipedia](#), [HandWiki](#) y, obviamente, inteligencias artificiales como [ChatGPT](#) o [ChatSonic](#).



Imágenes. En la web, es posible acceder a suficiente información, lo que ha facilitado el diseño de este libro. Para el caso de imágenes, desde un sencillo icono, como el que adorna esta lista (bajado de [Freepik - Flaticon](#)), hasta imágenes obtenidas por microscopía electrónica o simuladas por computador, son posibles de encontrar en sitios como: [All the Virology on the WWW](#), [ICTV](#), [Pexels](#), [Pixabay](#), [Biochemistry Department - UW Madison](#), [Wikipedia](#) o [HandWiki](#).



Videos. Fue posible acceder a videos publicados con licencia creative commons, como los de la [Sociedad Mexicana de Virología](#) o los del canal [AprendoEnCasaRMurcia](#) de YouTube.



Objetos interactivos. La mayoría de los objetos interactivos, fueron diseñados con el editor DescartesJS, como el presentador de la página anterior; sin embargo, hemos recurrido al uso de dos herramientas de código abierto, para generar imágenes o presentar estructuras interactivas, tales como se describen a continuación.

Mol* ([molstar](https://molstar.org))

Es un moderno conjunto de herramientas de código abierto basado en la web para la visualización y el análisis de datos moleculares a gran escala [6]. Esta aplicación, la usamos para obtener imágenes, como la siguiente:

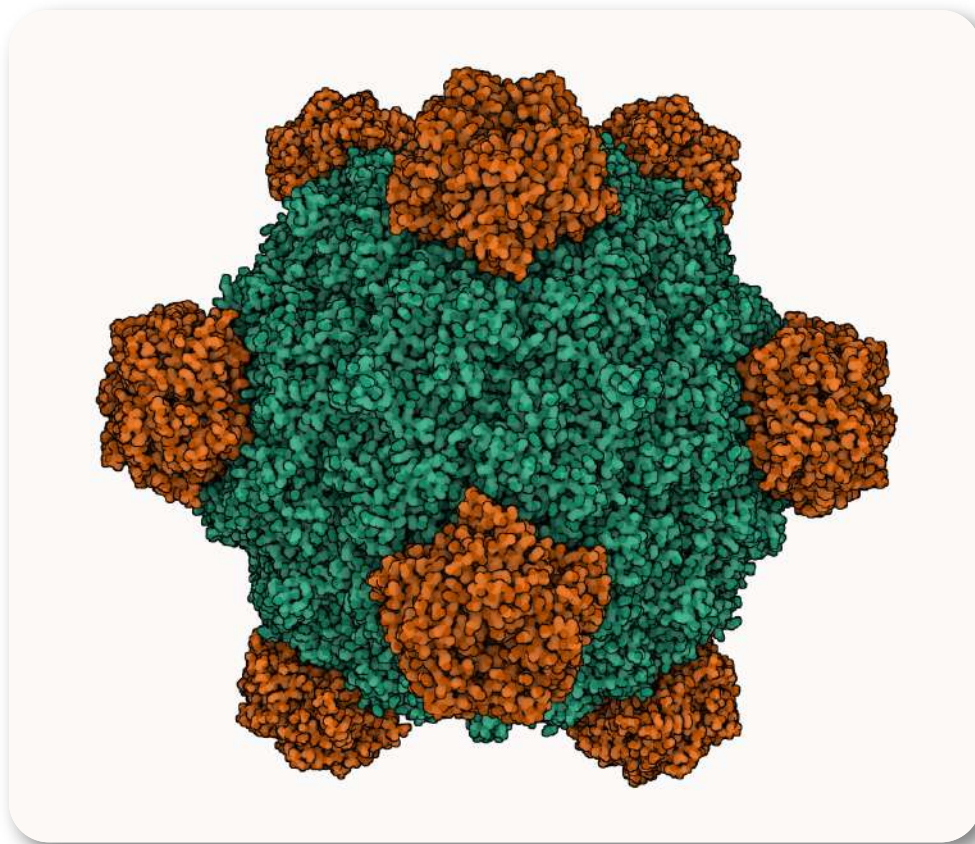


Figura 1. Proteína J de unión al ADN phiX174 en dos entornos de cápside diferentes

¡Si estás conectado a Internet, haz clic sobre la imagen para interactuar con la proteína!

iCn3D Structure Viewer

Aplicación disponible en <https://github.com/ncbi/icn3d>⁵. No solo es un visor 3D basado en la web, sino también una herramienta de análisis de estructuras de forma interactiva. iCn3D sincroniza la visualización de la estructura 3D, la interacción 2D y las secuencias y anotaciones 1D. La visualización personalizada de los usuarios se puede guardar en una URL o en una imagen PNG.

Una forma sencilla de interactuar, es abrir el enlace <https://structure.ncbi.nlm.nih.gov/icn3d> e introducir el ID de PDB; por ejemplo, el ID de la proteína de la página anterior es 1RB8, que al introducirlo y cargar en el enlace anterior, obtendríamos:

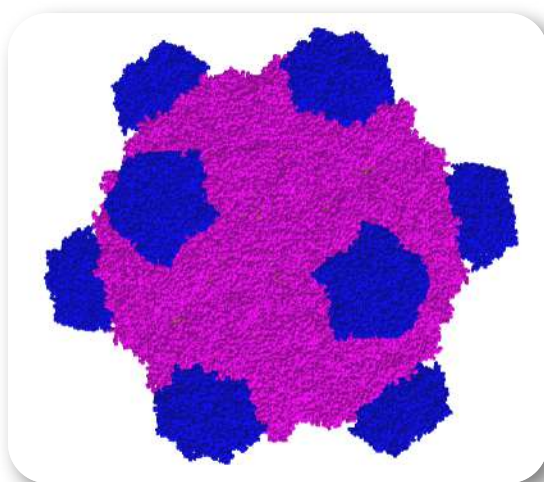


Figura 2. Proteína PDB 1RB8, imagen obtenida con iCn3D

⁵ Este software/base de datos es una "obra del gobierno de los Estados Unidos" según los términos de la Ley de derechos de autor de los Estados Unidos. Fue escrito como parte de los deberes oficiales del autor como empleado del gobierno de los Estados Unidos y, por lo tanto, no puede tener derechos de autor. Este software/base de datos está disponible gratuitamente para el público para su uso. La Biblioteca Nacional de Medicina y el Gobierno de los EE. UU. no han impuesto ninguna restricción a su uso o reproducción.

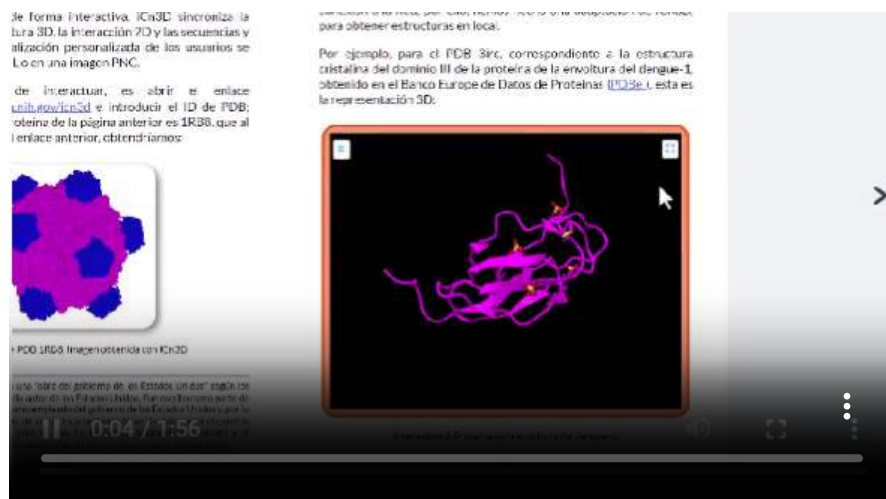
Como habrás notado, los objetos interactivos que se enlazan con las dos imágenes anteriores, requieren estar conectados a Internet. Pero, la filosofía de los contenidos digitales de la Red Educativa Digital Descartes es proporcionar contenidos que se puedan abrir sin conexión a la Red; por ello, hemos hecho una adaptación de iCn3D, para obtener estructuras en local.

Por ejemplo, para el PDB 3irc, correspondiente a la estructura cristalina del dominio III de la proteína de la envoltura del dengue-1, obtenido en el Banco Europe de Datos de Proteínas ([PDBe](http://www.ebi.ac.uk/pdb)), esta es la representación 3D:



Interactivo 2. Proteína de la envoltura del dengue-1.

Es posible interactuar con la estructura en la misma página, aunque es mejor ampliarla, haciendo clic en el botón que se muestra en la esquina superior derecha. Hemos ocultado el botón zoom DescartesJS, pero lo puedes usar para interactuar con el menú del objeto interactivo ¿cómo?... Observa el video:



Video 1. Interacción con iCn3D

iCn3D y DescartesJS

Nuevamente, DescartesJS nos da la mano para poder diseñar los objetos interactivos iCn3D en local, ya lo habíamos hecho con la aplicación ChemDoodle, procedimiento descrito en el artículo *ChemDoodle y DescartesJS*, publicado en el primer número de la Revista Red Digital Descartes [7] (haz clic en la imagen de la derecha, e interactúa con la molécula). En el siguiente video, puedes observar el procedimiento para diseñar estructuras 3D en local.

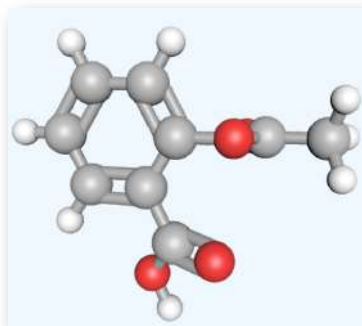
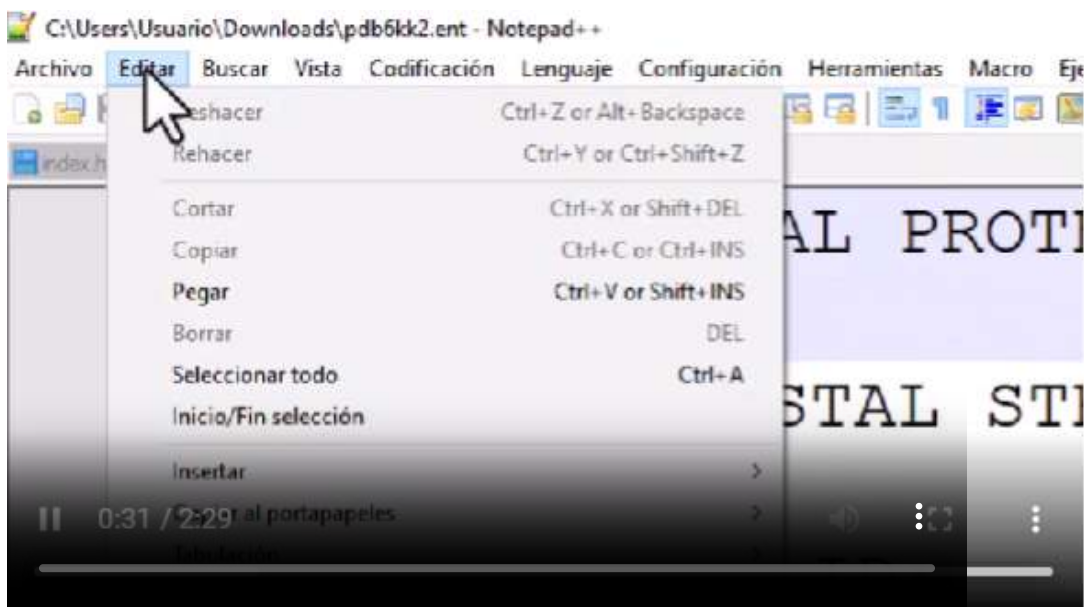
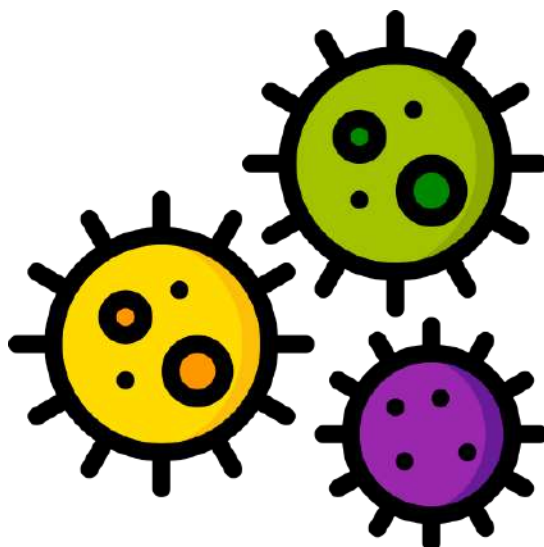


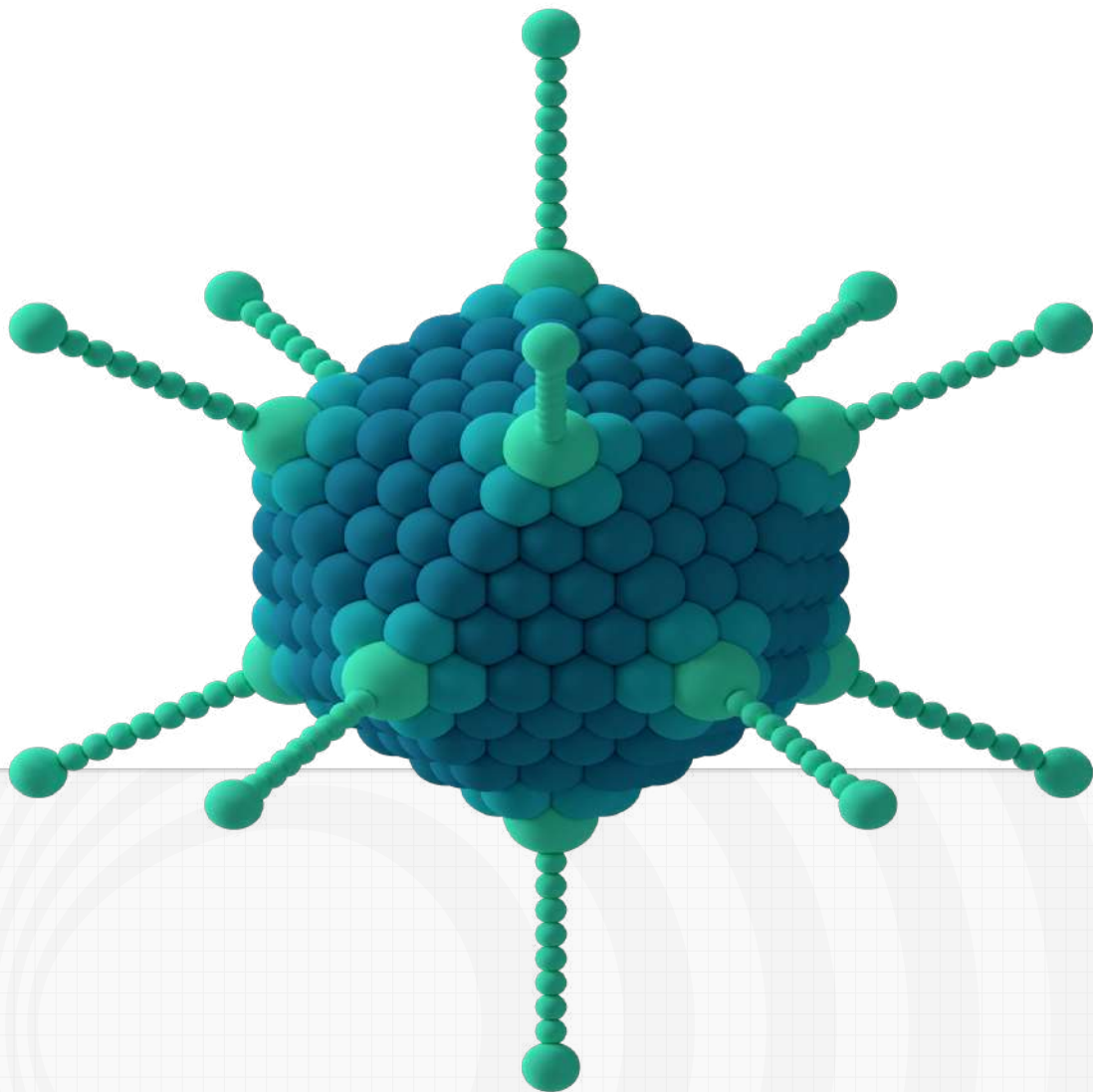
Figura 3. Molécula de la Aspirina, diseñada con ChemDoodle.



Video 2. Procedimiento para diseñar estructuras de proteínas con iCn3D y DescartesJS en local

La aplicación se suministra con este libro, para que puedas realizar el procedimiento descrito en el video.





Capítulo 1

Los virus

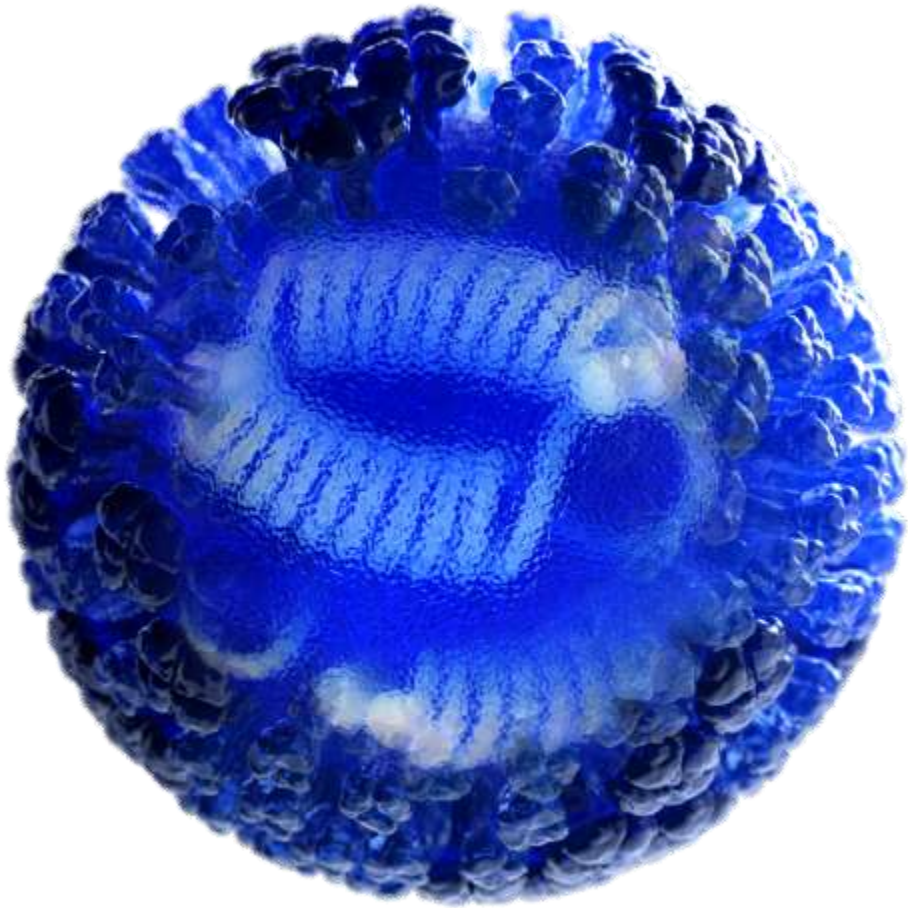


Imagen carátula del capítulo: Esquema 3D de adenovirus ([Thomas Splettstoesser](#), CC BY-SA 4.0).

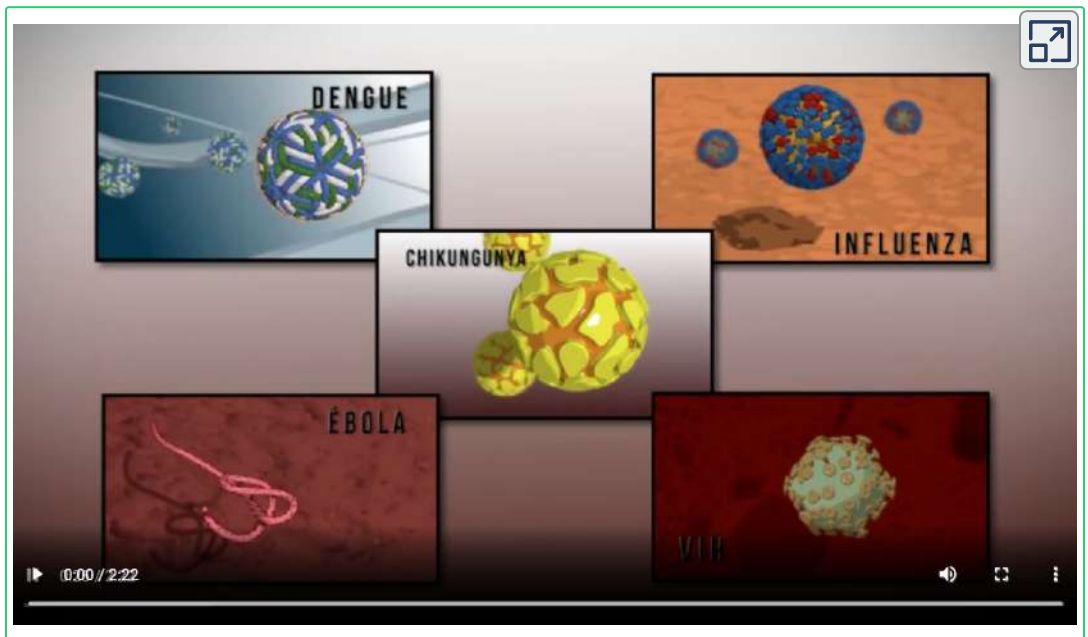
Imagen de esta página: Representación 3D generada por computadora de un virus de influenza (gripe) ([Dan Higgins](#), Dominio público).

Los virus

1.1 Introducción

Los virus son entidades físicas que infectan organismos vivos (plantas, animales y microbios), los cuales pueden causar enfermedades; además, "pueden inocularse o purificarse, y sus genomas pueden clonarse y secuenciarse en el laboratorio" [4].

Observa el siguiente video de la Sociedad Mexicana de Virología:



Video 1.1. ¿Qué son los virus? ([Sociedad Mexicana de Virología](#) , Licencia Atribución de Creative Commons).

El texto del libro, en gran parte, es tomado de [Wikipedia](#) o [HandWiki](#), bajo la [Licencia Creative Commons Atribución Compartir Igual 3.0](#), con algunos aportes externos (como ChatGPT y ChatSonic), artículos científicos y la incorporación de objetos interactivos, videos e imágenes.

1.2 ¿Qué son los virus?

En el video anterior, vimos un primer acercamiento a lo que son los virus, el cual ampliamos a continuación:

En biología, un virus es un agente infeccioso microscópico acelular que solo puede replicarse dentro de las células de otros organismos. Los virus están constituidos por genes que contienen ácidos nucleicos que forman moléculas largas de ADN o ARN, rodeadas de proteínas. Al infectar una célula, estos genes "obligan" a la célula anfitriona a sintetizar los ácidos nucleicos y proteínas del virus para formar nuevos virus [5].

El estudio de los virus es una rama de la microbiología que recibe el nombre de virología.

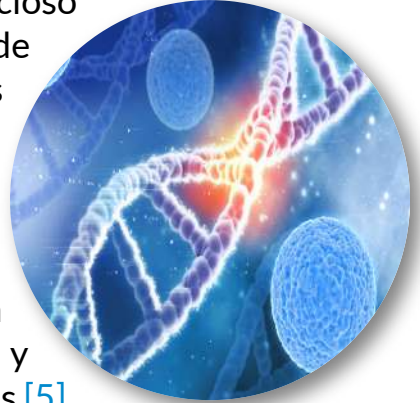


Figura 1.1. Pandoravirus ([Vicente Racaniello](#), CC BY-SA 4.0).

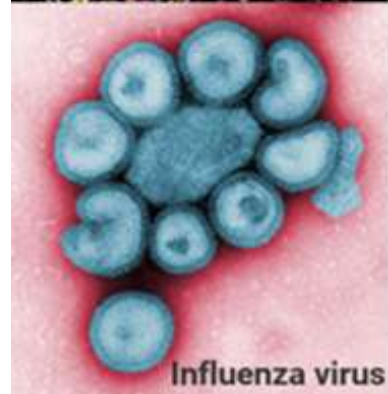
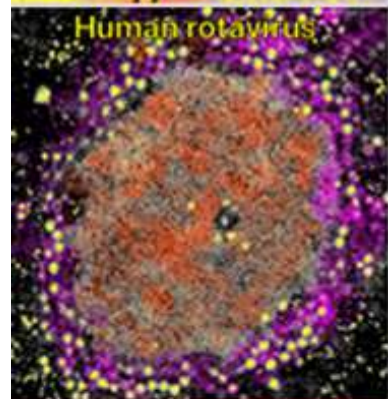
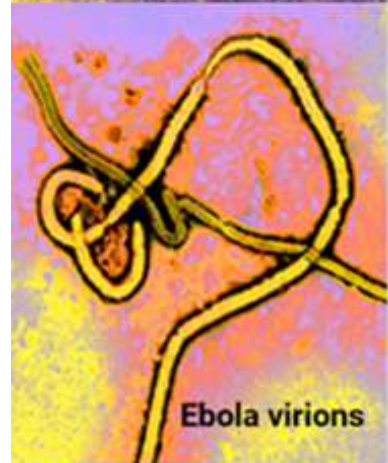
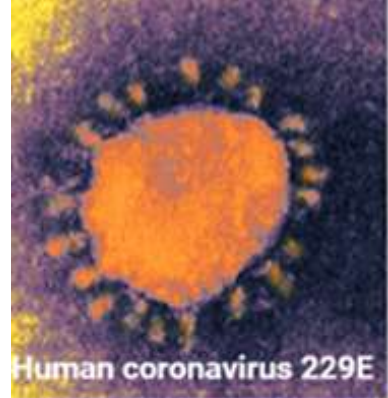
Los virus infectan a todo tipo de organismos, desde animales, hongos, plantas, protistas hasta bacterias y arqueas. También infectan a otros virus; estas especies reciben el nombre de **virófagos**. A los virus que dependen de otros virus para cumplir sus requisitos se les denomina **virus satélite**, una categoría que también incluye a los virófagos. Los virus son en su gran mayoría demasiado pequeños para poder ser

observados con la ayuda de un microscopio óptico, por lo que se dice que son submicroscópicos. Sin embargo, existen excepciones entre

los virus **nucleocitoplasmáticos** de ADN de gran tamaño o girus, tales como *Pandoravirus* o *Pithovirus*, que sí se pueden apreciar mediante microscopía óptica.

Los virus se hallan en casi todos los ecosistemas de la Tierra; son la entidad biológica más abundante. También son los más diminutos, la mayoría unas cien veces más pequeños que las bacterias: miden del orden de unos 10 nanómetros, es decir, 0,00001 mm. Esto significa que habría que poner aproximadamente cien mil virus en fila para cubrir 1 mm.

Los virus se diseminan de muchas maneras diferentes y cada tipo de virus tiene una forma de transmitirse. Llamamos vectores de transmisión a los organismos vivos que los transportan de una persona a otra, o de un animal a una persona (o viceversa). Los virus que afectan a animales suelen propagarse por medio de insectos hematófagos (los que chupan la sangre). Existen otros que no precisan de vectores: el virus de la gripe (*ortomixovirus*) y el del resfriado común (*rinovirus* y *coronavirus*) se propagan por el aire a través de los estornudos y la tos; los *norovirus* son transmitidos por vía fecal-oral, o por contacto con manos, alimentos y agua contaminados. Los *rotavirus* se dispersan a menudo por contacto directo con niños infectados. El VIH es uno de los muchos virus





que se transmiten por contacto sexual o por exposición a sangre infectada.

No todos los virus provocan enfermedades; muchos se reproducen sin causar ningún daño al organismo infectado. Algunos, como el VIH, pueden producir infecciones permanentes o crónicas cuando el virus continúa multiplicándose en el cuerpo, evadiendo los mecanismos de defensa del huésped. En los animales, en cambio, es frecuente que las infecciones víricas den lugar a una respuesta inmunitaria que confiere una inmunidad permanente a la infección. Eso es lo que se pretende lograr con las vacunas. Con ellas se puede llegar a erradicar una enfermedad, como ha ocurrido con la viruela. Los antibióticos no tienen efecto sobre los virus, pero se han desarrollado medicamentos antivirales para tratar algunas infecciones.

Foto banner: Estatua de Freddy Mercury ([Peakpx](#)).

Sesión con ChatGPT

¿Cómo definirías los virus?



Un virus es un agente infeccioso que se compone de una molécula de material genético (ADN o ARN) encapsulado dentro de una cápsula proteica llamada cápside. Los virus no tienen capacidad para reproducirse por sí mismos, sino que deben infectar a una célula hospedadora para utilizar sus mecanismos metabólicos para replicarse. Los virus pueden causar una amplia variedad de enfermedades, desde resfriados comunes hasta enfermedades graves como el VIH y el ébola.

¿Los virus son entidades vivas?



La definición de "entidad viva" es objeto de debate en la comunidad científica, pero la mayoría de los biólogos y científicos consideran a los virus como entidades que no son vivas. Esto se debe a que los virus no tienen capacidad para reproducirse por sí mismos, no tienen metabolismo propio y no pueden responder a estímulos ambientales. Sin embargo, algunos científicos argumentan que los virus tienen algunas características de las entidades vivas, como la capacidad de evolucionar y adaptarse a su entorno. En general, se considera que los virus son una forma intermedia entre los organismos vivos y los no vivos.

Aceptamos la definición dada por ChatGPT, sólo falta agregar que la palabra proviene del latín virus, que hace referencia al veneno, o alguna sustancia nociva, y fue usada por primera vez en inglés el año de 1392. Virulento, del latín *virulentus* (venenoso), data de 1400. La expresión «agente que causa enfermedades infecciosas» se usó por primera vez el año 1728, antes del descubrimiento de los virus por Dimitri Ivanovski en 1892. El adjetivo "viral" data de 1948. El plural, en español, es «virus». El término «**virión**» también se utiliza para referirse a una única partícula vírica infecciosa. En general se puede definir como virus a todos aquellos ácidos nucleicos móviles capaces de formar viriones en contraposición a los viroides o plásmidos que no tienen la capacidad de formar estas estructuras complejas.

1.3 Evolución viral

En particular, los análisis estructurales de proteínas de la cápside han revelado que al menos dos tipos de viriones se habrían originado de manera independiente antes que **LUCA** (el Último antepasado común universal de la vida celular). Aunque recientemente se han propuesto varias hipótesis para explicar el origen de los virus, sigue sin explicarse completamente la aparición de viriones como mecanismo específico para la difusión de genes. El autoensamblaje de los virus dentro de las células igualmente tiene implicaciones para el estudio del origen de la vida,

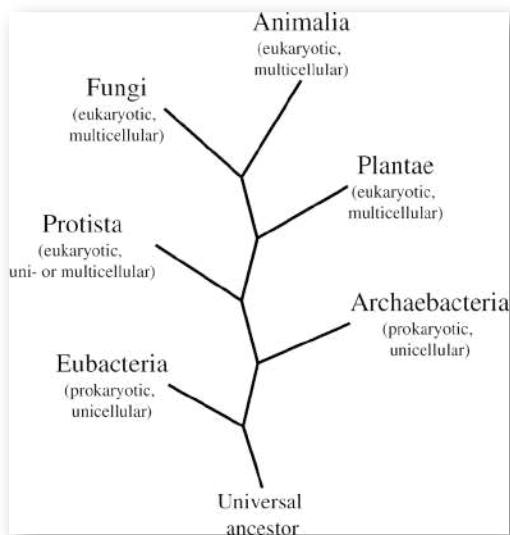


Figura 1.2. Un cladograma que enlaza todos los grupos importantes de organismos vivos al ancestro universal ([Mauricio Lucionio](#), CC BY-SA 3.0).

pues refuerza las hipótesis de que la vida podría haber comenzado en forma de moléculas orgánicas autoensamblantes. Se pueden hallar virus dondequiera que haya organismos vivos, y probablemente existan desde la aparición de las primeras células. Pero, puesto que no fosilizan, no tenemos certeza de ello, de ahí que se puedan considerar especulaciones lo que se hace en disciplinas como la paleovirología. A este fin se utilizan diferentes técnicas y ensayos de biología molecular, que dependen de la disponibilidad de ADN o ARN vírico antiguo, pero desgraciadamente la mayoría que se han preservado y almacenado en laboratorios tienen menos de 90 años.

No obstante, existen los elementos virales endógenos que son secuencias virales integradas al genoma de las células que pueden interpretarse como "fósiles virales". Los virus retrotranscritos y la mayoría de los virus de ADN tienen una enzima llamada **integrasa** que les permite integrar sus ácidos nucleicos en el genoma de las células huéspedes y que posteriormente estos se conviertan en transposones. Ejemplos son los retrovirus endógenos que se derivaron de infecciones virales que atacaron a los primeros mamíferos con antigüedades de más de 180 millones de años y están asociados a la formación de la placenta en los placentarios. Otro ejemplo son los **provirus** que son secuencias virales que pueden encontrarse en cualquier organismo celular. Estudios de elementos virales endógenos en insectos sugieren que los virus ya infectaban a los insectos hace más de 300 millones de años.

Existen tres hipótesis clásicas sobre el origen de los virus: 1) Hipótesis de la reducción (también conocida como «hipótesis de la degeneración» o «hipótesis del reduccionismo»), 2) Hipótesis del escape (también llamada «hipótesis del nomadismo», «hipótesis del vagabundeo» o «hipótesis del origen molecular-celular»), y 3) Hipótesis del virus primero pero, para no extendernos, véase [Wikipedia](#), pues ChatGPT nos dice que:



Los virus se originaron hace mucho tiempo, pero su origen exacto es desconocido. Se cree que los virus evolucionaron a partir de moléculas simples, como los ácidos nucleicos, y que se adaptaron para infectar a las células vivas y reproducirse en ellas. También se ha sugerido que los virus pueden haberse originado a partir de fragmentos de material genético que se separaron de organismos más complejos y adquirieron la capacidad de infectar células. Sin embargo, no hay una teoría aceptada universalmente sobre el origen de los virus.

1.4 Estructura

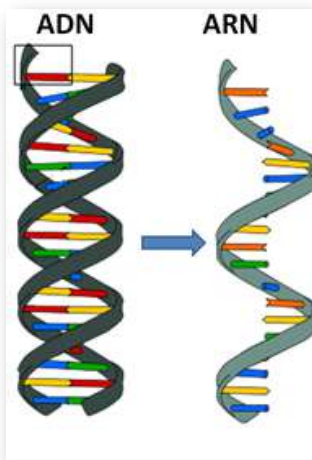


Figura 1.3. Ácidos nucleicos
([Joseluissc3](#), CC BY-SA 4.0).

El ácido nucleico en los virus contiene la información específica y el potencial para modificar operaciones en la célula infectada, son macromoléculas constituidas por cadenas de **nucleótidos**, los cuales a su vez están constituidos por una base nitrogenada asociada a un azúcar del grupo de las pentosas y a uno o más grupos de fosfatos. Existen cuatro posibles tipos de ácido nucleico viral: ADN de cadena sencilla, ADN de cadena doble, ARN

de cadena sencilla y ARN de cadena doble. Virus que contienen cualquiera de estos tipos de ácido nucleico pueden ser encontrados tanto entre los fagos como entre los virus que infectan a plantas o animales.

Los virus presentan una amplia diversidad de morfologías, es decir, de formas y tamaños. Son unas 100 veces más pequeños que las bacterias. La mayoría de los virus estudiados tienen un diámetro de entre 10 y 300 nanómetros. Algunos *Filovirus* tienen un tamaño total de hasta 1400 nm, sin embargo, solo miden unos 80 nm de diámetro. La mayoría de virus no pueden ser observados con un microscopio óptico, de manera que se utilizan microscopios electrónicos de barrido y de transmisión para visualizar partículas víricas. Una partícula vírica completa, conocida como virión, consiste en un ácido nucleico rodeado por una capa de protección proteica llamada **cápside**, que está compuesta de subunidades proteicas idénticas llamadas **capsómeros**. Algunos virus tienen un «envoltorio lipídico» derivado de la membrana celular del huésped (virus con envoltorio), mientras que otros carecen de ella (virus desnudos). Las proteínas asociadas con los ácidos nucleicos son conocidas como **nucleoproteínas**, y la asociación de proteínas de la cápside vírica con ácidos nucleicos víricos recibe el nombre de **nucleocápside**. En general, hay cuatro tipos principales de morfología vírica:

1.4.1 Virus helicoidales

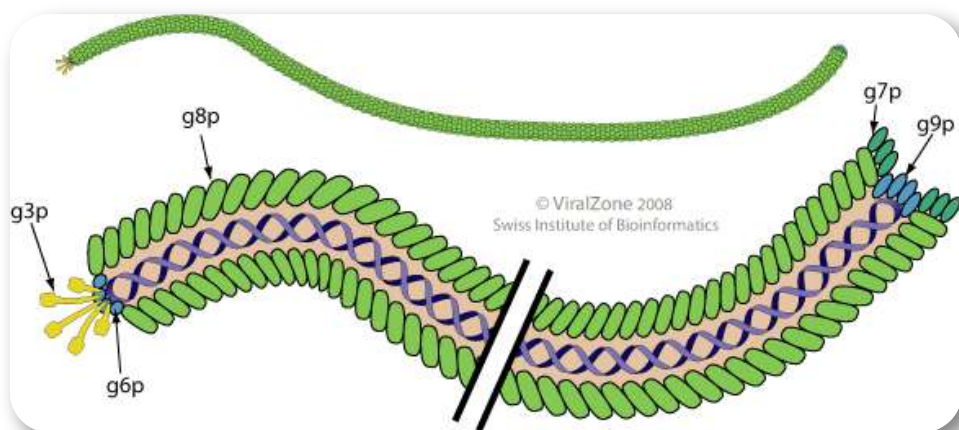
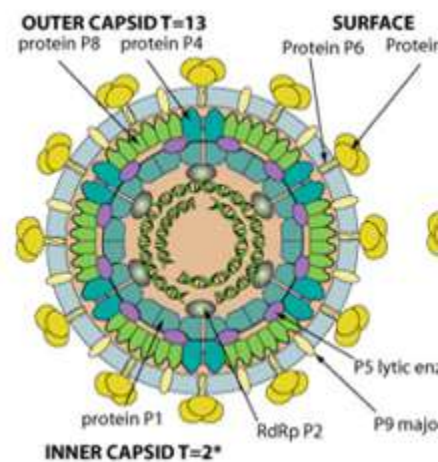
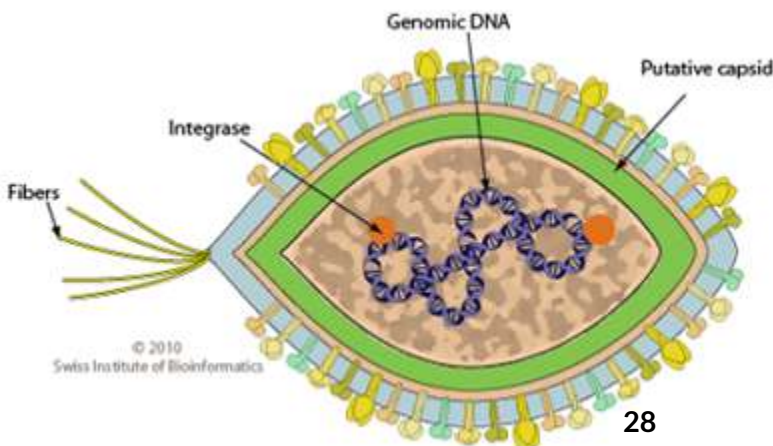


Figura 1.4. Cápside de la familia *Inoviridae* que infecta bacterias y arqueas ([ViralZone](#), CC BY-SA 4.0).

Aranda los llama virus filamentosos [8], en los que las cápsides se componen de un único tipo de capsómero apilado alrededor de un eje central para formar una estructura helicoidal que puede tener una cavidad central o un tubo hueco. Esta formación produce viriones en forma de barra o de hilo, que pueden ser cortos y muy rígidos o largos y muy flexibles (ver Figura 1.4). En general, la longitud de una cápside helicoidal está en relación con la longitud del ácido nucleico que contiene, y el diámetro depende del tamaño y la distribución de los capsómeros. El conocido **virus del mosaico del tabaco** es un ejemplo de virus helicoidal



Interactivo 1.1. Virus del mosaico del tabaco.

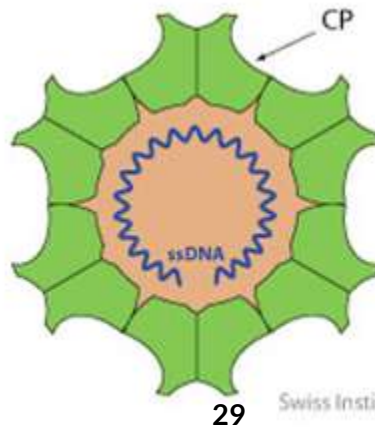
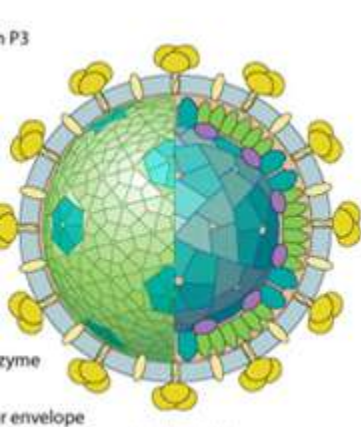


1.4.2 Virus icosaédricos

La mayoría de virus que infectan los animales son icosaédricos o casi-esféricos con simetría icosaédrica. Un icosaedro regular es la mejor manera de formar una carcasa cerrada a partir de subunidades idénticas. El número mínimo requerido de capsómeros idénticos es doce, cada uno compuesto de cinco subunidades idénticas. Muchos virus, como los rotavirus, tienen más de doce capsómeros y parecen esféricos, manteniendo esta simetría. Los ápices de los capsómeros están rodeados por otros cinco capsómeros y reciben el nombre de **pentones**. Las caras triangulares de estos también se componen de otros seis capsómeros y reciben el nombre de **hexones**.



Los virus icosaédricos son un tipo de virus que tienen una estructura icosaédrica, es decir, una estructura geométrica con 20 caras triangulares y 12 vértices. Esta estructura es común en muchos virus, incluyendo el virus de la polio, el virus de la rabia y algunos virus de ARN de cadena simple, como el virus del SARS-CoV-2, responsable de la enfermedad COVID-19.



Veamos qué nos dice ChatSonic:



Writesonic

Los virus icosaédricos son aquellos cuyo material genético se encuentra rodeado por una cápside icosaédrica. Esta estructura está formada por 20 triángulos equiláteros iguales en tamaño. Un buen ejemplo de un virus icosaédrico es el adenovirus humano, el cual contiene los usuales 12 pentones más doscientos cuarenta hexones. La forma icosaédrica es la más eficiente para crear una estructura resistente a partir de múltiples copias de una sola proteína.

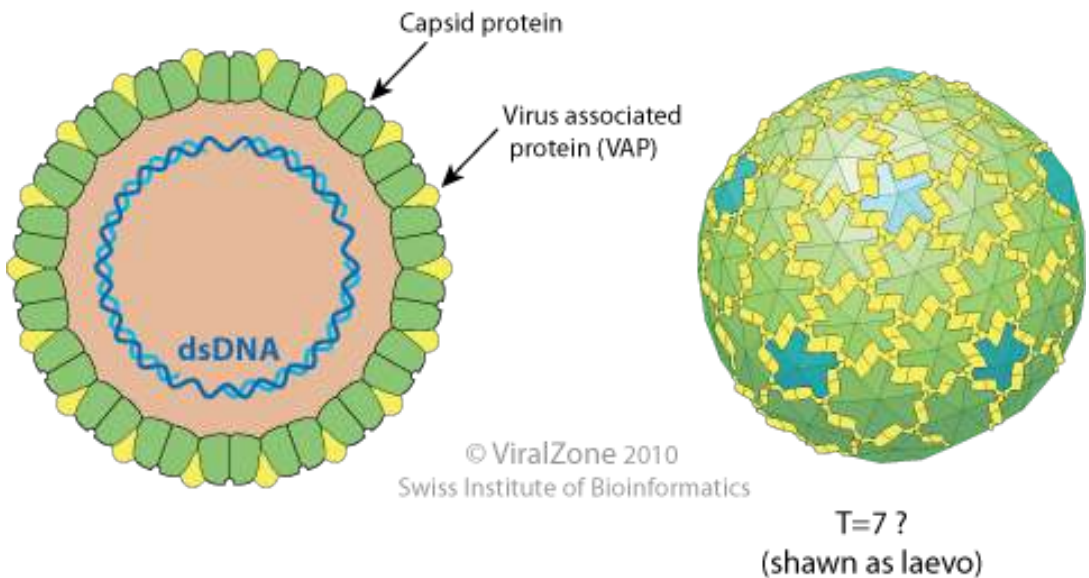


Figura 1.5. Virus del mosaico de la coliflor (*Caulimovirus*). La cápside está compuesta por 60 unidades asimétricas compuestas por 7 proteínas ($T=7$), para un total de 420 proteínas de la cápside. Estas cápsides están sesgadas y, por lo tanto, se denominan diestras (dextro) o zurdas (laevo). (Imagen de [ViralZone](#)).

Más información sobre el *Caulimovirus*, nos la da ChatGPT:



El virus del mosaico de la coliflor (Cauliflower mosaic virus, CaMV) es un virus icosoédrico. Es un virus de ADN de cadena simple que se encuentra en plantas crucíferas, incluyendo la coliflor, el brócoli, el repollo y la mostaza. La estructura icosoédrica del virus le permite proteger su material genético y facilitar su entrada en la célula vegetal hospedera.

1.4.3 Virus con envoltura

Algunas especies de virus tienen una envoltura, que es una forma modificada de una de las membranas celulares, ya sea la membrana externa que rodea una célula huésped infectada o bien membranas internas como la membrana nuclear o el retículo endoplasmático, consiguiendo así una bicapa lipídica exterior conocida como **envoltura vírica**. Esta membrana se rellena de proteínas codificadas por el genoma vírico y el del huésped, y la membrana lipídica en sí y todos los carbohidratos presentes son codificados completamente por el huésped. El virus de la gripe y el VIH utilizan esta estrategia. La mayoría de los virus que afectan a los animales poseen envoltorio y dependen de él para infectar.

En la [Figura 1.6](#), correspondiente al diagrama del SARS-CoV-2, el ARN (espirales amarillas) está protegido en la envoltura del virus (anillo exterior negro) hasta que encuentra una potencial célula hospedadora. La envoltura está compuesta de varias proteínas, entre ellas, la proteína de la envoltura (espigas azules), la proteína de la membrana (espigas amarillas) y la glicoproteína de la espícula o

proteína en forma de espiga (espiga roja y alta). La glicoproteína de la espícula ayuda a que el virus se prenda y entre a la célula hospedadora para infectarla.

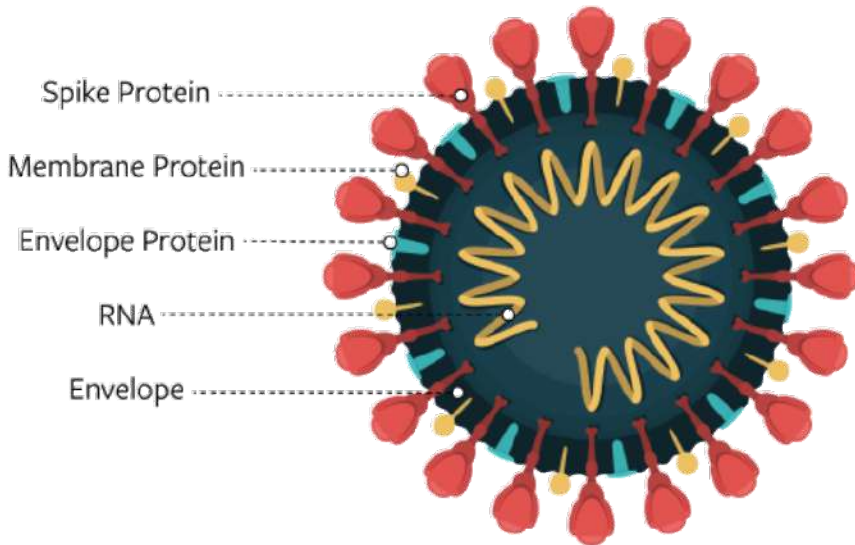


Figura 1.6. Diagrama del virus que causa COVID-19 (Imagen de [MedlinePlus](#)).

1.4.4 Virus complejos

Los virus tienen una cápside que no es ni puramente helicoidal, ni puramente icosaédrica, y que puede poseer estructuras adicionales como colas proteicas o una pared exterior compleja. Algunos bacteriófagos (como el Fago T4) tienen una estructura compleja que consiste en un cuerpo icosaédrico unido a una cola helicoidal [9].

Los poxvirus son virus grandes y complejos con una morfología inusual. El genoma vírico está asociado con proteínas dentro de una estructura discal central conocida como nucleoide. El nucleoide está rodeado por una membrana y dos cuerpos laterales de función desconocida. El virus tiene una envoltura exterior con una espesa capa de proteína en la superficie. La partícula en general es ligeramente pleomorfa, con una forma que puede ir de la de un huevo a la de un ladrillo. El mimivirus es uno de los tipos de virus más

grandes conocidos, con un diámetro en su cápside de 400 nm. De su superficie se proyectan filamentos proteicos de 100 nm. La cápside, vista al microscopio electrónico, tiene una forma hexagonal, de manera que probablemente es icosaédrica.



Interactivo 1.2. Estructura cristalina de un fragmento estable al calor y a la proteasa de la fibra corta del bacteriófago T4.

En el interactivo se muestra un fragmento de la fibra de cola corta del T4, "las fibras de cola corta se extienden y se unen irreversiblemente a la región central del lipopolisacárido (LPS) de la célula huésped, sirviendo como soportes inextensibles durante la penetración de la envoltura celular" [\[10\]](#).

1.5 Genoma

Se puede ver una enorme variedad de estructuras genómicas entre las especies de virus que, como grupo, contienen una diversidad genómica superior a la de los reinos de las plantas, los animales o las bacterias. Hay millones de diferentes tipos de virus; y únicamente alrededor de 5000 de ellos han sido descritos detalladamente. Los virus tienen un genoma compuesto de ADN o bien de ARN, y reciben respectivamente los nombres de **virus ADN** y **virus ARN**. La granmayoría de virus utilizan el ARN. Los virus de las plantas tienden a tener ARN monocatenario (una cadena sencilla)⁶ y los bacteriófagos tienden a tener ADN bicatenario.

Los genomas pueden ser circulares, como los *polyomaviridae* o lineales, como los *adenoviridae*. El tipo de ácido nucleico es irrelevante para la forma del genoma. En los virus ARN, el genoma a menudo está dividido en partes separadas dentro del virión, y se le califica de **segmentado**. Cada segmento suele codificar una proteína y estar reunidos en una cápside. No es necesario que cada segmento se encuentre en el mismo virión porque el virus en general es infeccioso.

En los virus ARN o los virus ADN monocatenarios, las cadenas pueden ser o bien positivas (cadenas plus) o negativas (cadenas minus), dependiendo de si son complementarias en el ARN mensajero (ARNm) vírico (ver descripción de Chatsonic).

Propiedad	
Ácido nucleico	• ADN • ARN • Am (Ta - AR
Forma	• Lin • Cir • Seg
Cadenas	• Mo • Bic • Bic - reg - mo
Sentido	• Ser • Ser • Am -)

⁶ Los genomas monocatenarios consisten en un ácido nucleico no emparejado, similar a una de las mitades de una escalera de mano cortada a lo largo por la mitad. Los virus bicatenarios consisten en dos ácidos nucleicos emparejados y complementarios, similares a una escalera de mano entera.

El ARN viral positivo es idéntico al ARNm viral y por tanto puede ser traducido inmediatamente por la célula huésped. El ARN viral negativo es complementario del ARNm y por tanto debe ser convertido en ARN positivo por una ARN polimerasa antes de ser traducido.

Parámetros
N
N
mbos ADN y ARN
nto ADN como
N)
real
cular
gmentada
nocatenarias
atenarias
atenarias con
iones
nocatenarias
ntido positivo (+)
ntido negativo (-)
mbos sentidos (+/



Writesonic

El ARN mensajero, o ARNm, es un tipo de ARN de cadena única que participa en la síntesis proteica. El ARNm se genera a partir de una plantilla de ADN y lleva la información genética necesaria para fabricar proteínas. Está presente en la mayoría de las células y se encarga de transportar el código genético procedente del ADN del núcleo celular a un ribosoma en el citoplasma, donde se fabrican las proteínas. En algunas vacunas, como la de Pfizer y Moderna, el ARN mensajero se utiliza para codificar el antígeno de la vacuna.

Los virus sufren cambios genéticos por diversos mecanismos. Entre estos se incluye un proceso llamado deriva genética en el que las bases individuales del ADN o el ARN mutan en otras bases. La mayoría de estas mutaciones puntuales son imperceptibles, pues la proteína que codifica el gen no cambia, pero aun así, pueden conferir ventajas evolutivas como resistencia a los medicamentos antivíricos. El cambio antigénico se produce cuando hay un cambio significativo en el genoma del virus. Esto ocurre como resultado de una recombinación genética. Cuando esto se produce en los virus de la gripe pueden ocurrir pandemias.

Los genomas segmentados ofrecen ventajas evolutivas; diferentes cepas de un virus con el genoma segmentado pueden intercambiar y combinar genes, produciendo virus progenéticos (o descendientes) con características únicas. Esto recibe el nombre de **sexo vírico**.

La recombinación genética es el proceso por el cual una cadena de ADN se rompe y luego se une al extremo de una molécula de ADN diferente. Esto se puede producir cuando diferentes virus infectan las mismas células al mismo tiempo, y estudios de la evolución de los virus han demostrado que la recombinación tiene un papel muy importante en las especies estudiadas. La recombinación es común en los virus ARN y ADN.



Video 1.2. Representación del ADN, video del *National Human Genome Research Institute* ([NIH](https://www.nih.gov/))

1.6 Proceso de infección viral

LA INFECCIÓN se inicia cuando entran en contacto una partícula viral y una célula susceptible. En el caso de fagos y bacterias en un cultivo en suspensión, la interacción entre ambos ocurre por simple difusión, ya que partículas con el tamaño de bacterias y virus se encuentran en permanente movimiento browniano cuando están en suspensión. En el caso de los virus animales, la difusión es también el factor más importante que afecta la unión con células animales en cultivo, ya que esta asociación es independiente de la temperatura mientras ésta no afecte el movimiento browniano [8].

El ciclo replicativo consta generalmente, de las siguientes fases: fijación y entrada en la célula, eclipse, replicación y liberación del virus. Los virus son formas acelulares que no pueden replicarse por sí mismas en el exterior; para ello requieren introducirse en células donde controlarán sus mecanismos replicativos.

1.6.1 Fijación o adsorción

Es una unión específica entre proteínas de la cápside vírica y receptores específicos de la superficie celular del huésped, pero algunos bacteriófagos también son capaces de adherirse a los flagelos, vellosidades (pili) o cápsulas presentes en la superficie de la bacteria hospedante. Los bacteriófagos filamentosos con ADN de cadena sencilla se adhieren a las puntas de estos pili mientras que los bacteriófagos esféricos de ARN se adhieren a los costados de estos. La especificidad de unión —proteína y cápside— se determina por la variedad de huéspedes de los virus.

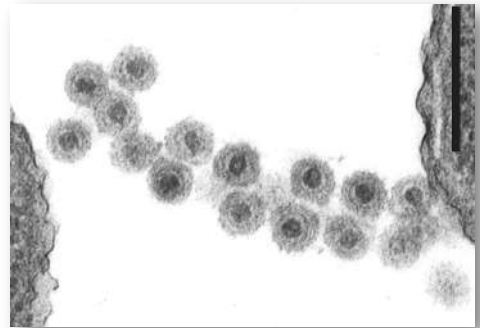


Figura 1.7. Bacteriófagos de la familia *Cystoviridae* infectando dos bacterias (M.M. Poranen y S. Mäntynen, CC BY-SA 4.0).

Por ejemplo, el VIH solo infecta linfocitos T humanos, pues su proteína de superficie, gp120, puede interactuar con la CD4 y con receptores de la superficie del linfocito T. Este mecanismo ha evolucionado para favorecer los virus que solo pueden infectar células en que se pueden replicar. La adhesión al receptor que puede inducir cambios en la proteína de la envoltura viral que resultan en la fusión de las membranas viral y celular.

1.6.2 Penetración del virus

Los virus se introducen en la célula huésped mediante **endocitosis** mediada por receptores (también llamado **viropexis**) o por fusión de membrana. Algunos virus han evolucionado mecanismos para inyectar su genoma a la célula bacteriana mientras la cápside viral permanece en el exterior.

El caso mejor estudiado de la penetración de un virus en la célula hospedera está representado por el caso del fago T2. La cola de este fago es contráctil y en su forma extendida consiste de 24 anillos de subunidades que forman una funda que rodea a un elemento central. Después de la adsorción del fago a la pared celular, ocurre una contracción de la cola que resulta en una fusión de las subunidades pequeñas y grandes para dar 12 anillos de 12 subunidades. El núcleo de la cola no es contráctil y por lo tanto es expulsado e impulsado a través de las capas externas de la bacteria; a continuación, la cabeza del fago se contrae y esto resulta en la inyección del ADN viral en la célula bacteriana [8].

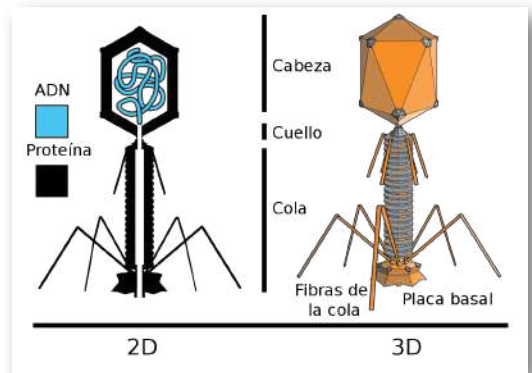
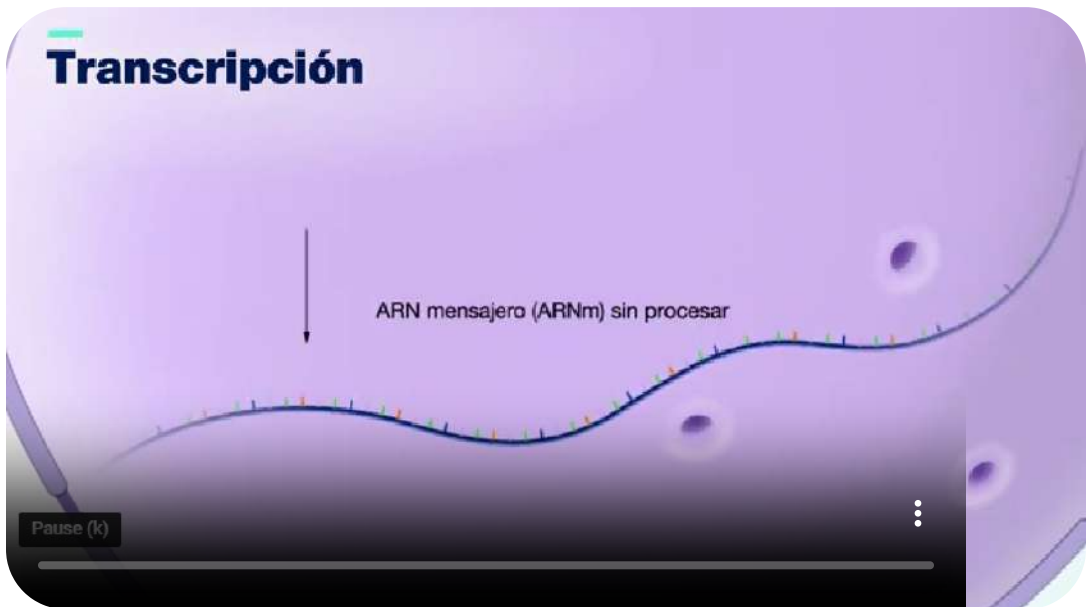


Figura 1.8. Diagrama de la estructura de un bacteriófago típico ([Pbroks13](#), CC BY-SA 2.5).

1.6.3 La replicación

Fase que implica la síntesis de ARN mensajero (ARNm) vírico en todos los virus con rasgos de ARN positivos, la síntesis de proteínas víricas, el ensamblaje de proteínas víricas y la replicación del genoma viral. El proceso de replicación es esencial para mantener la estabilidad de la información genética contenida en el ADN. Esta replicación utiliza enzimas idénticas a las involucradas en la replicación del ADN celular y una característica común es la presencia de estructuras circulares temporales por lo menos en algunas de dicho proceso.



Video 1.3. Representación de la síntesis o transcripción de ARN mensajero ([NIH](#))

Los virus son liberados de la célula huésped por lisis, un proceso que mata a la célula reventando su membrana. Los virus envueltos (como el VIH) son liberados de la célula huésped por gemación. Durante este proceso, el virus adquiere su envoltura, que es una parte modificada de la membrana plasmática del huésped.

La variedad de efectos estructurales y bioquímicos de los virus sobre las células huésped es grande. Reciben el nombre de **efectos citopáticos**. La mayoría de infecciones víricas acaban provocando la muerte de la célula huésped, entre cuyas causas están la lisis de la célula, las alteraciones de la membrana superficial de la célula y la apoptosis. A menudo, la muerte de la célula es causada por el paro de sus actividades normales debido a la supresión por proteínas específicas del virus, que no son todas componentes de la partícula vírica.

Algunos virus no causan cambios aparentes en la célula infectada. Las células en que los virus está latente e inactivo presentan pocos signos de infección y a menudo funcionan normalmente. Esto causa infecciones persistentes y el virus a menudo permanece durmiente durante muchos meses o años. Este suele ser el caso del herpes simple. Algunos virus, como el virus de *Epstein-Barr*, a menudo hacen proliferar las células sin causar malignidad, pero otros, como los papilomavirus, son una causa demostrada de cáncer.



Interactivo 1.3. DUTPasa del virus de Epstein Barr.



La dUTPasa es una enzima ubiquitaria. La familia Trypanosomatidae es hasta la fecha el único organismo eucariótico que exhibe una forma dimérica de esta enzima, mientras que en los demás organismos es trimérica.

1.7 Clasificación de los virus

La clasificación de los virus es el proceso de nombrar virus y colocarlos en un sistema taxonómico similar a los sistemas de clasificación utilizados para los seres vivos.

Los virus se clasifican principalmente por características fenotípicas, como cápside, tipo de ácido nucleico, tipo de proteínas, ciclo replicativo, organismos huéspedes y el tipo de enfermedad que causan. Aunque las clasificaciones filogenéticas son las basadas en el tipo de proteínas, ácidos nucleicos y ciclo replicativo. La clasificación taxonómica formal de los virus es responsabilidad del sistema del **Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV)**, aunque el **sistema de clasificación de Baltimore** se puede utilizar para colocar los virus en uno de los siete grupos según su forma de síntesis de ARNm. El ICTV establece convenciones de nomenclatura específicas y otras pautas de clasificación. Estos dos métodos de clasificación no son antagónicas, y podrían integrarse totalmente entre sí, pues la clasificación del ICTV incluye algunos criterios de la clasificación de Baltimore.

1.7.1 Clasificación Baltimore

David Baltimore, biólogo ganador del Premio Nobel, diseñó el sistema de clasificación que lleva su nombre. La clasificación de Baltimore de los virus se basa en el mecanismo de producción de ARNm. Los virus deben generar ARNm de su genoma para producir proteínas y replicarse, pero cada familia de virus utiliza mecanismos diferentes. El genoma de los virus puede ser monocatenario (ss) o bicatenario (ds), de ARN o ADN, y pueden utilizar o no la transcriptasa inversa. Además, los virus ARN monocatenarios pueden ser o positivos (+) o negativos (-). Esta clasificación reparte los virus en siete grupos:

Clase	Nombre	Tipo de virus	Ejemplos
I	virus dsDNA	Virus ADN bicatenario	adenovirus, herpesvirus, poxvirus
II	virus ssDNA	Virus ADN monocatenario	parvovirus
III	virus dsRNA	Virus ARN bicatenario	reovirus
IV	virus (+)ssRNA	Virus ARN monocatenario positivo	picornavirus, togavirus
V	(-)ssRNA	Virus ARN monocatenario negativo	Ortomixovirus, rabdovirus)
VI	ssRNA-RT	Virus ARN monocatenario retrotranscrito	retrovirus
VII	dsDNA-RT	Virus ADN bicatenario retrotranscrito	Hepadnavirus

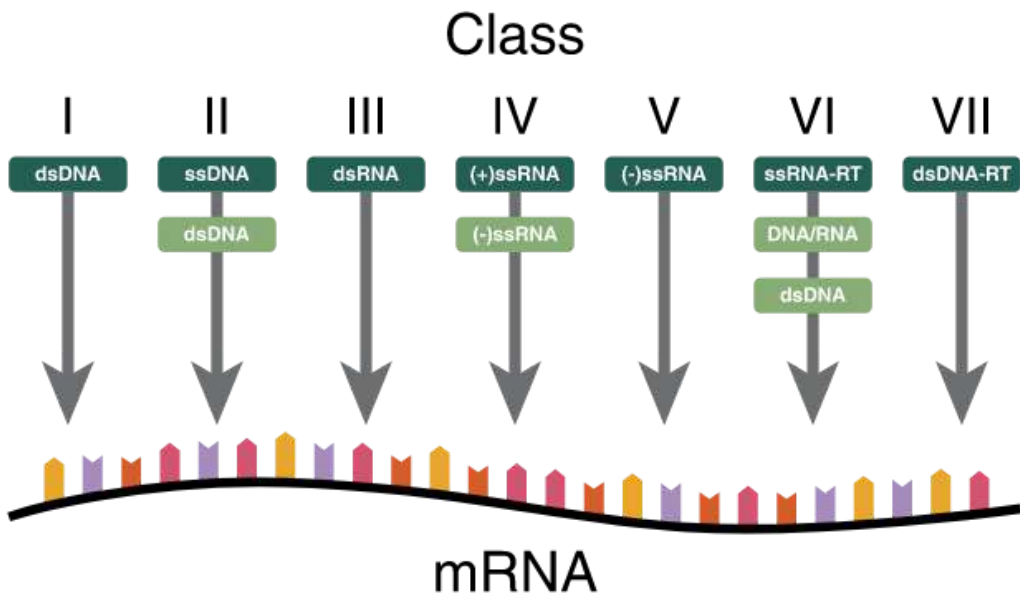


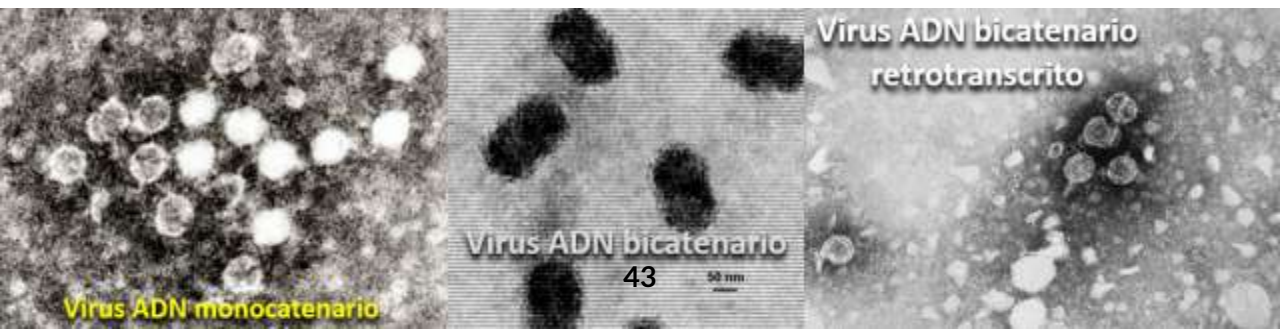
Figura 1.9. Clasificación de virus Baltimore (Imagen de [LibreTexts, CC BY-SA 4.0](https://libretexts.org/)).

Virus ADN

La replicación del genoma de la mayoría de virus ADN se produce en el núcleo de la célula. Si la célula tiene el receptor adecuado a la superficie, estos virus entran por fusión con la membrana celular o por endocitosis. La mayoría de virus ADN son completamente dependientes de la maquinaria de síntesis de ADN y ARN de la célula hospedadora y su maquinaria de procesamiento de ARN. El genoma vírico debe atravesar la envoltura nuclear de la célula para acceder a esta maquinaria.

Virus ADN bicatenario

Este tipo de virus tiene su material genético compuesto por ADN de doble cadena y se replica usando una ADN polimerasa, que es dependiente del ADN y no del ARN. Este tipo de virus, por lo general, debe entrar en el núcleo de la célula hospedadora antes de que sea capaz de replicarse. Además, estos virus requieren de las polimerasas de la célula hospedadora para replicar el genoma viral y, por lo tanto, son altamente dependientes del ciclo celular. Para que pueda realizarse la infección y la producción de progenie del virus se requiere que la célula esté en la fase de replicación, que es cuando las polimerasas de la célula están activas. El virus puede forzar a la célula a realizar la división celular y de forma crónica esto puede conducir a la transformación de la célula y, en última instancia, producir cáncer.



Virus ADN monocatenario

Posee, en su material genético, ADN de cadena sencilla y se replica usando una ADN polimerasa dependiente del ADN. A diferencia de los virus ADN bicatenarios, estos poseen un ADN infectante monocatenario, es decir, formado por una única cadena de nucleótidos, en lugar de la habitual doble hélice. Para que exista la replicación en este virus, es necesario que el ADN de cadena simple se convierta en ADN de cadena doble en las células infectadas.

Virus ADN bicatenario retrotranscrito

Se replican mediante la transcripción inversa, que es la formación de ADN a partir de una plantilla de ARN. Son virus que contienen un genoma de ARN que utilizan un intermedio de ADN para replicarse, mientras que los que contienen un genoma de ADN utilizan un intermedio de ARN durante la replicación del genoma.

Virus ARN

Virus ARN bicatenario

Son virus que poseen ARN de cadena doble en su genoma y no se replican usando ADN intermediario. Se replican en el citoplasma y no dependen de las polimerasas de las células huésped como lo hacen los virus ADN, pues incluyen estas enzimas en el virión. Una característica particular de estos es su capacidad para llevar a cabo la transcripción de los segmentos de ARN bicatenarios bajo las condiciones apropiadas dentro de la cápside.

Virus ARN monocatenario positivo

Tienen ácido ribonucleico (ARN) de cadena sencilla de sentido

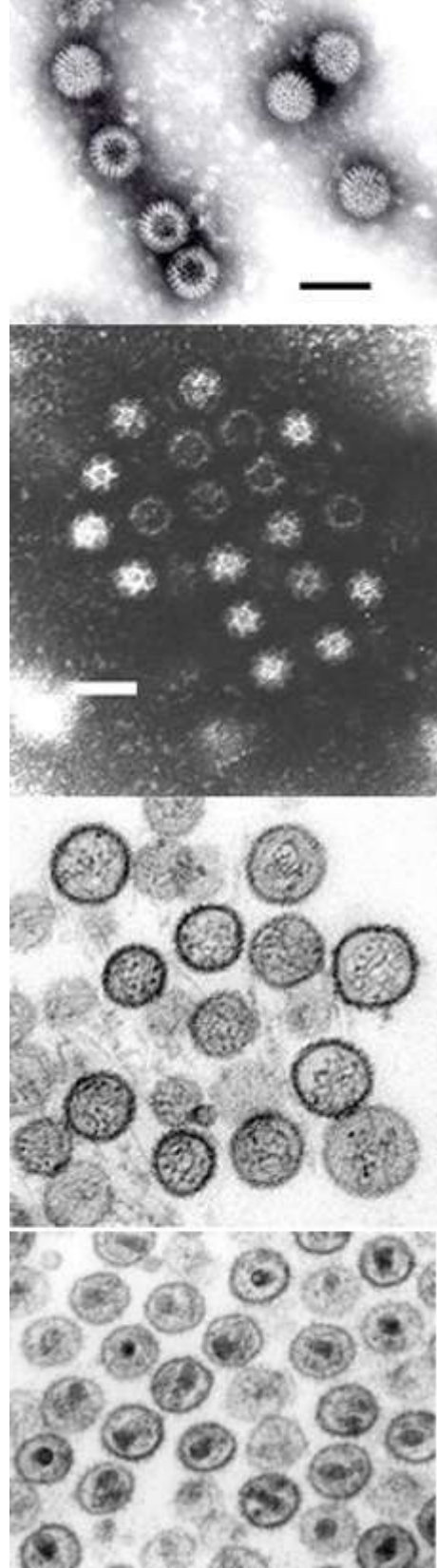
positivo como material genético y no se replican usando ADN intermedio, son idénticos al ARNm y por lo tanto pueden ser inmediatamente traducidos por la célula huésped. Aunque el ARN purificado de un virus positivo puede causar directamente una infección, es menos infeccioso que el virus completo.

Virus ARN monocatenario negativo

Tiene ácido ribonucleico (ARN) de cadena sencilla de sentido negativo como material genético y no se replica usando ADN intermedio. El ARN viral negativo es complementario del ARNm y por lo tanto debe convertirse en ARN positivo por una ARN polimerasa antes de la traducción. El ARN purificado de un virus negativo no es por sí mismo infeccioso, puesto que necesita ser traducido en ARN positivo.

Virus ADN bicatenario retrotranscrito

Estos virus contienen un genoma de ARN que utilizan un intermedio de ADN para replicarse, mientras que los que contienen un genoma de ADN utilizan un intermedio de ARN durante la replicación del genoma.



1.7.2 Clasificación del ICTV

El Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) es un comité que autoriza y organiza la clasificación taxonómica de los virus. Han desarrollado un esquema taxonómico universal para virus y tienen como objetivo describir todos los virus de organismos vivos. Se considera que los miembros del comité son expertos mundiales en virus. Está abierto al público y se puede buscar por varios medios diferentes ([LibreTexts](#), [CC BY-SA 4.0](#)). El ICTV desarrolló el sistema de clasificación actual y escribió pautas que dan más importancia a ciertas propiedades de los virus para mantener la uniformidad familiar. Un sistema universal para clasificar los virus y una taxonomía unificada han sido establecidos desde 1966. El 7.º Informe del ICTV formalizó por primera vez el concepto de especie vírica como el taxón más bajo de una jerarquía ramificada de taxones de virus. Sin embargo, actualmente solo se ha estudiado una pequeña parte de toda la diversidad de los virus. La estructura general de la taxonomía es la siguiente (imagen de Wikipedia):



Nótese que, a diferencia de otros comités de taxonomía, el ICTV recomienda escribir todos los taxones en cursiva. La taxonomía del ICTV a 2020 reconoce 5 dominios o superreinos (*Riboviria*, *Duplodnaviria*, *Varidnaviria*, *Monodnaviria* y *Adnaviria*) y 10 reinos entre ellos se destacan el reino *Orthornavirae* que incluye la mayoría de virus de ARN y el reino *Pararnavirae* que contiene los virus retrotranscritos, estos últimos incluidos en el dominio *Riboviria*. Los demás reinos y dominios (salvo *Ribozyviria*) contienen únicamente virus de ADN. Además sobran alrededor de 17 familias que todavía no han sido asignadas.

El comité no distingue formalmente entre subespecies, cepas y aislamientos. En 2022, ya se contaba con un total de 6 dominios, 10 reinos, 17 filos, 2 subfilos, 39 clases, 65 órdenes, 8 subórdenes, 233 familias, 168 subfamilias, 2606 géneros y 10434 especies.



1.8 Historia del descubrimiento de los virus

Los virus han estado acompañando al hombre durante toda su historia y el término virus tiene muchos siglos de existencia, aunque su uso y connotaciones han variado notablemente a lo largo del tiempo. Se puede decir, en forma un tanto arbitraria, que los orígenes de la disciplina científica hoy día conocida como virología apenas se remontan a las décadas finales del siglo XIX. Pero considerando aspectos epidemiológicos y semiológicos del registro histórico, encontramos que enfermedades como la rabia han sido descritas y registradas meticulosamente por más de dos mil años [8].

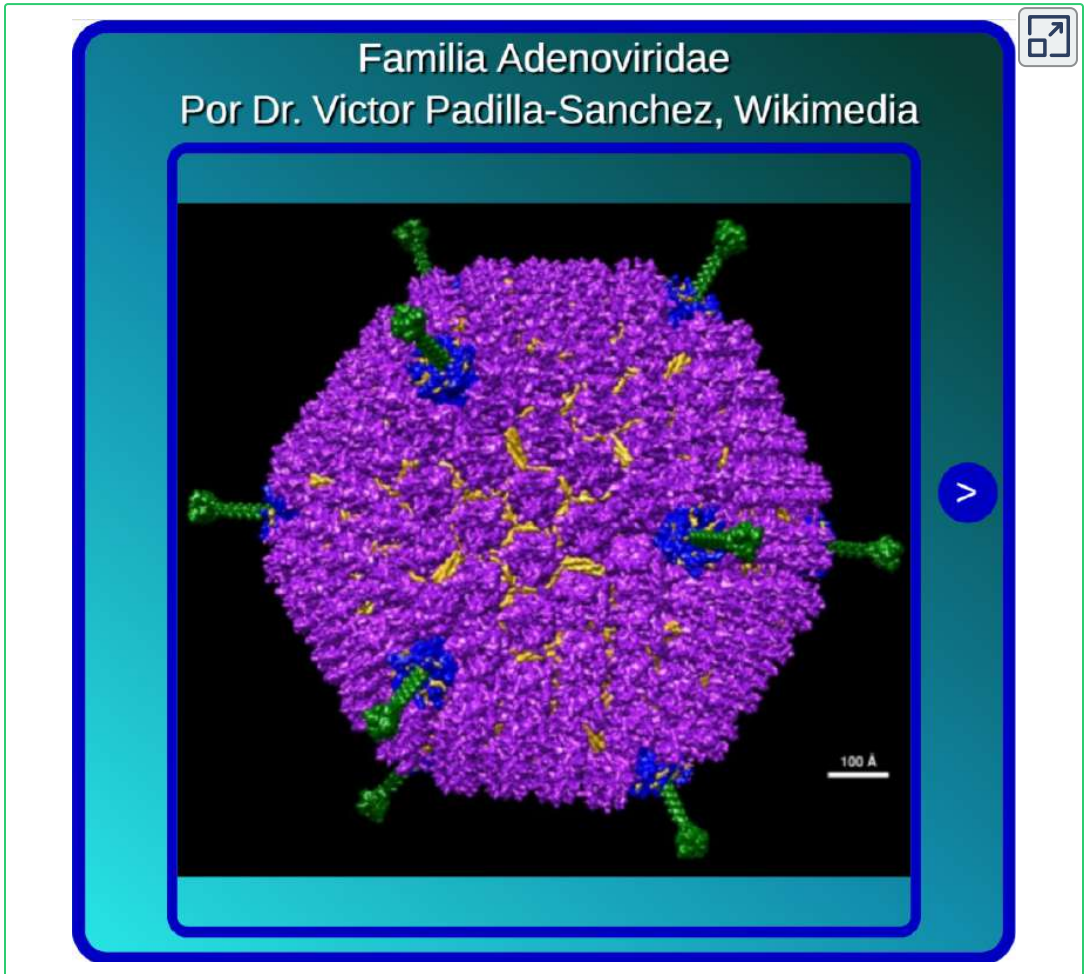
Existen varios textos que hablan sobre el desarrollo histórico de la virología y, en consecuencia, sobre los descubrimientos de los virus. Es apenas obvio, que detrás de los más de 10,000 virus registrados a la fecha, ¡hay una historia! Por ejemplo, el virólogo Frederick A. Murphy (*University of Texas Medical Branch*) nos ofrece una colección, bastante extensa, de imágenes y datos sobre lo que él denomina "[Los fundamentos de la virología](#)", que evidencia que este apartado podría constituirse en otro libro o, quizá, en varios libros dedicados a la historia de los virus; no obstante, lo hemos acotado destacando algunos hitos relevantes de la historia antigua y la relacionada con el surgimiento de la virología incluyendo, además, destacados científicos galardonados con el Premio Nobel.



Figura 1.10. Frederick Murphy ([Stellenbosch Institute for Advanced Study](#)).

1.8.1 Historia pionera

De [Fundamentos de Virología 400BCE-1902, Segmento 1](#)", de Murphy, hemos tomado una pequeña selección:



Interactivo 1.4. Historia de los virus.

De la enciclopedia [HandWiki](#) y con un poco de ayuda de YouTube, presentamos un resumen de estos investigadores pioneros de los virus, que amplía la información mostrada en las diapositivas anteriores.

A pesar de sus otros éxitos, Louis Pasteur (1822–1895) no pudo encontrar un agente causante de la rabia y especuló sobre un patógeno demasiado pequeño para ser detectado con un microscopio. En 1884, el microbiólogo francés Charles Chamberland (1851–1931) inventó un filtro, conocido hoy como el filtro de Chamberland, que tenía poros más pequeños que las bacterias. Por lo tanto, podía pasar una solución que contenía bacterias a través del filtro y eliminarlas por completo de la solución.



Video 1.4. Louis Pasteur ([NotimexTV](#) , Licencia Atribución de Creative Commons).

En 1876, Adolf Mayer, quien dirigía la Estación Experimental Agrícola en Wageningen fue el primero en demostrar que lo que él llamó "Enfermedad del Mosaico del Tabaco" era infecciosa, pensó que era causada por una toxina o una bacteria muy pequeña. Más tarde, en 1892, el biólogo ruso Dmitry Ivanovsky (1864-1920) utilizó un filtro de Chamberland para estudiar lo que ahora se conoce como el virus del mosaico del tabaco.

En 1898, el microbiólogo holandés Martinus Beijerinck (1851-1931) repitió los experimentos de Adolf Mayer y se convenció de que el filtrado contenía una nueva forma de agente infeccioso. Observó que el agente se multiplicaba solo en las células que se estaban dividiendo y lo llamó *contagium vivum fluidum* (germen vivo soluble) y reintrodujo la palabra virus. Beijerinck sostuvo que los virus eran de naturaleza líquida, una teoría desacreditada más tarde por el bioquímico y virólogo estadounidense Wendell Meredith Stanley (1904-1971), quien demostró que, de hecho, eran partículas. En el mismo año Friedrich Loeffler (1852-1915) y Paul Frosch (1860-1928) pasaron el primer virus animal a través de un filtro similar y descubrieron la causa de la fiebre aftosa.



Figura 1.11. Martinus Willem Beijerinck ([Wikimedia](#)).

En 1881, Carlos Finlay (1833-1915), un médico cubano, realizó y publicó por primera vez una investigación que indicaba que los mosquitos eran los causantes de la fiebre amarilla, una teoría comprobada en 1900 por una comisión encabezada por Walter Reed (1851-1902). Durante 1901 y 1902, William Crawford Gorgas (1854-1920) organizó la destrucción de los hábitats de reproducción de los mosquitos en Cuba, lo que redujo drásticamente la prevalencia de la enfermedad.



Figura 1.12. Thomas M. Rivers ([United States Government](#)), imagen de dominio público.

En 1928 se sabía lo suficiente sobre los virus como para permitir la publicación de *Filterable Viruses*, una colección de ensayos que cubren todos los virus conocidos editados por Thomas Milton Rivers (1888–1962). Rivers, sobreviviente de la fiebre tifoidea contraída a la edad de doce años, tuvo una distinguida carrera en virología. En 1926, fue invitado a hablar en una reunión organizada por la Sociedad Estadounidense de Bacteriología donde dijo por primera vez: "Los virus parecen ser parásitos obligados en el sentido de que su reproducción depende de las células vivas".

La idea de que los virus eran partículas no se consideraba antinatural y encajaba muy bien con la teoría de los gérmenes. En los años que siguieron, a medida que se mejoraron los microscopios ópticos, se observaron "cuerpos de inclusión" en muchas células infectadas por virus, pero estos agregados de partículas virales aún eran demasiado pequeños para revelar una estructura detallada. No fue hasta la invención del microscopio electrónico en 1931 por los Ernst Ruska (1906-1988) y Max Knoll (1887-1969), que las partículas de virus, especialmente los bacteriófagos, demostraron tener estructuras complejas. Los tamaños de los virus determinados con este nuevo microscopio encajaban bien con los estimados por los experimentos de filtración. Se esperaba que los virus fueran pequeños, pero la variedad de tamaños fue una sorpresa.

Algunos eran solo un poco más pequeños que las bacterias más pequeñas conocidas, y los virus más pequeños tenían tamaños similares a las moléculas orgánicas complejas.



Audio 1.1. Bacteriófagos por [María Ángeles Tormo](#) .

En 1935, Wendell Stanley examinó el virus del mosaico del tabaco y descubrió que estaba compuesto principalmente de proteínas. En 1939, Stanley y Max Lauffer (1914) separaron el virus en proteína y ácido nucleico, que el becario posdoctoral de Stanley, Hubert S. Loring, demostró que era específicamente ARN. El descubrimiento del ARN en las partículas fue importante porque en 1928, Fred Griffith (c.1879-1941) proporcionó la primera evidencia de que su "primo", el ADN, formaba genes.

En la época de Pasteur, y durante muchos años después de su muerte, la palabra "virus" se usaba para describir cualquier causa de enfermedad infecciosa. Muchos bacteriólogos pronto descubrieron la causa de numerosas infecciones. Sin embargo, algunas infecciones permanecieron, muchas de ellas horrendas, para las cuales no se pudo encontrar una causa bacteriana. Estos agentes eran invisibles y solo podían crecer en animales vivos. El descubrimiento de los virus fue la llave que abrió la puerta que ocultaba los secretos de la causa de estas misteriosas infecciones. Y, aunque los postulados de Koch no pudieron cumplirse para muchas de estas infecciones, esto no impidió que los virólogos pioneros buscaran virus en infecciones para las que no se podía encontrar otra causa.

1.8.2 Historia moderna

No se puede subestimar la importancia del virus del mosaico del tabaco en la historia de los virus. Fue el primer virus en ser descubierto, y el primero en ser cristalizado y su estructura mostrada en detalle. Las primeras imágenes de difracción de rayos X del virus cristalizado fueron obtenidas por Bernal y Fankuchen en 1941. Sobre la base de sus imágenes, Rosalind Franklin descubrió la estructura completa del virus en 1955. En el mismo año, Heinz Fraenkel-Conrat y Robley Williams demostraron que el ARN del virus del mosaico del tabaco purificado y su proteína de cubierta pueden ensamblarse por sí mismos para formar virus funcionales, lo que sugiere que este mecanismo simple probablemente fue el medio por el cual se crearon los virus dentro de sus células huésped.

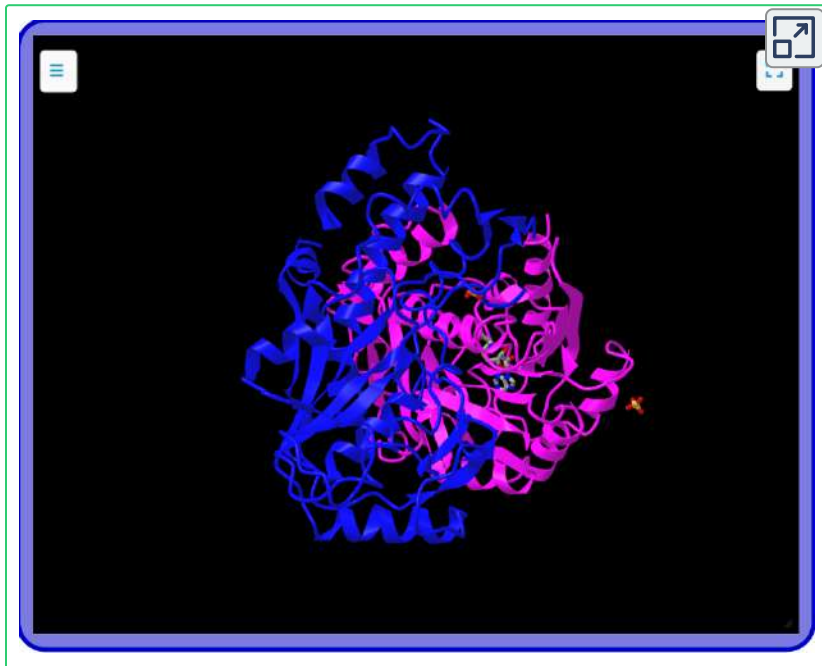


Figura 1.13. Síntomas del virus del mosaico del tabaco en orquídeas (Imagen de [commons.wikimedia.org, CC BY-SA 3.0](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tobacco_mosaic_virus_symptoms.jpg)).

En 1935 se pensaba que muchas enfermedades de las plantas eran causadas por virus. En 1922, John Kunkel Small (1869–1938)

descubrió que los insectos podían actuar como vectores y transmitir virus a las plantas. En la década siguiente, se demostró que muchas enfermedades de las plantas eran causadas por virus que portaban los insectos y en 1939, Francis Holmes, un pionero en virología vegetal, describió 129 virus que causaban enfermedades en las plantas.

A fines del siglo XIX, los virus se definían en términos de su infectividad, su capacidad para filtrarse y su requerimiento de huéspedes vivos. Hasta ese momento, los virus solo se habían cultivado en plantas y animales, pero en 1906, Ross Granville Harrison (1870–1959) inventó un método para cultivar tejido en la linfa, y, en 1913, E Steinhardt, C Israeli, y RA Lambert utilizaron este método para hacer crecer el virus vaccinia en fragmentos de tejido corneal de cobayo.

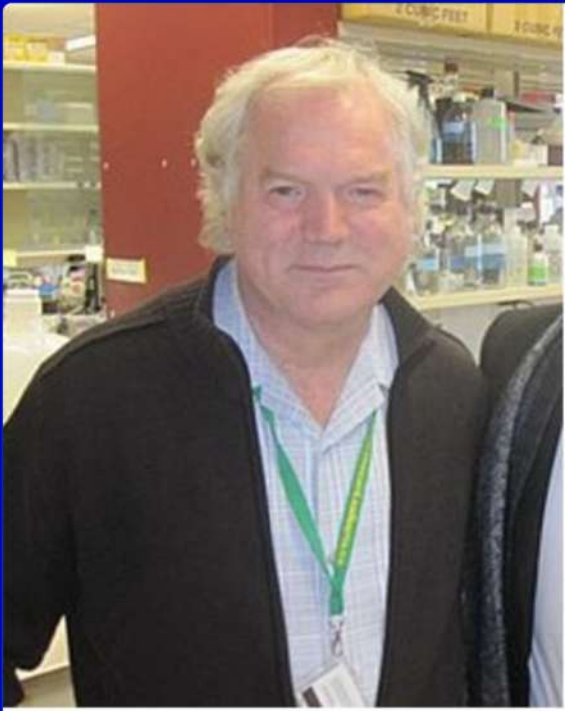


Interactivo 1.5. Información estructural sobre el mecanismo y la evolución de la metiltransferasa N7 de la tapa del ARNm del virus vaccinia.

En 1928, HB y MC Maitland cultivaron el virus vaccinia en suspensiones de riñones de gallina picados. Su método no fue ampliamente adoptado hasta la década de 1950, cuando el poliovirus se cultivó a gran escala para la producción de vacunas. En 1941-42, George Hirst (1909-94) desarrolló ensayos basados en la hemaglutinación para cuantificar una amplia gama de virus, así como anticuerpos específicos de virus en suero.

La segunda mitad del siglo XX fue la edad de oro del descubrimiento de virus y la mayoría de las 2000 especies reconocidas de virus animales, vegetales y bacterianos se descubrieron durante estos años. En 1946, se descubrió la diarrea viral bovina, que sigue siendo posiblemente el patógeno más común del ganado en todo el mundo. En la década de 1950, las mejoras en los métodos de detección y aislamiento de virus dieron como resultado el descubrimiento de varios virus humanos importantes, incluido el virus de la varicela zoster, los *paramixovirus*, que incluyen el sarampión y el virus respiratorio sincitial, y los *rinovirus* que causan el resfriado común. En 1963, Baruch Blumberg descubrió el virus de la hepatitis B. La transcriptasa inversa, la enzima clave que utilizan los retrovirus para traducir su ARN en ADN, fue descrita por primera vez en 1970, de forma independiente por Howard Temin y David Baltimore (n. 1938). Esto fue importante para el desarrollo de medicamentos antivirales, un punto de inflexión clave en la historia de las infecciones virales. En 1983, Luc Montagnier (n. 1932) y su equipo del Instituto Pasteur de Francia aislaron por primera vez el *retrovirus* que ahora se llama VIH. En 1989, el equipo de Michael Houghton en Chiron Corporation descubrió la hepatitis C. En cada década de la segunda mitad del siglo XX se descubrieron nuevos virus y cepas de virus. Estos descubrimientos continúan en el siglo XXI a medida que surgieron nuevas enfermedades virales como el SARS y el virus *nipah*. A pesar de los logros de los científicos en los últimos cien años, los virus continúan planteando nuevas amenazas y desafíos.

Terminamos este capítulo, mostrando algunos virólogos que han obtenido el Premio Nobel de Fisiología o Medicina.

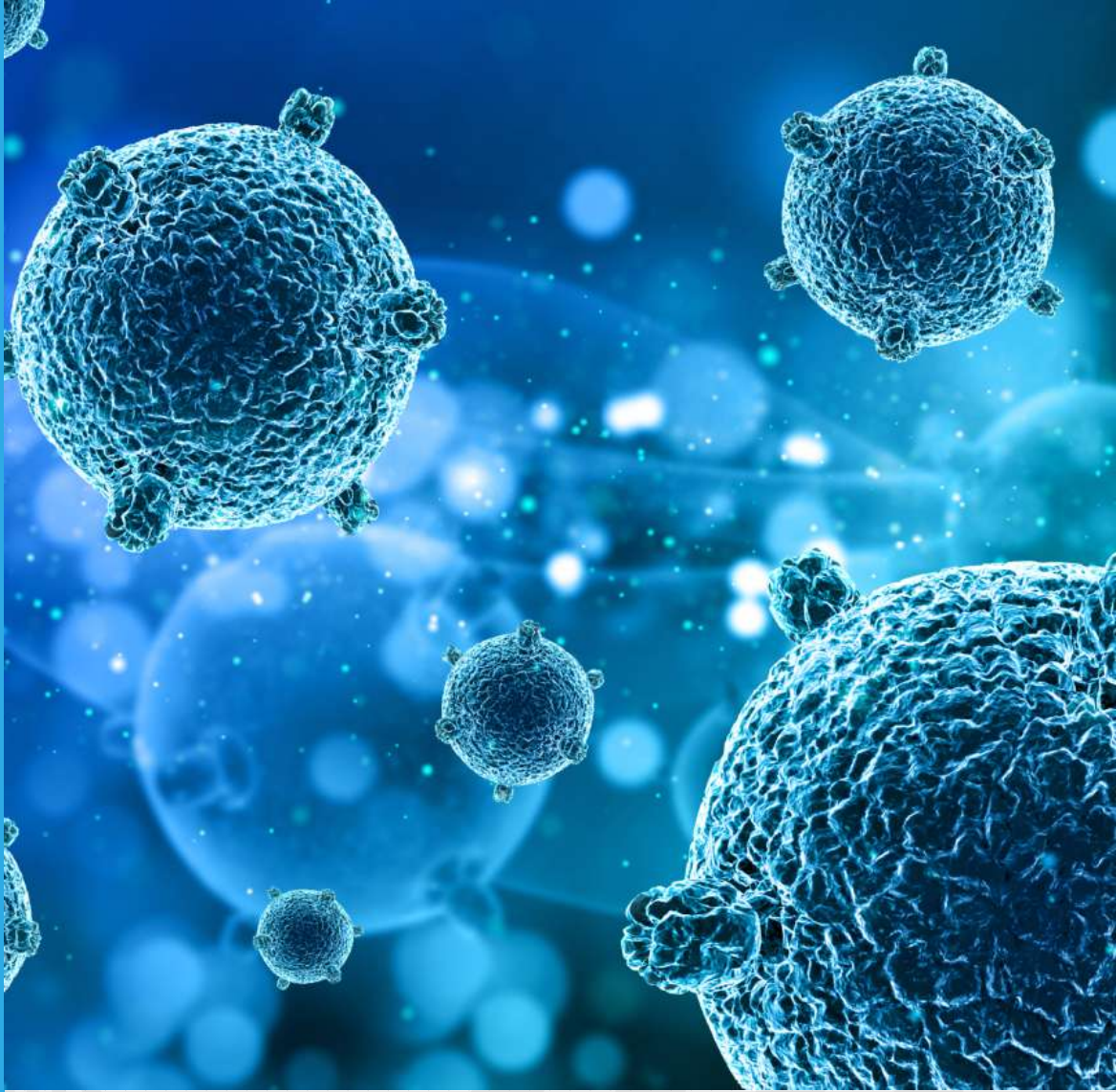
A portrait of Michael Houghton, a man with white hair, wearing a dark jacket over a light blue shirt and a green lanyard. He is standing in front of a laboratory background with shelves containing various bottles and equipment.

Virólogo británico. Se hizo acreedor, en el 2020, al Premio Nobel en Fisiología o Medicina por su «contribución decisiva a la lucha contra la hepatitis de transmisión sanguínea» con el «descubrimiento del virus de la hepatitis C», junto con Harvey James Alter y Charles M. Rice.

Michael Houghton



Interactivo 1.6. Virólogos que han obtenido el Premio Nobel.



Capítulo 2

Familia Adenoviridae

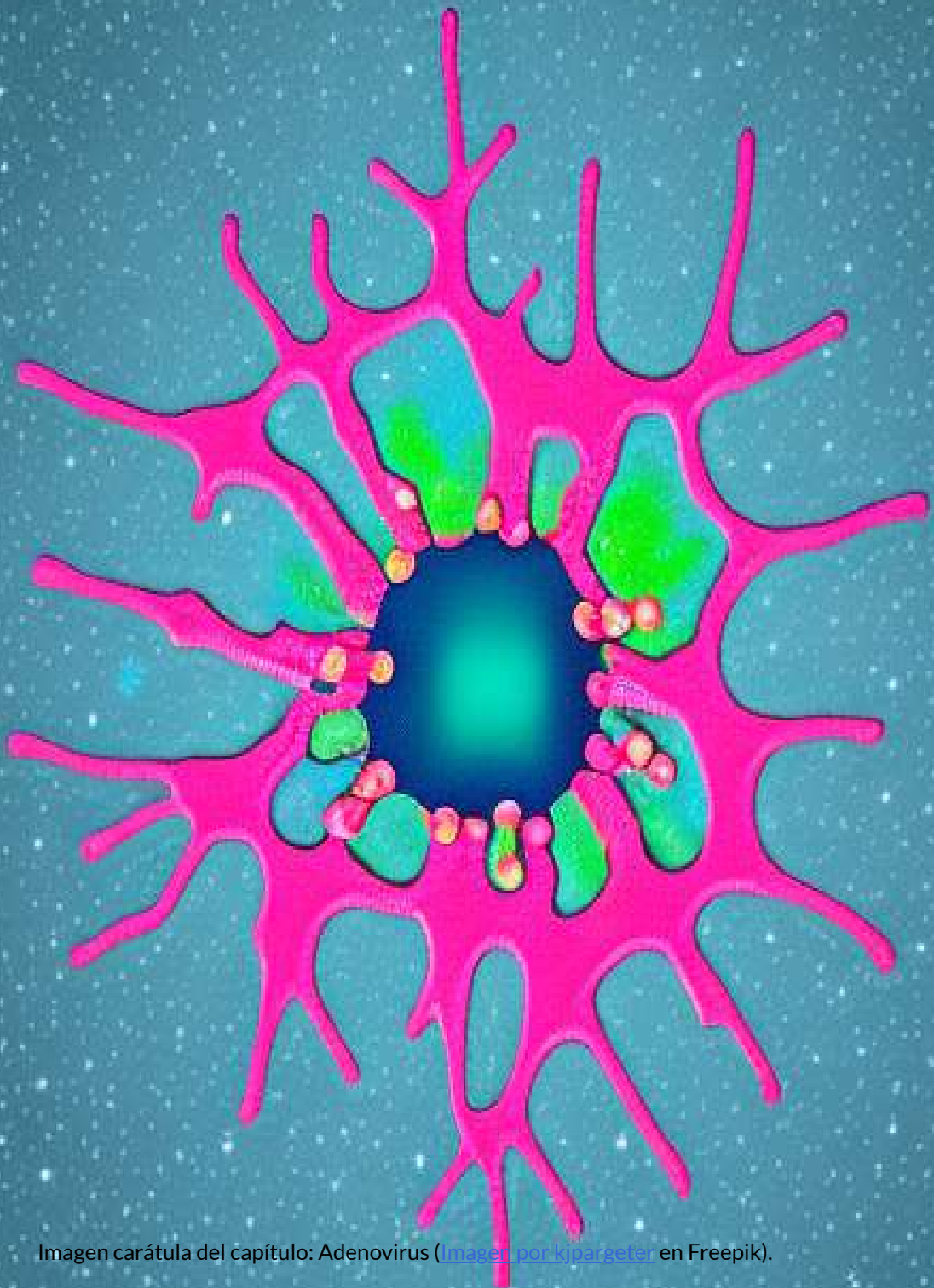


Imagen carátula del capítulo: Adenovirus ([Imagen por kipargeter](#) en Freepik).

Imagen de esta página: Imagen generada por Chatsonic.

Familia *Adenoviridae*

2.1 Introducción

Se considera que la fecha del descubrimiento de los *adenovirus* es en 1953, cuando se identificó un agente citopatógeno durante el cultivo a largo plazo de los tejidos de las amígdalas y adenoides después de operaciones en niños con Rowe y colaboradores. Esto determinó el nombre de los virus (virus de la degeneración adenoidea) y delineó su ecología básica asociada a la persistencia asintomática en el tejido linfoide. Pronto, los adenovirus fueron aislados de materiales obtenidos de pacientes con enfermedades respiratorias agudas acompañadas de conjuntivitis. En 1954, Huebner recibió los nuevos datos que indicaban que virus similares también se encuentran en las secreciones de pacientes con faringitis aguda y conjuntivitis, por lo que se denominaron “virus adenoides-faríngeos-conjuntivales”. En el mismo año, otro grupo de investigadores, al estudiar la etiología de las infecciones respiratorias agudas y la neumonía atípica, aisló un virus previamente desconocido de los reclutas del ejército de los EE. UU., denominado RI-67. Además, demostró la identidad de los adenovirus con el virus adenoide-faríngeo-conjuntival. En años posteriores, dichos virus fueron aislados de pacientes durante brotes de queratoconjuntivitis epidémica, aunque como enfermedad independiente fue descrita en la década de los 20 del siglo XX [\[11\]](#).

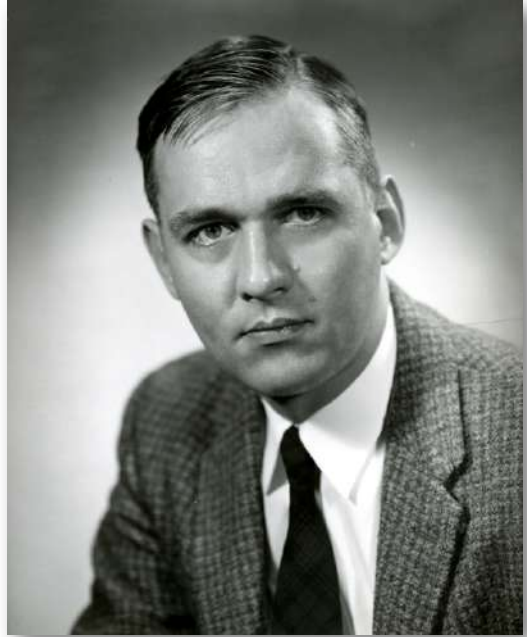


Figura 2.1. Virólogo Wallace Prescott Rowe, co-descubridor del adenovirus [\(NIH\)](#).



El adenovirus es un tipo de virus que puede causar infecciones en los ojos, el tracto respiratorio y el tracto urinario. Los síntomas de una infección con adenovirus pueden incluir fiebre, tos, dificultad para respirar, conjuntivitis y dolor abdominal. A menudo, las infecciones con adenovirus son leves y no requieren tratamiento específico, pero en casos raros, pueden ser graves o incluso potencialmente mortales.

Los adenovirus pertenecen a la familia Adenoviridae y género Mastadenovirus. Se trata de virus de **ADN bicatenario**, sin envoltura (sin bicapa lipídica externa), con una **cápside icosaédrica** y un diámetro aproximado de 70-90 nanómetros. Aunque existen más de 100 serotipos de adenovirus, de ellos unos 88 pueden afectar a los seres humanos⁷. y estos se clasifican en 7 especies (A-G) [12]. Hay que tener en cuenta que un solo serotipo puede causar diferentes manifestaciones clínicas y que distintos serotipos pueden causar la misma enfermedad clínica (insst).

2.2 Virología

Esta familia contiene los siguientes géneros: *Atadenovirus*, *aviadenovirus*, *Ichadenovirus*, *Mastadenovirus* (incluidos todos los adenovirus humanos), *Siadenovirus* y *testadenovirus*.

⁷ Esta cifra es variable en el tiempo, pues permanentemente se están identificando nuevos serotipos; por ejemplo, Kulanayake y Tikoo identifican 120 serotipos adenovirales específicos de especie en humanos [13], al igual que Mese et al. que también identifican más de 100 [14].

2.2.1 Morfología

Los adenovirus son de tamaño mediano, los viriones se componen de una pieza lineal de ADN de doble cadena dentro de una cápside icosaédrica, 240 proteínas hexónicas constituyen la mayor parte de la cápside, mientras que doce bases pentónicas cubren las esquinas del icosaedro. Las bases pentónicas están asociadas con fibras que sobresalen y que ayudan a adherirse a la célula huésped a través del receptor en su superficie. En 2010, la estructura del adenovirus humano se resolvió a nivel atómico, lo que lo convirtió en el modelo de alta resolución más grande jamás creado.

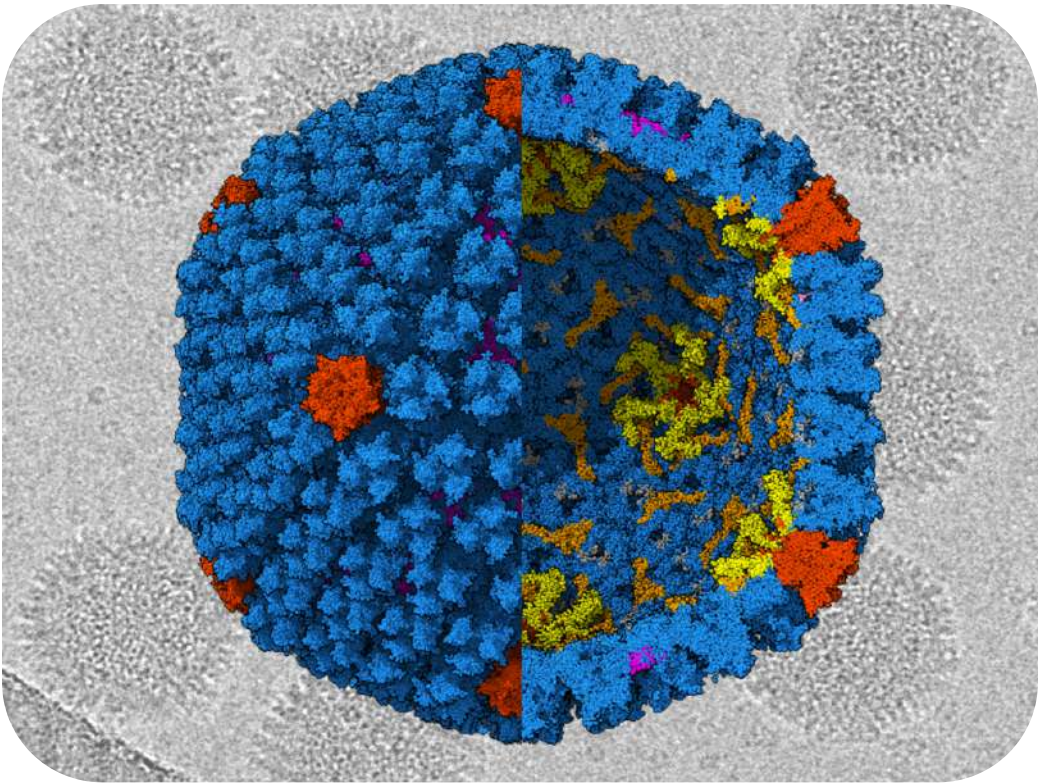
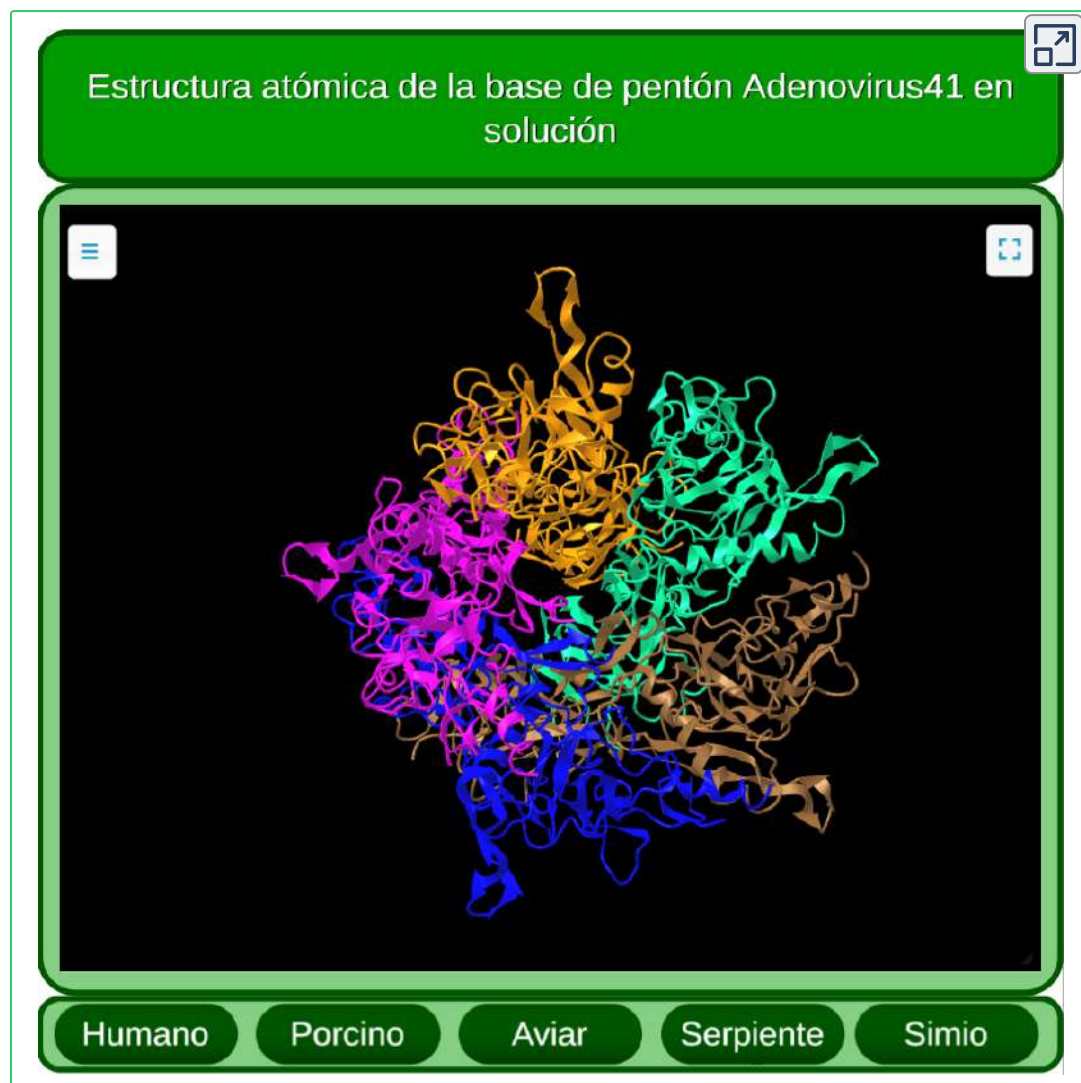


Figura 2.2. Estructura del adenovirus 41 (uno de los principales agentes virales que provocan la gastroenteritis infantil), obtenida a partir de imágenes de crio-microscopía electrónica. Se muestran las proteínas de las caras en azul, de los vértices en rojo, y las diferentes proteínas cemento en varios colores. Marta Pérez-Illana, Carmen San Martín ([CNB-CSIC](#)).

En el siguiente objeto interactivo, puedes observar estructuras del adenovirus humano (HAdV) tipo 41 (Especie F)⁸, adenovirus porcino, aviar, de serpiente y simio.



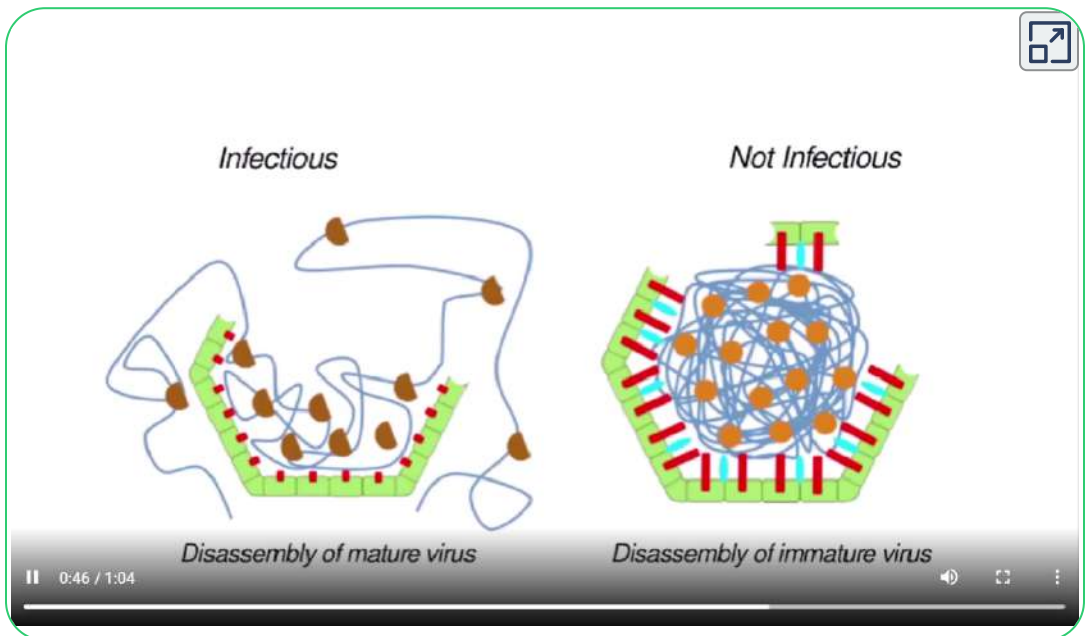
Interactivo 2.1. Algunas estructuras de adenovirus.

⁸ Los adenovirus tipo 41 y 42, son una causa importante de diarrea y mortalidad asociada a la diarrea en niños pequeños en todo el mundo ([Science](#)).

2.2.2 Genoma

El genoma del adenovirus es un ADN de doble cadena (ds) lineal, no segmentado, que tiene entre 26 y 48 Kbp. Esto permite que el virus lleve teóricamente de 22 a 40 genes. Aunque este es significativamente más grande que otros virus en su grupo de Baltimore, sigue siendo un virus muy simple y depende en gran medida de la célula huésped para su supervivencia y replicación. Una característica interesante de este genoma viral es que tiene una proteína terminal asociada con cada uno de los extremos 5'⁹ del dsDNA lineal. Estos se utilizan como cebadores en la replicación viral y aseguran que los extremos del genoma lineal del virus se repliquen adecuadamente.

Observa el siguiente video del canal [UCC UAM](#) 



Video 2.1. Secuencia de desensamblaje de la estructura viral del adenovirus que causa la infección.

⁹ El extremo 5' es crucial para tener una perspectiva de cómo los virus replican su genoma.

2.3 Epidemiología

En el video se explica cómo la partícula viral sufre una decapsidación parcial debida en parte a la acidificación del endosoma, causando la liberación de varias proteínas virales. Posteriormente, el virión parcialmente decapsidado es transportado para introducirse en el núcleo de la célula huésped.

2.3.1 Infección

La liberación de adenovirus va acompañada de la destrucción de la célula huésped. El ciclo de reproducción de los adenovirus en la célula dura de 14 a 24 h. Los adenovirus pueden multiplicarse en diferentes células, incluidas las células epiteliales de las vías respiratorias y los linfocitos [\[12\]](#).

La mayoría de las infecciones por adenovirus resultan en infecciones del tracto respiratorio superior. Las infecciones por adenovirus a menudo se presentan como conjuntivitis, amigdalitis, una infección de oído o crup. Los adenovirus tipos 40 y 41 también pueden causar gastroenteritis.

Algunos niños (especialmente los más pequeños) pueden desarrollar bronquiolitis por adenovirus o neumonía, las cuales pueden ser graves. En los bebés, los adenovirus también pueden causar ataques de tos que se parecen casi exactamente a la tos ferina. Los adenovirus también pueden causar meningitis o encefalitis viral. La mayoría de las personas se recuperan solas de las infecciones por adenovirus, pero las personas con inmunodeficiencia a veces mueren a causa de las infecciones por adenovirus y, en raras ocasiones, incluso las personas que antes estaban sanas pueden morir a causa de estas infecciones. Los adenovirus a menudo se transmiten por expectoración, pero también se pueden transmitir por contacto con una persona infectada o por partículas de virus que quedan en objetos como toallas y manijas de grifos. (HandWiki).

2.3.2 Vacunas

La infección por adenovirus es quizás la única enfermedad respiratoria, además de la gripe, contra la que se han desarrollado métodos de prevención específicos.

La vacuna de adenovirus oral vivo ha demostrado ser segura y altamente eficaz en numerosos ensayos clínicos; sin embargo, la circulación de los tipos de adenovirus puede variar geográficamente; por ejemplo, en China, los tipos más comunes asociados con infecciones respiratorias agudas (IRA) son los tipos 3, 7 y 55. Por lo tanto, se debe prestar atención al desarrollo de nuevas vacunas adenovirales basadas en las cepas de adenovirus actualmente en circulación (Ibid.).

Los adenovirus se han utilizado para producir vacunas de vectores virales COVID-19; por ejemplo en la vacuna Oxford-AstraZeneca COVID-19 utiliza un vector de vacuna de adenovirus de chimpancé con deficiencia de replicación y la vacuna Janssen que utiliza adenovirus recombinante modificado tipo 26 (Ad26).



Figura 2.3. Vacunas contra la COVID-19 que usan el adenovirus como un vector viral.

2.4 Mortalidad

Como se dijo antes, la mayoría de los infectados por adenovirus logran recuperarse sin tener que ir a un hospital; sin embargo, ello no quiere decir que no se puedan presentar casos graves. En enero de 2022, por ejemplo, la Sociedad Española de Pediatría ([sepeap](#)) reportó un informe de 69 niños hospitalizados con infección de adenovirus, entre 2005 y 2020, de los cuales 34 no tenían enfermedades subyacentes, cinco niños, que sí las tenían, murieron. Obviamente, si pensamos en términos porcentuales, podríamos afirmar que la mortalidad por adenovirus es muy baja pero, en términos humanos, cinco niños es un resultado bastante lamentable.

Pero, si el número de muertes se dan en un mismo período de tiempo, seguramente llamará más la atención, tal como ocurrió en 2018 en Nueva Jersey:

¡Seis niños mueren después de que se infectaran con un adenovirus en un centro pediátrico de Nueva Jersey!

Según los informes noticiosos de [Univisión](#), la hospitalización ocasionada por el brote de este virus ocurrió en niños con sistemas inmunológicos muy débiles. Nuevamente, podríamos afirmar que el nivel de severidad del virus es muy bajo, sin embargo la ocurrencia del brote sigue en investigación.



Figura 2.4. Imagen de [DCStudio](#) en Freepik.

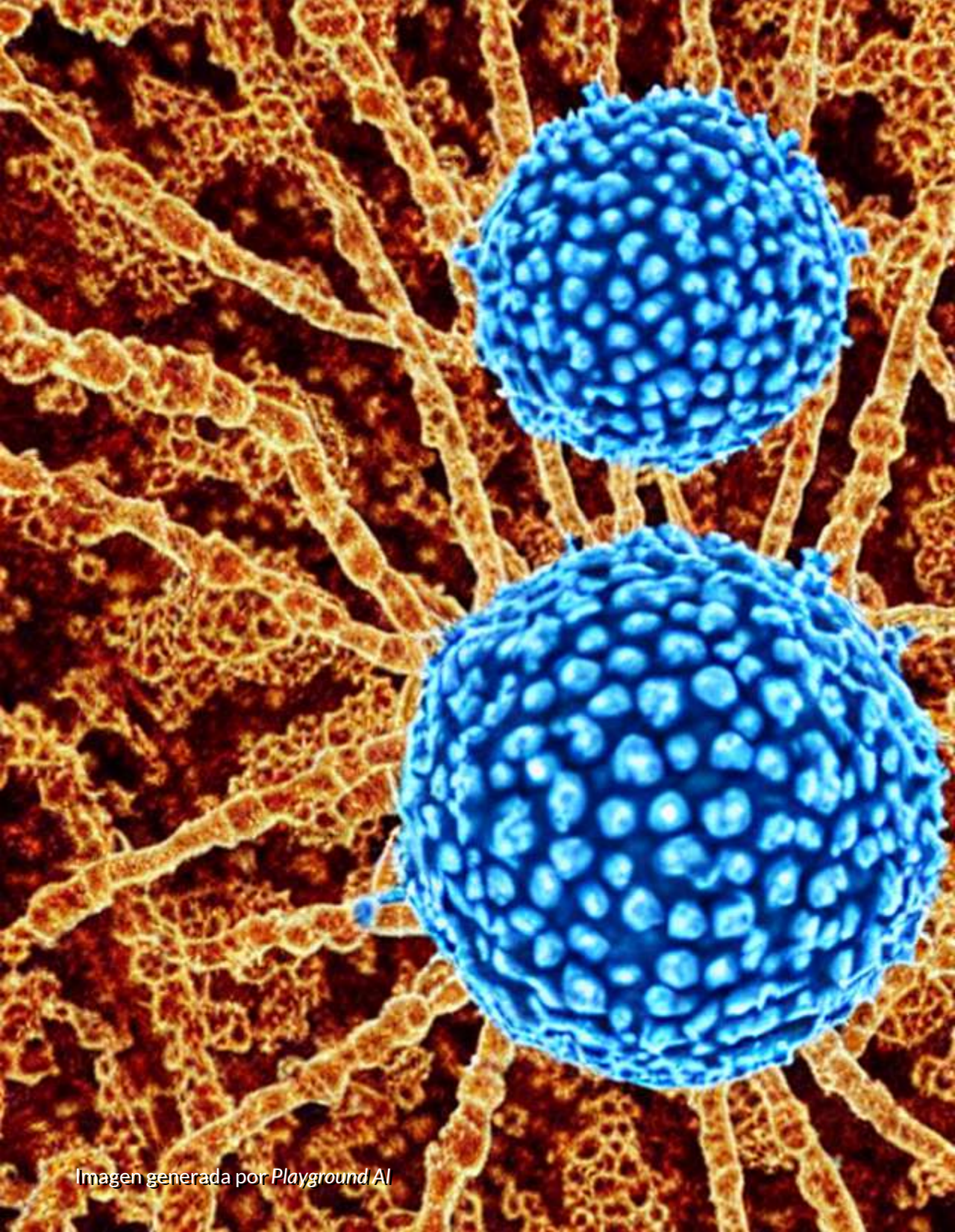
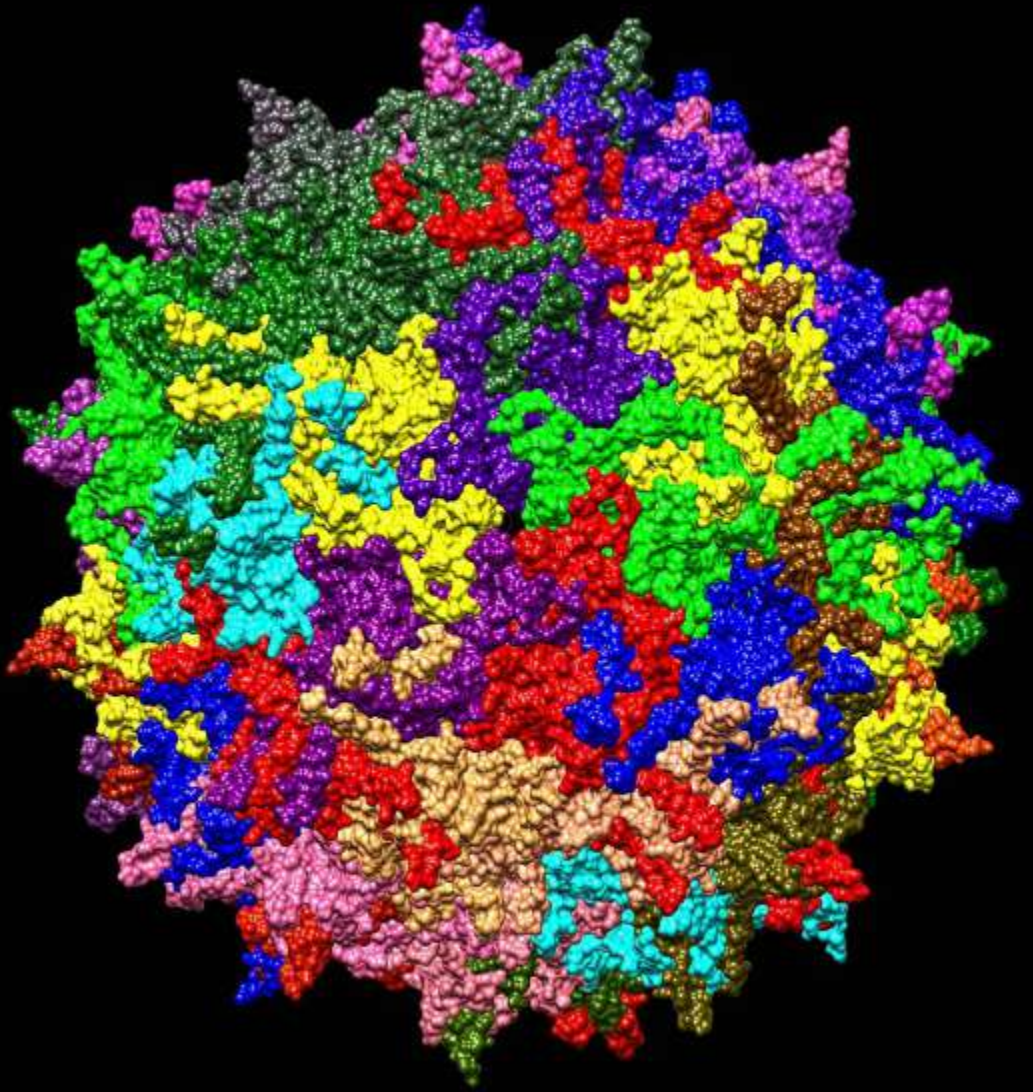


Imagen generada por *Playground AI*



Capítulo 3

Familia *Parvoviridae*



Imagen carátula del capítulo: Superficie del serotipo AAV-2 del virus adenoasociado ([Imagen por Jazzlw](#)).

Imagen de esta página: Infección por parvovirus - cropped 2 [Imagen de HandWiki](#).

Familia *Parvoviridae*

3.1 Introducción

Quizás debido a su tamaño extremadamente pequeño, los primeros parvovirus no se descubrieron hasta finales de la década de 1950. El parvovirus B19, el primer parvovirus conocido que causa enfermedad en humanos, fue descubierto en 1974.

En 1974, Cossart et al. identificaron el B19 por primera vez mientras evaluaban las pruebas para el antígeno del virus de la hepatitis B. El nombre proviene de la codificación de una muestra de suero, número 19 en el panel B, que dio resultados anómalos. La microscopía electrónica (EM) reveló la presencia de partículas de 23 nm de diámetro que se asemejan a los parvovirus animales. B19 se describió de forma independiente en Japón 5 años después como virus "Nakatani", pero las pruebas posteriores demostraron que los dos virus eran idénticos. La extracción de ADN reveló cadenas sencillas complementarias de aproximadamente 5,5 kb encapsidadas en viriones separados, y se encontró que las proteínas virales se copurificaban con antígeno viral a una densidad de 1,43 g/ml, lo que indica que el virus era miembro del género Parvovirus. Aunque originalmente se denominó "partícula similar a parvovirus sérico" o parvovirus humano, en 1985 se reconoció oficialmente como miembro de Parvoviridae y el ICTV le dio el nombre B19 [15].



Figura 3.1. Viróloga Yvonne Cossart, co-descubridora del parvovirus B19 ([LITFL](#), CC BY-NC-SA 4.0).

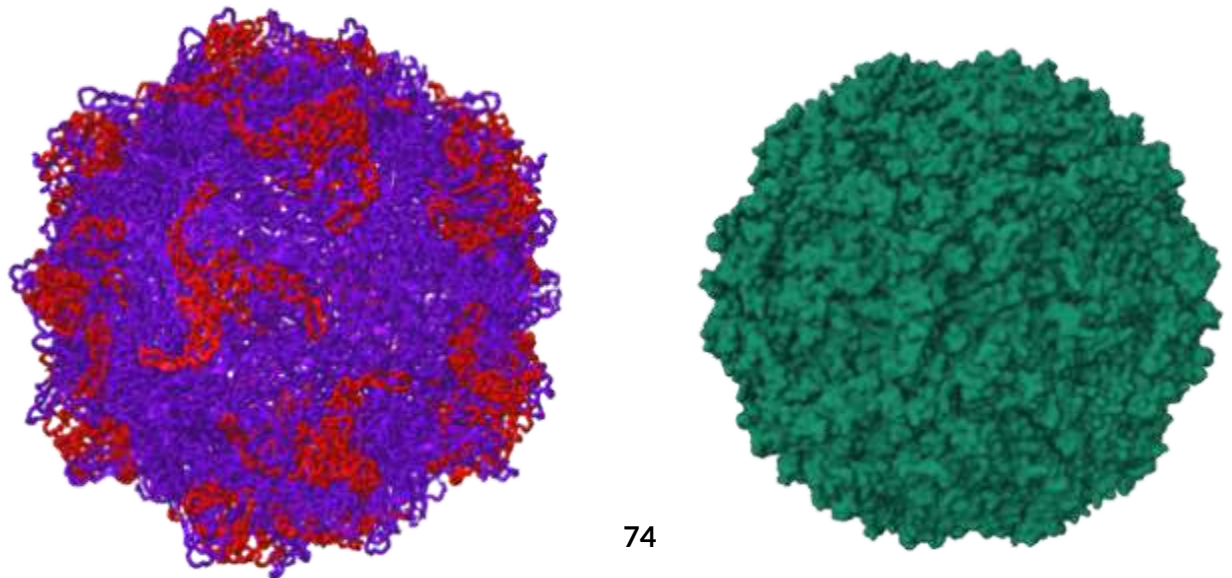


El parvovirus es un virus que puede afectar a perros y gatos. En perros, puede causar diarrea grave y vómitos, y en casos graves puede llevar a la muerte. Es altamente contagioso y se transmite a través de contacto con heces infectadas o alimentos y agua contaminados. La vacunación es la forma más efectiva de prevenir la infección por parvovirus en perros.

Las imágenes de superficie del banner inferior, de izquierda a derecha, muestran las topologías de la cápside del virus diminuto de ratones (prototipo), parvovirus humano B19, parvovirus bovino 1 y del virus adenoasociado 2.

3.2 Virología

Los virus en dos subfamilias, Parvovirinae y Densovirinae, se distinguen principalmente por su capacidad respectiva para infectar vertebrados (incluidos los humanos) frente a invertebrados. Al estar

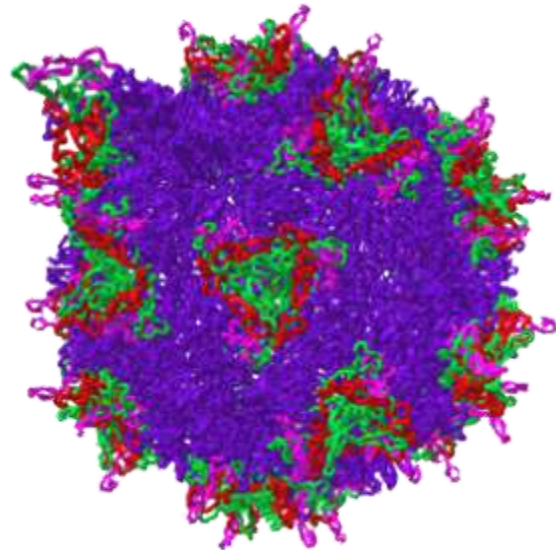


genéticamente limitados, la mayoría de los parvovirus requieren que las células del huésped se dividan activamente y son específicos del huésped y/o del tejido. Algunos causan enfermedades, que van desde subclínicas hasta letales. Algunos requieren coinfección con virus auxiliares de otras familias [\[17\]](#).

3.2.1 Morfología

Los parvovirus son virus de ADN monocatenario, lineales, no segmentados, con un tamaño medio del genoma de 5-6 kilopares de bases (kpb). Se clasifican como virus del grupo II en la clasificación de virus de Baltimore. Los parvovirus se encuentran entre los virus más pequeños (de ahí el nombre, del latín *parvus* que significa pequeño) y tienen un diámetro de 23 a 28 nm [\[16\]](#).

Los parvovirus pueden infectar y causar enfermedades en muchos animales, desde artrópodos como insectos y camarones hasta equinodermos como estrellas de mar y mamíferos, incluidos los humanos. Debido a que la mayoría de estos virus requieren células que se dividen activamente para replicarse, el tipo de tejido infectado varía con la edad del animal.



Para el caso del parvovirus canino, observa el siguiente video del canal del [Dr Rodrigo Vega Gaubeca](#) 



Video 3.1. Infección por parvovirus canino.

La cápside viral de un parvovirus está formada por 60 copias de dos o más variantes de tamaño de una sola secuencia proteica, denominadas VP1, VP2, etc., que forman una estructura resiliente con simetría icosaédrica $T=1$. Estos viriones son típicamente resistentes a ácidos diluidos, bases, solventes y temperaturas de hasta 50°C (122°F).

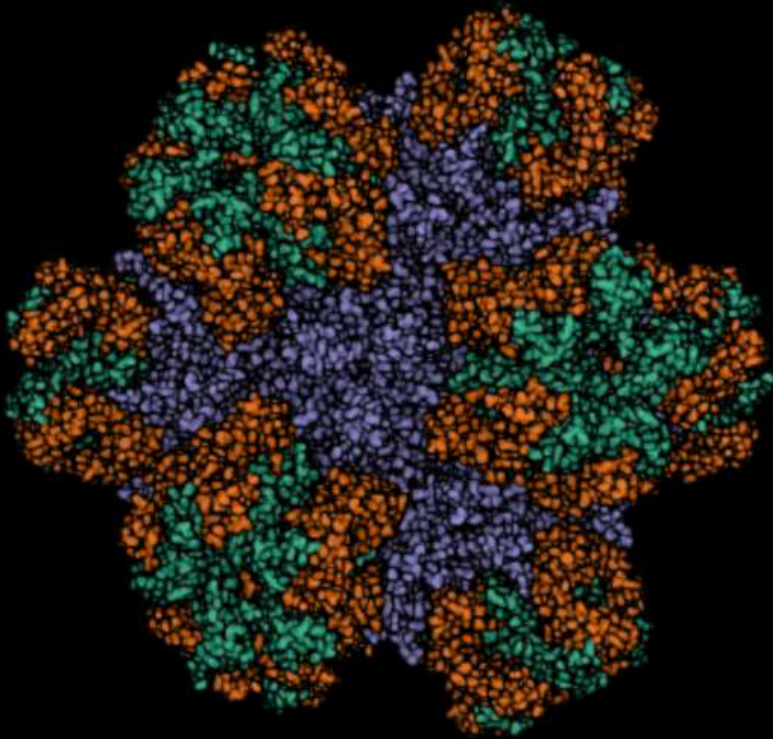
Los parvovirus no tienen envoltura, por lo que se consideran virus "desnudos". Además, la forma del virión es aproximadamente esférica, con protuberancias superficiales.

En el siguiente objeto interactivo, puedes observar cinco imágenes animadas de diferentes parvovirus.



Modelos estructurales del parvovirus

Selecciona uno de los cinco modelos



3J1S

6JCS

6NXE

6NZO

7U95

Interactivo 3.1. Algunas estructuras de parvovirus.

3.2.2 Genoma

Dentro de la cápside hay un genoma de ADN monocatenario lineal en el rango de tamaño de 4 a 6 kpb, por lo que el pequeño genoma del parvovirus puede codificar solo unas pocas proteínas. En los extremos 5' y 3' de este genoma hay secuencias complementarias cortas de aproximadamente 120 a 550 nucleótidos que forman estructuras secundarias como horquillas, por ejemplo, repeticiones terminales invertidas (ITR, que son dos estructuras secundarias idénticas en los extremos) o secuencias únicas en los extremos terminales (dos estructuras secundarias únicas y diferentes se encuentran en cada extremo del ADN) y son esenciales para el mecanismo de replicación del genoma viral llamado replicación en horquilla.

Estos virus tienen genomas pequeños, que codifican solo dos genes, y deben depender de la maquinaria sintética de su célula huésped para su propia replicación preferencial. Esto significa que muchos parvovirus requieren que las células huésped entren en la fase S antes de que pueda iniciarse la replicación del ADN viral, pero no codifican ningún producto genético que pueda impulsar esta transición. Los parvovirus superan este problema de varias maneras: los virus en muchos géneros simplemente esperan dentro de la célula

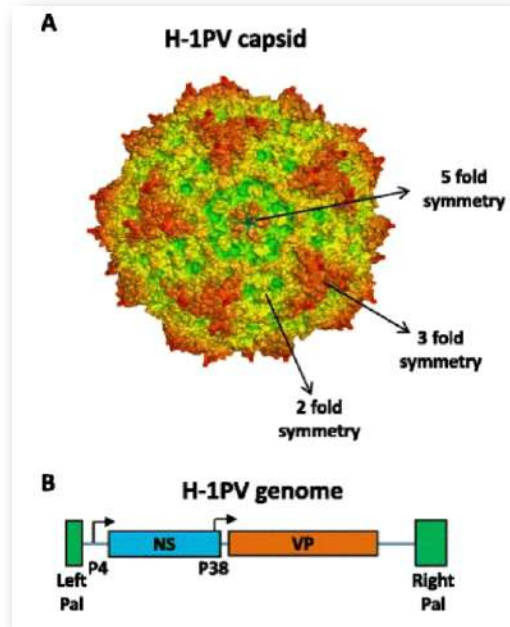


Figura 3.2. El parvovirus oncolítico de rata H-1PV. A) Se ilustra un modelo de la cápside icosaédrica que muestra los ejes de simetría B) El genoma de ADN lineal monocatenario de 5 kb [\[17\]](#).

a que entre en fase S bajo el control de su propio ciclo celular, lo que significa que solo pueden infectar poblaciones de células que se dividen activamente.

Por el contrario, los llamados virus adenoasociados (AAV) del género Dependoparvovirus deben esperar hasta que la célula sea coinfectada por un virus de ADN auxiliar, comúnmente un adenovirus o virus del herpes, que codifica productos genéticos que pueden llevar a la célula a Fase S, que permite que la infección por AAV inicie y supere al virus auxiliar. El bocavirus humano 1 (HBoV1) del género Bocaparvovirus utiliza una tercera estrategia, que parece invocar una respuesta específica al daño del ADN en su célula huésped que, en última instancia, respalda la amplificación del ADN viral y la producción de virus de progenie.

3.3 Epidemiología

Aunque la mayoría de las infecciones por parvovirus son ineficaces y requieren una alta proporción de partículas a infectividad, sus viriones son excepcionalmente resistentes y ofrecen una protección potencial a largo plazo para el genoma. En consecuencia, una vez liberados al medio ambiente, pueden permanecer infecciosos durante meses o años. Si bien los parvovirus pueden inducir una amplia gama de patologías en humanos, en la mayoría de las personas rara vez ponen en peligro la vida [\[17\]](#).

3.3.1 Infección

Muchas especies de mamíferos sufren infección por múltiples parvovirus. Los parvovirus tienden a ser específicos sobre la especie de animal que infectarán, pero esta es una característica algo flexible. Así, todos los aislamientos de parvovirus canino afectan a perros, lobos y zorros, pero solo algunos de ellos infectarán a gatos (HandWiki).

Parvovirus humano B19

B19 es un patógeno infeccioso global y común en humanos. El eritema infeccioso, también conocido como enfermedad de la “mejilla abofeteada” o quinta enfermedad, es la manifestación más frecuente de infección en los niños. Los síntomas prodrómicos a menudo pasan desapercibidos, pero pueden incluir fiebre, coriza, dolor de cabeza y náuseas. La incidencia máxima de eritema infeccioso muestra una variación estacional, y ocurre principalmente durante los meses de finales de invierno y principios de primavera.



Figura 3.3. Niño con quinta enfermedad ([HandWiki](#))

La transmisión de la infección se produce por vía respiratoria, a través de productos derivados de la sangre administrados por vía parenteral y verticalmente de la madre al feto. Se ha detectado ADN específico de B19 en las secreciones respiratorias en el momento de la viremia, lo que sugiere que el virus generalmente se propaga en la comunidad por vía respiratoria. El intervalo de caso a caso es de 6 a 11 días, independientemente del tipo de enfermedad relacionada con B19. La transmisión vertical ocurre en un tercio de los casos de infecciones maternas primarias confirmadas serológicamente.

En pacientes inmunocomprometidos incapaces de montar una respuesta de anticuerpos neutralizantes debido a una insuficiencia persistente de BM, la infección por B19 puede causar anemia crónica. En la mayoría de los casos, el eritema infeccioso no requiere tratamiento [\[17\]](#).

Bocavirus humano HBoV

El HBoV es el nombre dado a todos los virus del género Bocaparvovirus de la familia Parvoviridae, que se sabe infectan a los humanos. HBoV1 y HBoV3 son miembros de la especie Primate bocaparvovirus 1. El HBoV1 está fuertemente implicado en causar algunos casos de infección del tracto respiratorio inferior, especialmente en niños pequeños, y varios de los virus se han relacionado con la gastroenteritis. "Los estudios de niños con neumonía, sibilancias agudas, asma y/o bronquiolitis sugieren que el HBoV1 infecta las vías respiratorias inferiores hasta los bronquiolos" [\[18\]](#). El HBoV se puede detectar no solo en muestras respiratorias sino también en sangre, orina y heces.

El nombre bocavirus se deriva de bovino y canino, en referencia a los dos huéspedes conocidos de los miembros fundadores de este género; parvovirus bovino que infecta al ganado, y virus diminuto de los caninos que infecta a los perros.

3.3.2 Vacunas



Actualmente, no existe una vacuna específica para el parvovirus humano. Sin embargo, algunos tipos de parvovirus humano, como el parvovirus B19, pueden ser prevenidos mediante el uso de vacunas que contienen antígenos contra otros virus similares, como el virus de la rubéola. Es importante seguir las recomendaciones de las autoridades sanitarias y los profesionales de la salud para prevenir y tratar las infecciones por parvovirus humano.



Capítulo 4

Familia *Herpesviridae*

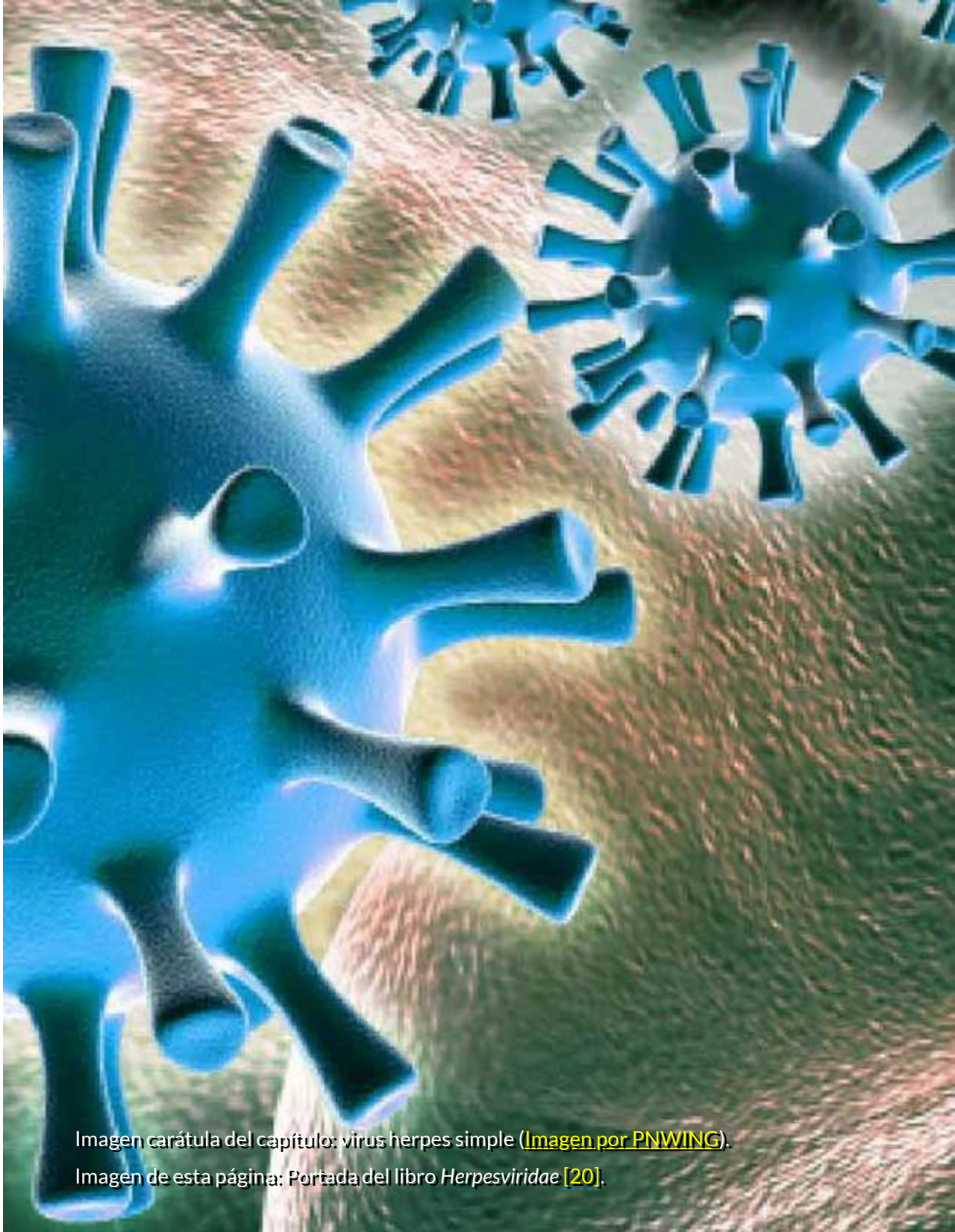


Imagen carátula del capítulo: virus herpes simple ([Imagen por PNWING](#)).

Imagen de esta página: Portada del libro *Herpesviridae* [\[20\]](#).

Familia *Herpesviridae*

4.1 Introducción

el *Herpesviridae* es una gran familia de virus de ADN que causan infecciones y ciertas enfermedades en animales, incluidos los humanos. Los miembros de esta familia también se conocen como herpesvirus. El nombre de la familia se deriva de la palabra griega *ἔρπειν* (*herpein* 'arrastrarse'), que se refiere a las lesiones cutáneas que se propagan, generalmente con ampollas, que se observan en brotes de *herpes simplex 1*, *herpes simplex 2* y *herpes zoster* (culebrilla). De los nueve tipos de herpesvirus humanos, se destaca el asociado al sarcoma de Kaposi (KSHV, también conocido como HHV-8) y el virus del beso o virus de Epstein-Barr, este último descubierto por Anthony Epstein e Yvonne Barr.

Un avión que se atrasó, una muestra que no llegó a tiempo y el inicio de un fin de semana que pasaría a la historia. Anthony Epstein recordó el accidentado descubrimiento... En 1961 Epstein escuchó una conferencia de un médico de Uganda sobre un extraño cáncer infantil. Relacionado con su campo investigativo, los casos llamaron la atención de Epstein. "Inmediatamente decidí parar todo lo que estaba haciendo y concentrarme en el virus detrás de este extraño tumor", le cuenta Epstein a la BBC. Se trasladó a Uganda a

tomar muestras de los linfomas, pero dar con el virus no fue fácil. "El problema era que cada muestra que tomábamos y examinábamos



Figura 4.1. Virólogo Anthony Epstein, co-descubridor del virus Epstein-Barr ([European Association for Haematopathology](#)).

con los métodos de diagnóstico existentes daban negativo. No había nada". "Incluso miramos en microscopios electrónicos, lo cual era muy inusual en esa época. Yo estaba muy decepcionado de que esta nueva y moderna herramienta no nos mostrara nada". Fueron dos años sin resultados. Hasta que ocurrió el milagro. ([BBC News](#)).

El resto de la historia la puedes consultar en el enlace anterior, ello para evitar la copia no permitida del artículo; sin embargo, basta decir que Epstein y Barr, por el tiempo transcurrido, habían decidido desechar la muestra pero, antes de hacerlo, Hepstein le dio una mirada en el microscopio, encontrando, finalmente, un nuevo tipo de virus *herpes*.



Los herpesvirus son una familia de virus muy comunes que causa una amplia variedad de enfermedades en seres humanos. Estos virus afectan principalmente la piel y las membranas mucosas, causando enfermedades como el herpes labial o el herpes genital. Estas enfermedades pueden ser incómodas y en algunos casos pueden ser potencialmente graves. Los herpesvirus pueden sobrevivir durante largos períodos de tiempo en el cuerpo humano, y estas infecciones a menudo vuelven a aparecer. Existen numerosos medicamentos que pueden ayudar a controlar los síntomas y a prevenir las recurrencias.

En la página siguiente, tal como nos informa ChatSonic, se evidencia los efectos sobre la piel de algunos virus herpes; entre ellos, el herpes simple neonatal, que es una enfermedad poco frecuente pero grave, por lo general causada por la transmisión del virus del herpes simple de la madre al recién nacido (las imágenes fueron tomadas de Wikimedia y HandWiki).

4.2 Virología

La familia *Herpesviridae* presenta tres subfamilias, la *Alphaherpesvirinae* (α), la *Betaherpesvirinae* (β) y la *Gammaherpesvirinae* (γ) pero, en cuanto al herpes que afecta a los humanos, se tiene:

Nombre	Subfamilia	Síndrome
Herpes simple-1 (HSV-1)	α	Herpes oral y/o genital, faringitis, encefalitis, eritema multiforme, eccema herpético, entre otros.
Herpes simple-2 (HSV-2)	α	
Virus de la varicela zóster (VZV)	α	Varicela y culebrilla.
Virus de Epstein-Barr (VEB)	γ	Un gran grupo de enfermedades benignas y malignas. que incluyen linfomas.



Nombre	Subfamilia	Síndrome
Citomegalovirus (CMV)	β	Retinitis.
Roseolovirus (HHV-6A y 6B, HHV-7)	β	Retinitis.
Herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi (KSHV)	γ	Sexta enfermedad (roséola infantil), encefalopatía.

4.2.1 Morfología

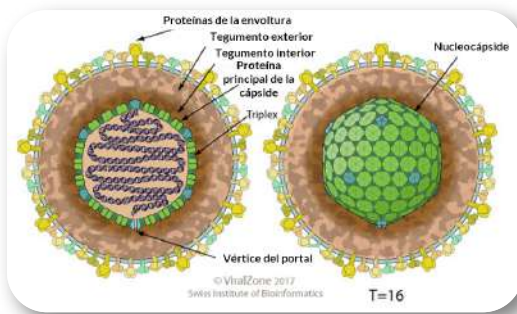
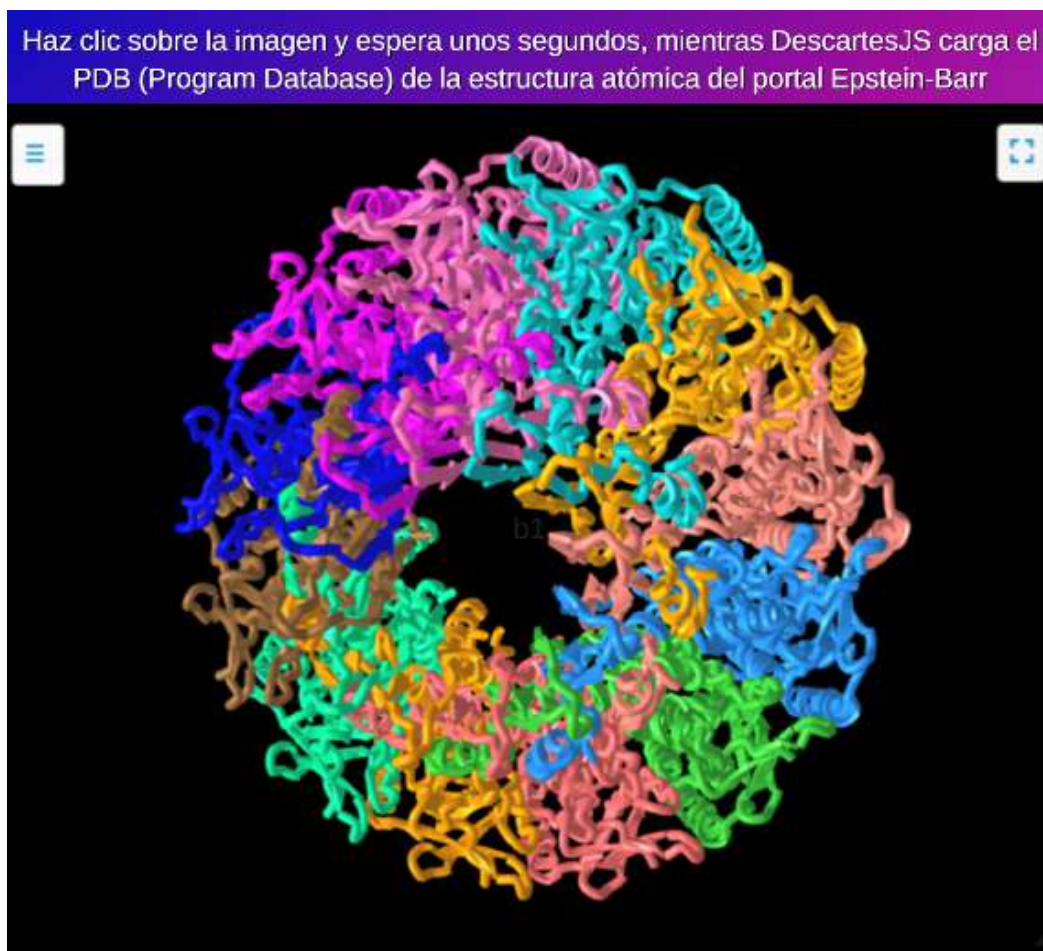


Figura 4.2. Dibujo esquemático de un virión de Herpesviridae ([Handwiki](#)).

Todos los miembros de *Herpesviridae* comparten una estructura común; un genoma de ADN lineal, monopartito, de doble cadena, relativamente grande, que codifica de 100 a 200 genes encerrados dentro de una jaula de proteína icosaédrica (con simetría $T = 16$) llamada cápside, que a su vez está envuelta en una

capa de proteína llamada tegumento que contiene ambas proteínas virales y ARNm virales y una bicapa lipídica llamada envoltura. Toda esta partícula se conoce como **virión**. Los componentes estructurales de un virión HSV típico son la envoltura de la bicapa lipídica, el tegumento, el ADN, los picos de glicoproteína y la nucleocápside. El virión de Herpes simplex de cuatro componentes abarca el genoma de ADN de doble cadena en una nucleocápside icosaédrica. La nucleocápside icosaédrica es similar a la del bacteriófago con cola en el ordencaudovirales. Esta cápside tiene 161 capsómeros que constan de 150 hexones y 11 pentones, así como un complejo portal que permite la entrada y salida del ADN en la cápside.

En el siguiente objeto interactivo, haz clic sobre la imagen y espera unos segundos a que la estructura sea cargada, la demora obedece a que se deben cargar más de 41,000 líneas de código del PDB de la estructura ¡Ten paciencia!.



Interactivo 4.1. Estructura atómica del portal del virus Epstein-Barr.

Aquí presentamos la estructura atómica de la proteína portal del virus de Epstein-Barr, resuelto por microscopía crioeléctronica a una resolución de 3,5 Å (véase Machón et al [\[21\]](#) para más información).

4.2.2 Genoma

Los virus del herpes humano de la familia *Herpesviridae* se caracterizan por tener un genoma de **ADN lineal de doble cadena**, una cápside icosaédrica rodeada por un tegumento, una capa amorfa de proteínas que rodea la cápside, y una envoltura formada por poliaminas, lípidos y glicoproteínas. El virus del herpes simple (VHS) se distribuye en todo el mundo y tiene la capacidad de infectar células epiteliales y neuronales estableciendo una infección persistente latente en el sistema nervioso [20].

Para el herpes simple, observa el siguiente video:



Video 4.1. Genoma del herpes simple (video del canal [Aupur Televisión](#) , Licencia Atribución de Creative Commons).

Hemos ampliado la información, consultando dos amigos... las IA ChatGPT y ChatSonic. Nos sorprende que la segunda no entrega las referencias consultadas.



El genoma es de tipo ADN lineal y de doble cadena. El tamaño del genoma varía entre los diferentes tipos de herpesvirus, pero en general es de alrededor de 150-200 kilobases, contiene información genética para la producción de proteínas esenciales para la replicación del virus y su capacidad para evadir la respuesta inmune del huésped. Los herpesvirus también tienen mecanismos de regulación de la expresión génica que les permiten adaptarse a diferentes entornos celulares y evitar la eliminación por el sistema inmunológico del huésped.



Writesonic

El genoma del virus del herpes es relativamente grande, lineal, bicatenario y compuesto de un fragmento de DNA de 100-230 kilobases. Está rodeado de una cápside icosaédrica compuesta de 162 capsómeros y una envoltura lipoproteica con glicoproteínas, proporcionando anclaje al hospedador, tiene algunas secuencias repetidas e invertidas que flanquean algunas de sus regiones, permitiendo la disposición circular y recombinación de genes [1]. Esta estructura viral permite que el virus pueda entrar en la célula y replicarse dentro del núcleo, y que las partículas virales se ensamblen en el núcleo para formar la envoltura vírica [2]. Los virus herpes también se caracterizan por su capacidad de diseminación de célula a célula [3].

Referencias:

[1] Virus del herpes simple - [Wikipedia](#)

[2] [VIRUS HERPES 1, 2, 6, 7 y 8](#)

[3] [Herpesvirus. Diccionario médico.](#) Universidad de Navarra.

4.3 Epidemiología

Los herpesvirus son conocidos por su capacidad para establecer infecciones de por vida. Una forma en que esto es posible es a través de la evasión inmune. Los herpesvirus tienen muchas formas diferentes de evadir el sistema inmunológico. Una de estas formas es mediante la codificación de una proteína que imita la interleucina 10 humana (hIL-10) y otra mediante la regulación a la baja del complejo principal de histocompatibilidad II (MHC II) en las células infectadas (esto se observa en casi todos los herpesvirus humanos).

4.3.1 Infección

De Handwiki, presentamos virus distintos de esta familia que se sabe que causan enfermedades en los seres humanos, destacando una de ellas en cada virus.



Virus del herpes simple-1 (HSV-1). Las infecciones se clasifican según la parte del cuerpo infectada. El **herpes oral** afecta la cara o la boca. Puede resultar en pequeñas ampollas en grupos a menudo llamados herpes labial o ampollas febriles o

puede simplemente causar dolor de garganta. Por lo general, se cura en dos a cuatro semanas. Con el tiempo, los episodios de enfermedad activa disminuyen en frecuencia y gravedad. Por otra parte, el herpes simple neonatal es una infección por HSV en un bebé. Es una condición rara pero grave, generalmente causada por la transmisión vertical de HSV-1 o -2 de la madre al recién nacido.



Herpes simple virus-2 (HSV-2). La **gingivoestomatitis** es una combinación de gingivitis y estomatitis, o una inflamación de la mucosa oral y la encía. La gingivoestomatitis herpética suele ser la presentación inicial durante la pri-

mera ("primaria") infección por herpes simple. Es de mayor gravedad que el herpes labial, la gingivoestomatitis herpética primaria es la infección viral más común de la boca.



Virus de la varicela zóster (VZV). La **varicela** es una enfermedad altamente contagiosa causada por la infección inicial con el virus varicela zoster (VZV). La enfermedad da como resultado una erupción cutánea característica que forma pequeñas ampollas que pican, que eventualmente se forman costras. Por lo general, comienza en el

pecho, la espalda y la cara. Luego se propaga al resto del cuerpo. La erupción y otros síntomas, como fiebre, cansancio y dolores de cabeza, suelen durar de cinco a siete días. En ocasiones, las complicaciones pueden incluir neumonía, inflamación del cerebro e infecciones bacterianas de la piel. La enfermedad suele ser más grave en adultos que en niños



Virus de Epstein-Barr (VEB). La mononucleosis infecciosa, también conocida como **fiebre glandular**, es una infección generalmente causada por el virus de Epstein-Barr. La mayoría de las personas se infectan con el virus cuando son niños, cuando la enfermedad produce pocos o ningún

síntoma. En adultos jóvenes, la enfermedad a menudo provoca fiebre, dolor de garganta, ganglios linfáticos agrandados en el cuello y cansancio. La mayoría de las personas se recuperan en dos a cuatro semanas; sin embargo, sentirse cansado puede durar meses.



Citomegalovirus (CMV). La **retinitis** es la inflamación de la retina en el ojo, que puede dañar permanentemente la retina y provocar ceguera. Su forma más común, llamada retinitis pigmentosa, tiene una

prevalencia de una de cada 2500 a 7000 personas. Esta condición es una de las principales causas que conduce a la ceguera en pacientes en el rango de edad de 20 a 60 años. La retinitis puede ser causada por varios agentes infecciosos, incluidos la toxoplasmosis, el citomegalovirus y la cándida.

La retinitis por citomegalovirus es una causa importante de ceguera en pacientes con SIDA. La cándida que se propaga a la retina desde el torrente sanguíneo generalmente da como resultado la producción de varios abscesos retinianos.



Roseolovirus. La **roséola**, también conocida como sexta enfermedad, es una enfermedad infecciosa causada por el herpesvirus humano 6 (HHV-6A, HHV-6B) o el herpesvirus humano 7 (HHV-7). La mayoría de las infecciones ocurren antes de los tres años. Los síntomas varían desde la ausencia hasta la presentación clásica de fiebre de aparición rápida seguida de una erupción. La fiebre generalmente dura de tres a cinco días, mientras que la erupción generalmente es rosada y dura menos de tres días. Las

complicaciones pueden incluir convulsiones febriles, siendo raras las complicaciones graves.



Herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi (KSHV).

El sarcoma de Kaposi es un tipo de cáncer que puede formar masas en la piel, en los ganglios linfáticos, en la boca o en otros órganos. Las lesiones cutáneas suelen

ser indoloras, moradas y pueden ser planas o elevadas. Las lesiones pueden ocurrir solas, multiplicarse en un área limitada o pueden estar diseminadas. Según el subtipo de enfermedad y el nivel de supresión inmunitaria, el KS puede empeorar de manera gradual o rápida. El KS es causado por una combinación de inmunosupresión (como por ejemplo debido al VIH/SIDA) e infección por el herpesvirus (KSHV).

4.3.2 Vacunas



Writesonic

Sólo se conocen dos vacunas y es contra el herpes zóster (culebrilla). La vacuna más reciente, llamada vacuna recombinante, contiene solo fragmentos no infecciosos del virus [2]. Esta vacuna es la preferida porque ofrece mejor protección y dura más tiempo. La vacuna más antigua, contenía virus vivos debilitados, pero ya no está disponible en los Estados Unidos [3]. Ambas vacunas se administran en dos dosis, con un intervalo entre dos y seis meses entre cada dosis y al menos dos meses después de la vacuna contra el virus vivo atenuado. Los efectos secundarios más comunes de la vacuna recombinante son dolor, dolor muscular, enrojecimiento y hinchazón en el sitio de la inyección, y dolor de cabeza, dolor muscular, fatiga, fiebre y dolor de estómago con la vacuna elaborada con virus vivos [1]. Los médicos generalmente esperan para dar la vacuna hasta que la enfermedad se resuelva.

Referencias:

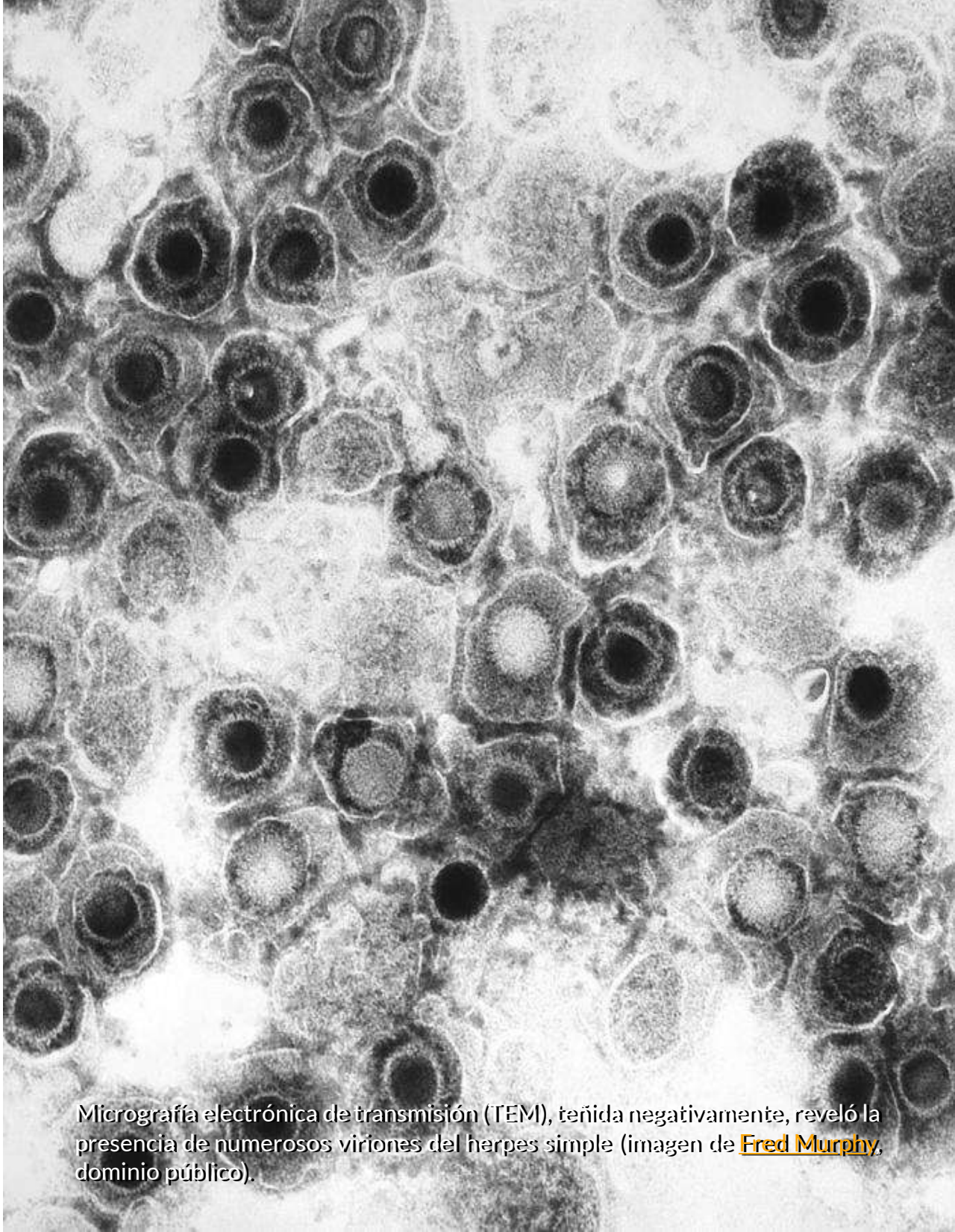
[1] [MedlinePlus](#)

[2] [MAYO CLINIC](#)

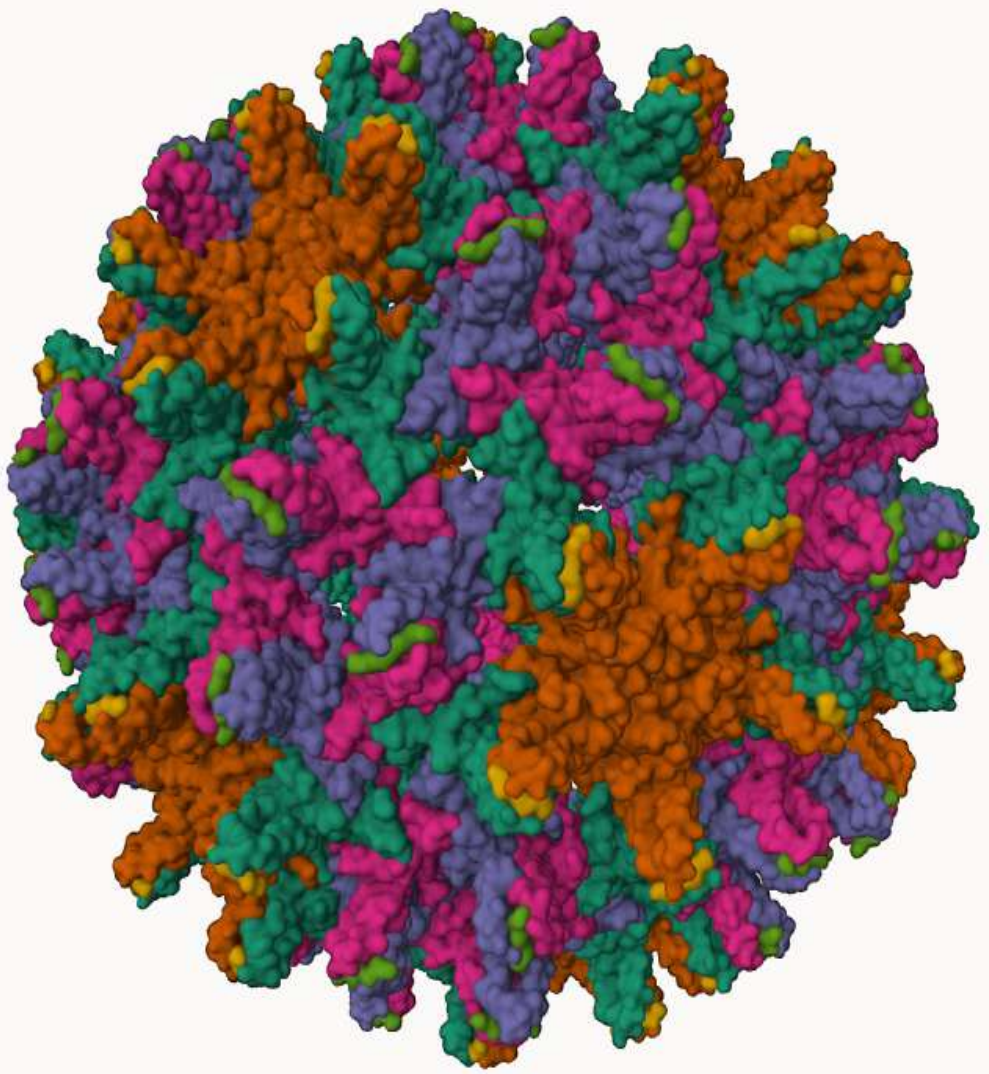
[3] [Herpesvirus. Diccionario médico.](#) Manual MERCK.



Hay varios estudios en curso que están investigando la posibilidad de desarrollar una vacuna contra el virus del herpes simple (HSV).



Micrografía electrónica de transmisión (TEM), teñida negativamente, reveló la presencia de numerosos viriones del herpes simple (imagen de [Fred Murphy](#), dominio público).



Capítulo 5

Familia *Hepadnaviridae*



Imagen carátula del capítulo: caracterización de las propiedades estructurales y termodinámicas de la unión de péptidos a las cápsidas de la proteína central de la hepatitis B (imagen generada con el pdb 7OEN en molstar).

Imagen de esta página: ilustración hepatitis en [MedlinePlus](#).

Familia *Hepadnaviridae*

5.1 Introducción

Familia de virus que causan infecciones en el hígado de humanos y de animales. Los *hepadnavirus* tienen un genoma muy corto de ADN parcialmente de doble hélice y parcialmente de hélice simple, circular. Como su replicación involucra un ARN intermedio, se incluyen en el Grupo VII de la Clasificación de Baltimore.

Aunque las enfermedades hepáticas transmisibles entre las poblaciones humanas se identificaron temprano en la historia de la medicina, la primera hepatitis conocida con un agente etiológico viral fue la hepatitis A, de la familia *picornaviridae*. El virus de la hepatitis B (VHB) se identificó como una infección distinta de la hepatitis A a través de su contaminación de las vacunas contra el sarampión, las paperas y la fiebre amarilla en las décadas de 1930 y 1940. El VHB se identificó como un nuevo virus de ADN en la década de 1960, seguido un par de décadas más tarde por el descubrimiento del *flavivirus* de la hepatitis C. El VHB fue identificado por primera vez en el laboratorio como el "agente de Australia" por Blumberg y colegas, trabajo que le valió a Blumberg el Premio Nobel de Medicina de 1976.

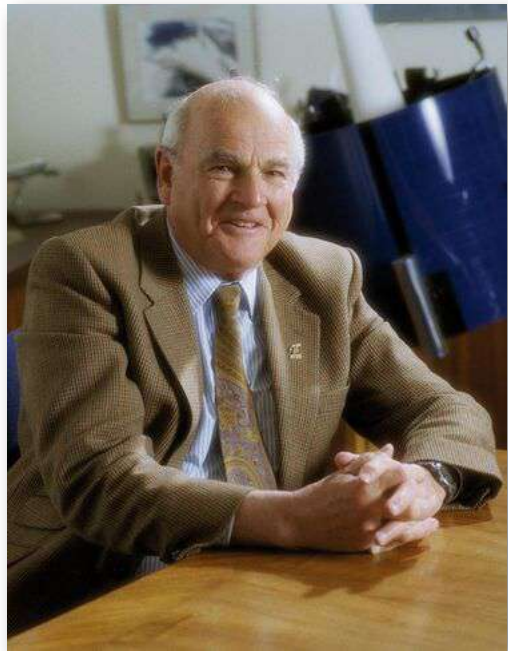


Figura 5.1. Baruch Samuel Blumberg, médico estadounidense, genetista y co-ganador del Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 1976 ([Tom Trower \(NASA\)](#)).

La familia *Hepadnaviridae* es una familia de virus ADN hepatotróficos que contienen genomas con ADN de doble hebra y que producen hepatitis en humanos y en animales. Esta familia incluye dos géneros: *AVIHEPADNAVIRUS* y *ORTHOHEPADNAVIRUS*. Estos virus incluyen el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis B del pato, el virus de la hepatitis B de la garza, el virus de la hepatitis de la ardilla, y el virus de la hepatitis B de la marmota [1]. La replicación de los *hepadnavirus* se lleva a cabo a través de un ARN intermediario que se transcribe de nuevo en ADN usando transcriptasa inversa [2]. Su genoma es circular y mide aproximadamente 3.2 kb [3].

Referencias:

[1] [Wikipedia](#)

[2] [quimica.es](#)

[3] [DeCS/MeSH](#).

5.2 Virología

Esta familia comprende dos géneros: *Orthohepadnavirus*; especie tipo: Virus de la hepatitis B y el *Avihepadnavirus*; especie tipo: Virus de la hepatitis B del pato. Nos ocuparemos del primer género.

El virus de la hepatitis B (VHB) es un pequeño virus de ADN con características inusuales similares a los retrovirus. Los virus relacionados se encuentran en marmotas, ardillas de tierra, ardillas de árbol, patos de Pekín y garzas. Según la comparación de secuencias, el VHB se clasifica en ocho genotipos, de la A a la H. Cada genotipo tiene una distribución geográfica distinta [22].

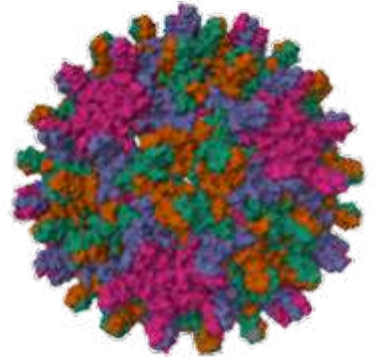
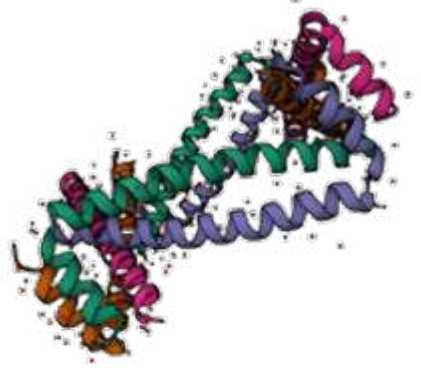
5.2.1 Morfología

La partícula del virus, llamada partícula de Dane (virión), consta de una envoltura lipídica externa y un núcleo de nucleocápside icosaédrico compuesto de proteína. La nucleocápside encierra el ADN viral y una ADN polimerasa que tiene una actividad de transcriptasa inversa similar a la de los retrovirus. La envoltura exterior contiene proteínas incrustadas que participan en la unión viral y la entrada en las células susceptibles. El virus es uno de los virus animales envueltos más pequeños con un diámetro de virión de 42 nm, pero pleomórfico (variación de la morfología). Existen formas, incluidos cuerpos filamentosos y esféricos que carecen de núcleo. Estas partículas no son infecciosas y están compuestas por el lípido y la proteína que forma parte de la superficie del virión, que se denomina antígeno de superficie (HBsAg), y se produce en exceso durante el ciclo de vida del virus.

Los componentes consisten en:



HBsAg (antígeno de superficie de la hepatitis B), fue la primera proteína del virus de la hepatitis B que se descubrió. Se compone de proteína pequeña (S), mediana (M) y grande (L).





HBcAg (Hepatitis B core antigen), es la principal proteína estructural de la nucleocápside icosaédrica del VHB y tiene función en la replicación del virus. La formación de la cápside es el principal factor de infección de la célula. El HBcAg contribuye a la eliminación del VHB in vivo, pero se desconoce si el HBcAg tiene que estar en forma de cápside para contribuir a la eliminación viral.

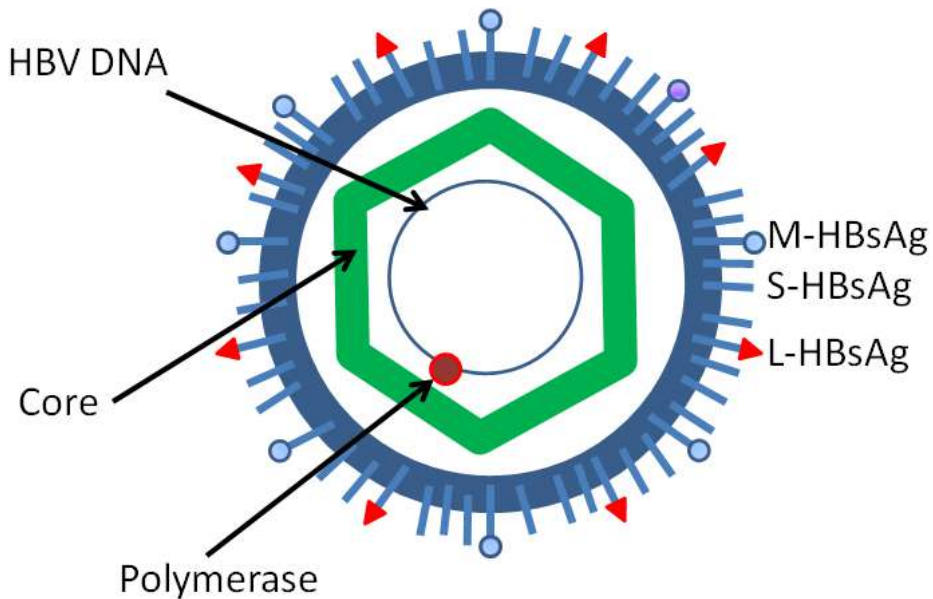


Figura 5.2. La estructura del virus de la *hepatitis B* ([Handwiki](#), CC BY-SA 3.0).



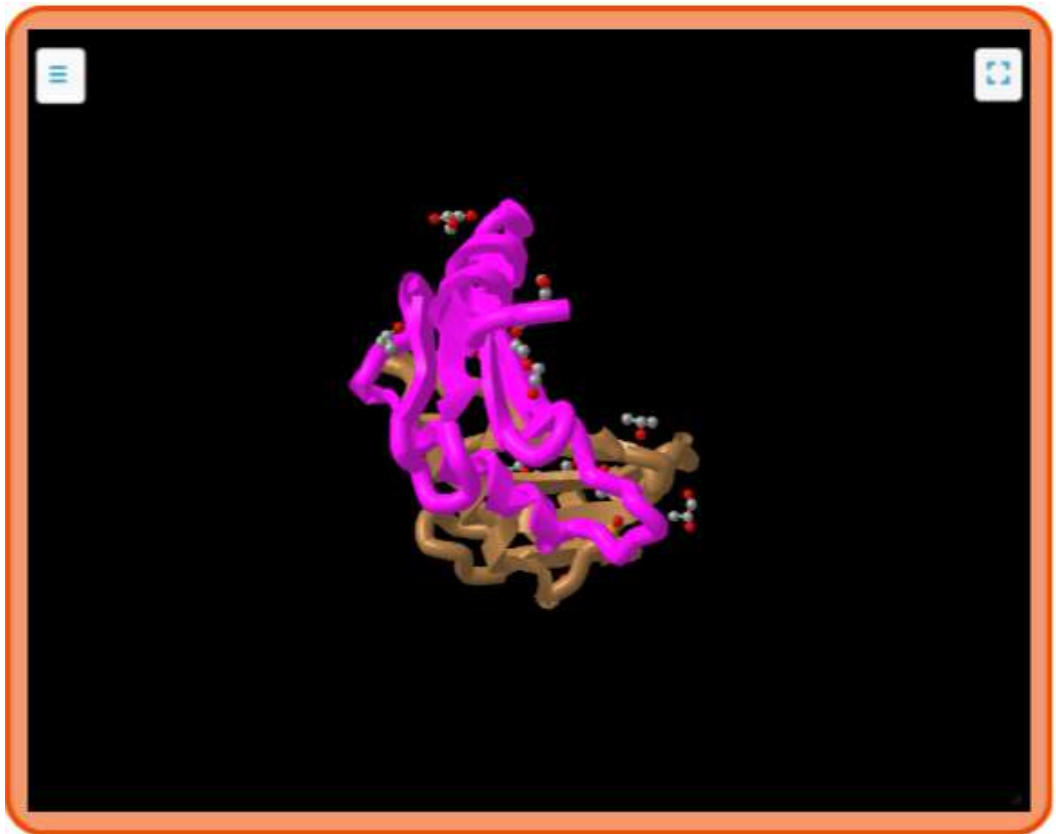
La ADN polimerasa del virus de la hepatitis B, se incorpora a la nucleocápside junto con el ARN pregenómico (ARNpg). Dentro de la cápside, el pgRNA sufre una transcripción inversa, formando la hebra (-) de ADN. Al mismo tiempo, la actividad ARNasa de la polimerasa degrada la mayor parte del molde de ARN. A esto le sigue la síntesis de la cadena de ADN (+), y la polimerasa termina unida covalentemente a la cadena de ADN (-). La polimerasa se descarta después de que el virión infecta una nueva célula.



El HBeAg (antígeno de la cubierta de la hepatitis B), se puede encontrar entre el núcleo de la nucleocápsida icosaédrica y la cubierta lipídica, pero se considera "no particulado" y se secreta y acumula en el suero.



HBx es pequeño, de 154 aminoácidos de largo, no estructural y tiene un papel importante en la enfermedad hepática asociada al VHB y en la replicación del VHB en las células HepG2. Muchas actividades se han relacionado con la expresión de HBx. Sin embargo, se desconocen los mecanismos moleculares de muchas de estas actividades.



Interactivo 5.1. Caracterización estructural de HBXIP: la proteína que interactúa con la proteína antiapoptótica survivina y la proteína viral oncogénica HBx (Véase García-Saez et al. [\[24\]](#)).

5.2.2 Genoma

El VHB tiene un genoma de ADN circular relajado, parcialmente bicatenario, pequeño (3,2 kb) que codifica cuatro ORF superpuestos. El ORF más grande codifica la polimerasa viral, que también tiene actividad de transcriptasa inversa (RT) que genera la primera hebra del genoma de ADN a partir de un intermediario de ARN. El segundo ORF más grande codifica las tres proteínas de la cubierta viral: antígeno de superficie (HBsAg) grande (L-), medio (M-) y pequeño (S-). Otro ORF codifica el prenúcleo, también conocido como antígeno E del VHB (HBeAg), y la proteína central, que forma la cápside viral. Finalmente, el ORF más pequeño codifica la proteína HBV X (HBx), una pequeña proteína reguladora que se ha demostrado que es necesaria para la replicación del HBV tanto in vitro como in vivo . Los ORF virales están codificados en distintos ARN poliadenilados y protegidos que se pueden dividir en transcritos genómicos y subgenómicos [\[23\]](#).



El genoma del virus de la hepatitis B es un ADN de cadena doble circular. El tamaño del genoma es de aproximadamente 3200 pares de bases, que codifica para un total de aproximadamente 4 proteínas: la proteína precursora de la superficie (HBsAg), la proteína precursora de la envoltura (HBcAg), la proteína precursora de polimerasa (Pol) y la proteína X (HBx). Estas proteínas son esenciales para la replicación y la patogenicidad del virus.

5.3 Epidemiología

La hepatitis B es una infección hepática potencialmente mortal causada por el virus de la *hepatitis B* (VHB). Representa un importante problema de salud a escala mundial, conlleva un alto riesgo de muerte por cirrosis y cáncer de hígado ([OMS](#)).

Observa el siguiente video, que explica diferentes causas del contagio de la hepatitis:



Video 5.1. ¿Qué son las Hepatitis Virales? (video del canal [Sociedad Mexicana de Virología](#) , Licencia Atribución de Creative Commons).

5.3.1 Infección

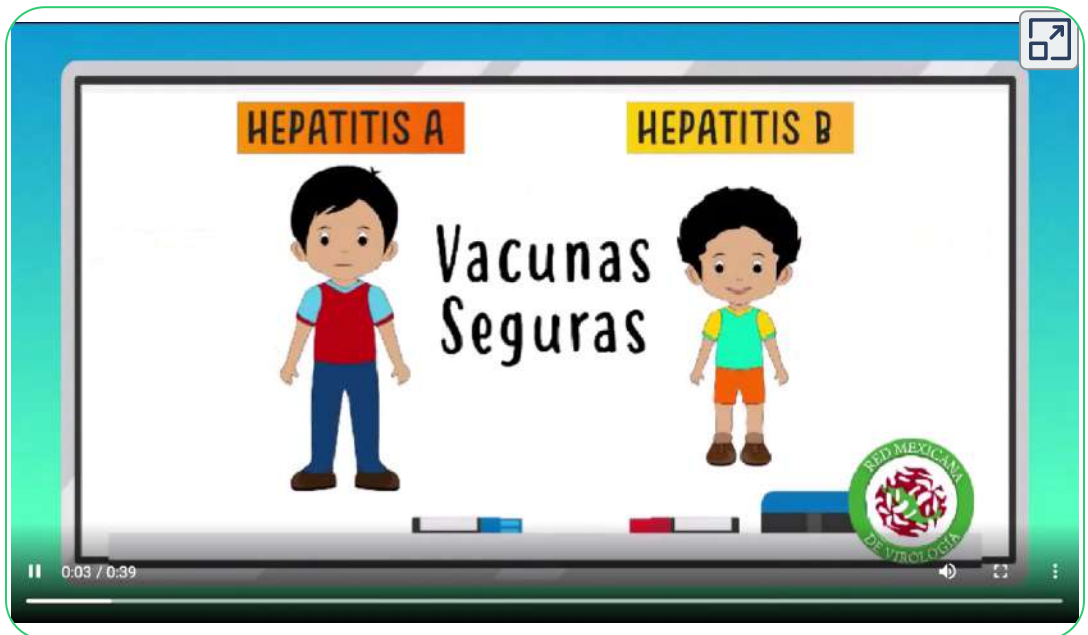
El amplio rango de frecuencias de portadores del VHB en diferentes partes del mundo se debe, fundamentalmente, a la edad de la primoinfección, que está inversamente relacionada con el riesgo de evolución a la cronicidad. La tasa de progresión de una infección aguda por VHB a una infección crónica es de, aproximadamente, el 90% si el VHB se contagia durante el período perinatal, del 20 al 50% si el contagio se produce entre el primer año de vida y los 5 años, y de menos del 5% si la infección ocurre en los adultos [...] El espectro clínico de la infección por VHB es muy variado, de tal manera que tanto la infección aguda como la crónica pueden pasar largo tiempo inadvertidas lo cual, junto a la facilidad para su transmisión, favorece enormemente su propagación [\[25\]](#).

5.3.2 Vacunas

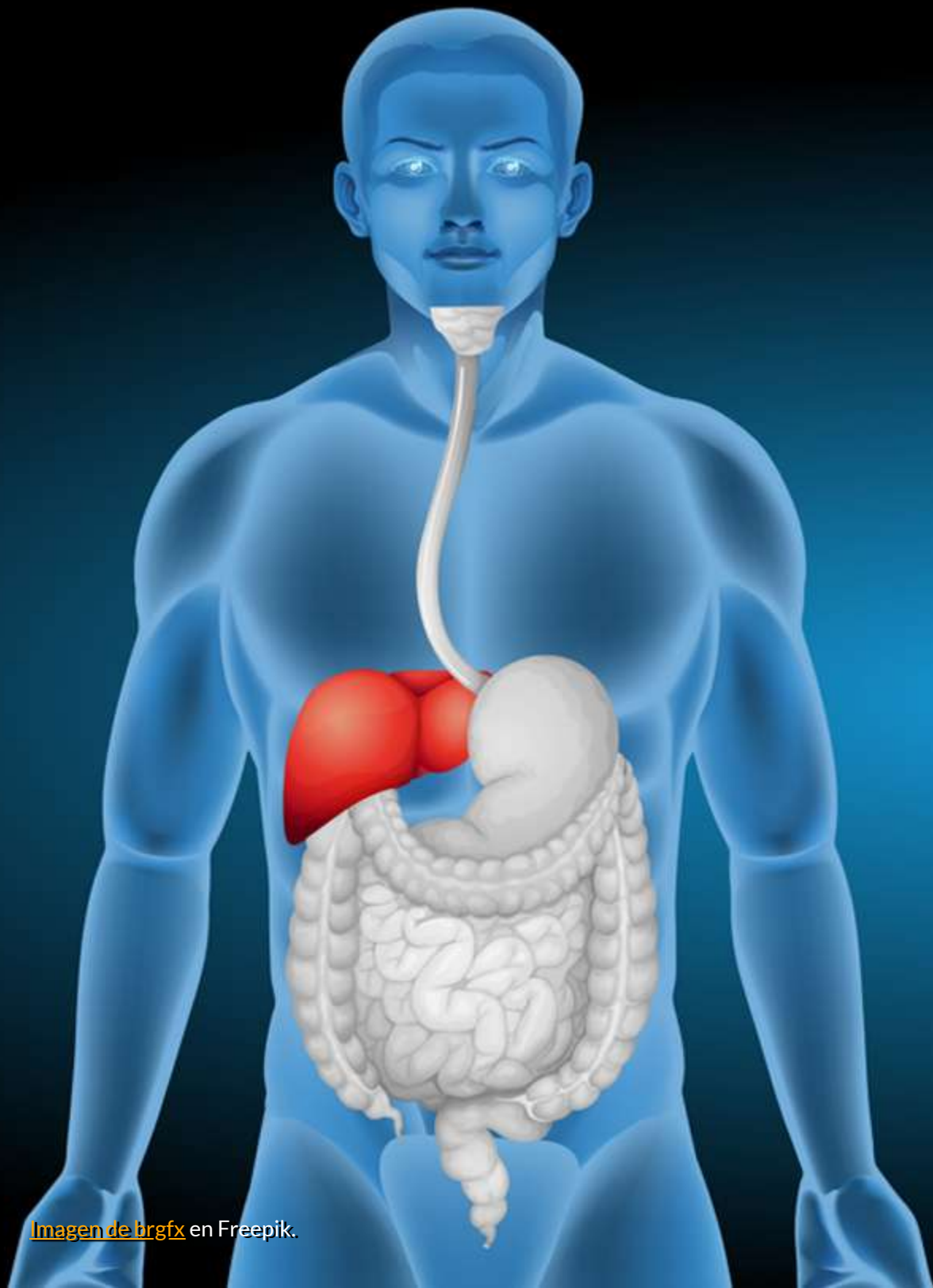


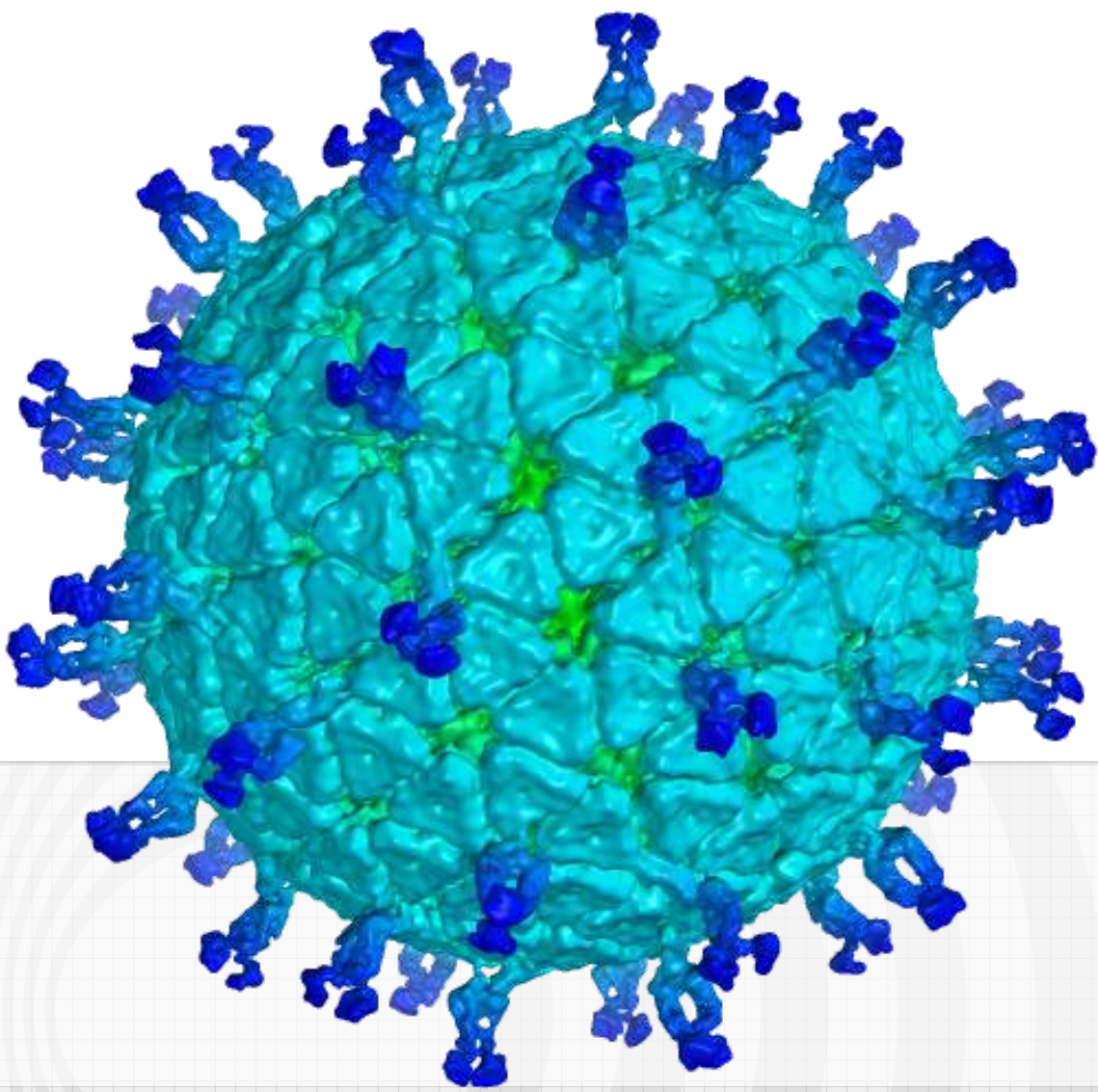
Hay varias vacunas contra la hepatitis. La vacuna contra la hepatitis A y la vacuna contra la hepatitis B son las dos vacunas más comunes. La vacuna contra la hepatitis A está hecha de una forma inactivada del virus de la hepatitis A, mientras que la vacuna contra la hepatitis B está hecha de una parte del virus de la hepatitis B llamada antígeno del superficie. También existe una vacuna combinada contra la hepatitis A y la hepatitis B.

Continuemos con el video de la Sociedad Mexicana de Virología:



Video 5.2. ¿Qué son las Hepatitis Virales? (video del canal [Sociedad Mexicana de Virología](#), Licencia Atribución de Creative Commons).





Capítulo 6

Familia *Reoviridae*

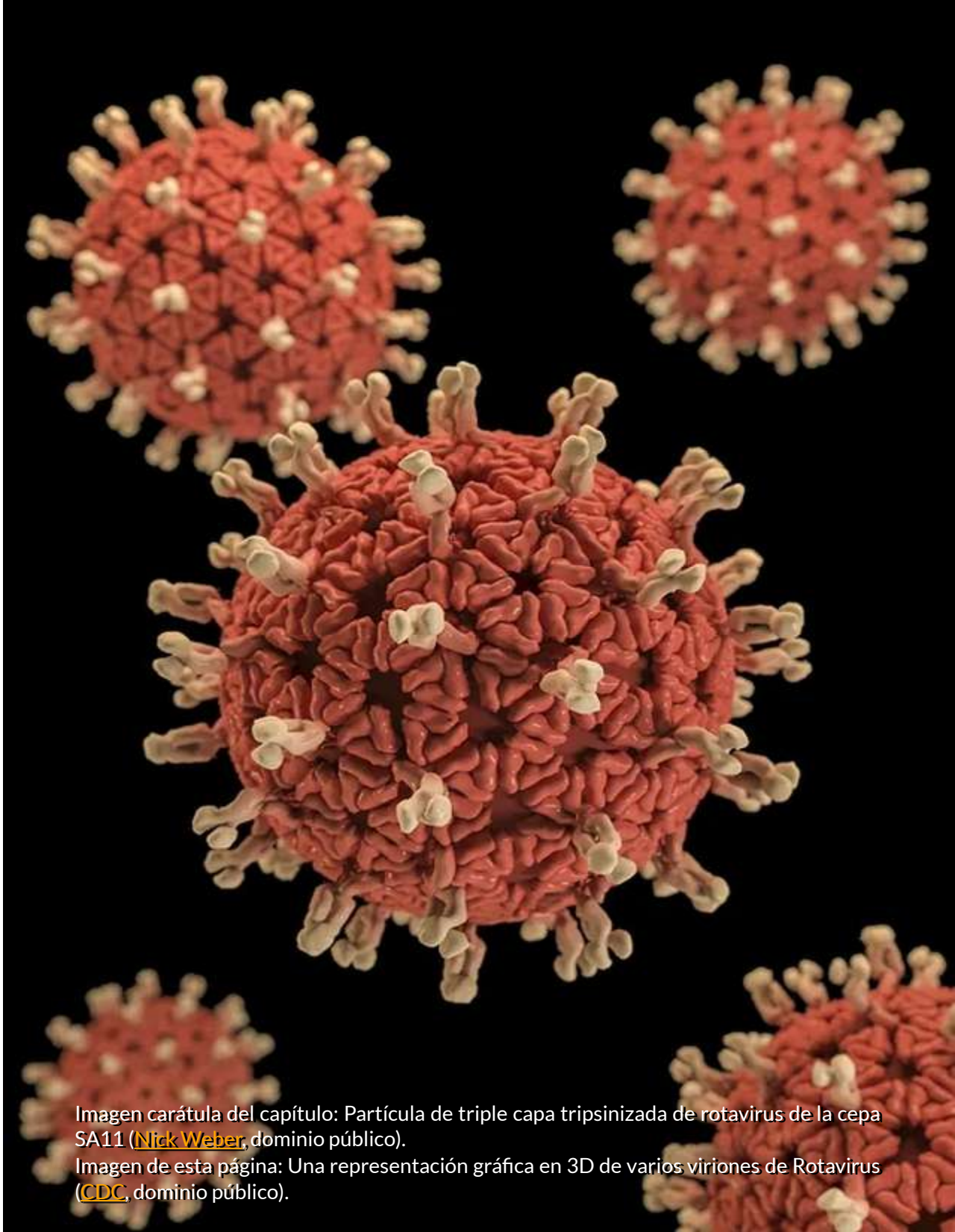


Imagen carátula del capítulo: Partícula de triple capa tripsinizada de rotavirus de la cepa SA11 ([Nick Weber](#), dominio público).

Imagen de esta página: Una representación gráfica en 3D de varios viriones de Rotavirus ([CDC](#), dominio público).

Familia *Reoviridae*

6.1 Introducción

La *reoviridae* es una familia de virus de ARN de doble cadena. Los virus miembros tienen una amplia gama de huéspedes, incluidos vertebrados, invertebrados, plantas, protistas y hongos. La falta de una envoltura lipídica ha permitido obtener estructuras tridimensionales de estos grandes virus complejos (diámetro ~60-100 nm), lo que revela una relación estructural y probablemente evolutiva con la familia de bacteriófagos cistovirus. En el género *rotavirus* se presenta la causa más común de enfermedad diarreica entre los bebés y niños pequeños.

En 1943, Jacob Light y Horace Hodes demostraron que un agente filtrable en las heces de los niños con diarrea infecciosa también causaba diarrea en el ganado. Tres décadas después, se demostró que las muestras conservadas del agente eran rotavirus. En 1973, Ruth Bishop y et al. describieron virus relacionados encontrados en niños con gastroenteritis. En 1974, Thomas Henry Flewett sugirió el nombre de rotavirus después de observar que, cuando se observa a través de un microscopio electrónico, una partícula de rotavirus parece una rueda (rota en latín), el nombre fue reconocido por el ICTV cuatro años después ([Handwiki](#)).



Figura 6.1. Virólogo Thomas Henry Flewett ([Handwiki](#)).

La familia *Reoviridae* es una familia de virus de ARN que infectan animales, protistas, hongos y plantas [1]. El genoma es ARN de cadena doble y por lo tanto se incluyen en el Grupo III de la Clasificación de Baltimore. El nombre de "*Reoviridae*" se deriva de "virus respiratorio entérico huérfano", en donde el término "virus huérfano" hace referencia al desconocimiento de alguna enfermedad a la que poder asociar al virus. Estos virus no tienen envoltura y sus cápsides icosaédricas están formadas por múltiples proteínas organizadas en dos capas concéntricas. El genoma de estos virus está compuesto de 10-12 segmentos de ARN bicatenario agrupados en tres categorías de acuerdo a su tamaño [1]. Algunos reovirus son patógenos para los animales, como el *Orthoreovirus*, que causa infección respiratoria y gastrointestinal ligera, y el *Rotavirus*, el virus más común relacionado con la diarrea severa en los niños [2] [3].

Referencias:

[1] [Wikipedia](#)

[2] [iNaturalist](#)

[3] [Universidad de Navarra](#).

6.2 Virología

Actualmente hay 97 especies en esta familia, dividida en 15 géneros en las dos subfamilias descritas por ChatGPT. Los *reovirus* pueden afectar el sistema gastrointestinal (como los rotavirus) y las vías respiratorias. El nombre "reo-" es un acrónimo de "virus huérfanos respiratorios entéricos".

El término "virus huérfano" se refiere al hecho de que se ha observado que algunos de estos virus no están asociados con ninguna enfermedad conocida. La familia *Reoviridae* se divide en las siguientes subfamilias y géneros:



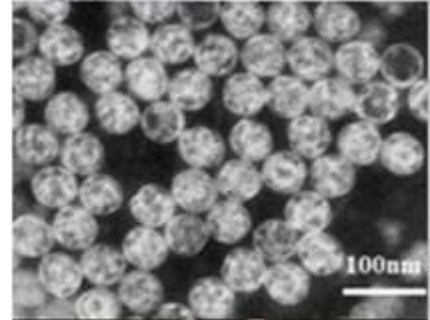
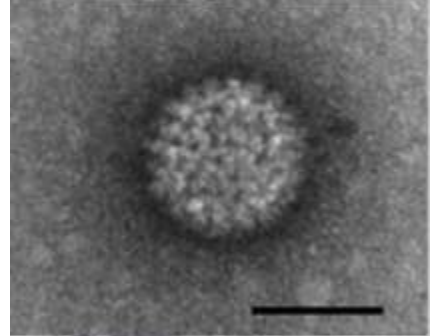
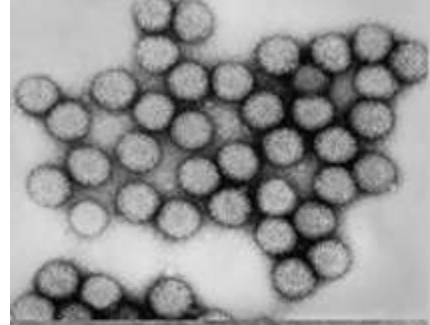
Sedoreovirinae

-  Cardoreovirus
-  mimoreovirus
-  Orbivirus
-  fitoreovirus
-  rotavirus
-  Seadornavirus



Spinareovirinae

-  Aquareovirus
-  coltivirus
-  citovirus
-  dinosaurio
-  Fiyivirus
-  Idnoreovirus
-  micoreovirus
-  ortoreovirus
-  Orizavirus



6.2.1 Morfología

Los *reovirus* no tienen envoltura y tienen una cápside icosaédrica compuesta por una cubierta proteica externa ($T = 13$) e interna ($T = 2$). Los estudios de ultraestructura muestran que las cápsides de los viriones se componen de dos o tres capas separadas, lo que depende del tipo de especie. La capa más interna (núcleo) tiene simetría icosaédrica $T=1$ y está compuesta por 60 tipos diferentes de proteínas estructurales.

6.2.2 Genoma

El núcleo contiene los segmentos del genoma, cada uno de ellos codifica una variedad de estructuras enzimáticas que se requieren para la transcripción. El núcleo está cubierto por la capa de la cápside $T = 13$ simetría icosaédrica. Los reovirus tienen una estructura única que contiene una proteína espiga glicosilada en la superficie ([Handwiki](#)).

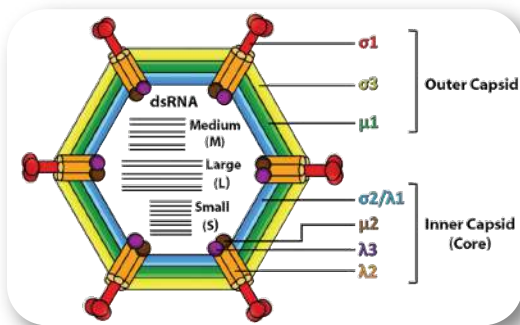


Figura 6.2. Estructura de un reovirus ([Handwiki](#)).

Los genomas de los virus de la familia *Reoviridae* contienen de 10 a 12 segmentos que se agrupan en tres categorías correspondientes a su tamaño: L (grande), M (mediano) y S (pequeño). Los segmentos oscilan entre 0,2 y 3 kpb y cada segmento codifica de 1 a 3 proteínas (10 a 14 proteínas en total). Las proteínas de los

virus de la familia *Reoviridae* se indican con el carácter griego correspondiente al segmento del que se tradujeron (el segmento L codifica proteínas λ , el segmento M codifica proteínas μ y el segmento S codifica proteínas σ).

Haz clic sobre la imagen y espera unos segundos, mientras DescartesJS carga el PDB de la estructura atómica del Reovirus $\sigma 1$



Interactivo 6.1. Reovirus $\sigma 1$ Complejado con Fragmentos Fab 5c6 (Véase Dietrich et al. [\[26\]](#)).

6.3 Epidemiología

Los *Respiratory Enteric Orphan viruses*, es decir, los reovirus (huérfanos), infectan las vías respiratorias e intestinales de los seres humanos, normalmente sin síntomas de enfermedad. Ocasionalmente producen una enfermedad febril leve o, muy raramente, complicaciones graves. Por otra parte, las infecciones por *rotavirus* causan gastroenteritis endémica/epidémica y diarrea infantil, solo superadas por infecciones respiratorias en bebés

menores de 24 meses, una de las principales causas de muerte en el mundo en desarrollo

6.3.1 Infección

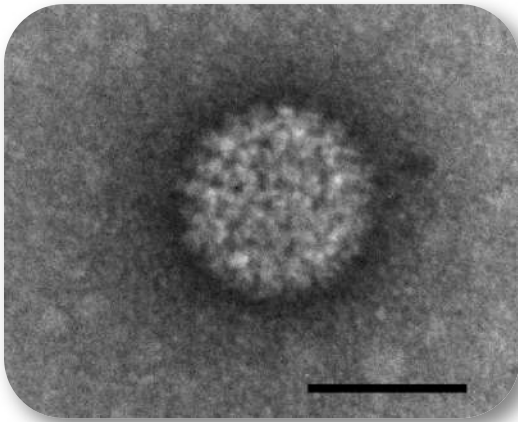


Figura 6.3. Partícula similar al virus de la lengua azul teñida negativamente que causó un efecto citopático en las células BHK-21. Barra de escala = 50 nm ([Toussaint et al.](#)).

Los *orbivirus*, de la subfamilia *Sedoreovirinae*, infectan aves y mamíferos, incluidos los humanos, y causan una variedad de fiebres hemorrágicas, encefalitis y otras afecciones; por ejemplo, la enfermedad de **peste equina africana** con fiebre seguida de muerte en cuestión de horas en un 90% de los animales infectados, o el virus de la **lengua azul**, que causa enfermedad de los ovinos, que también infecta al ganado vacuno.

La gastroenteritis por rotavirus es un grave problema de salud pública tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. La enfermedad es ubicua y afecta a casi todos los niños a la edad de 5 años. Los síntomas de la gastroenteritis por rotavirus son inespecíficos (es decir, diarrea, vómitos y fiebre), y la gravedad de la enfermedad varía considerablemente [\[27\]](#).

La gravedad de la infección por rotavirus depende de la edad. Aunque la enfermedad puede ocurrir a cualquier edad, la enfermedad, comúnmente, causa una enfermedad clínicamente significativa en bebés y niños pequeños. La primera infección después de los 3 meses de edad es generalmente la más significativa, y la gastroenteritis por rotavirus severa y deshidratante ocurre principalmente en bebés y niños de 3 a 35 meses. Las razones de la reducción de la gravedad de la

enfermedad en los recién nacidos no se comprenden por completo, pero debido a que la aparición de la enfermedad por rotavirus se corresponde con la disminución de los niveles de anticuerpos maternos, la protección temprana puede estar relacionada con los anticuerpos transplacentarios que persisten durante los primeros meses de vida. La gravedad de los síntomas varía según el espectro de la enfermedad, desde una diarrea acuosa leve de duración limitada hasta una diarrea intensa con vómitos y fiebre. La presentación clínica puede variar según el grupo de edad. En general, la primera infección después de los 3 meses de edad es la más grave. (Ibid.).

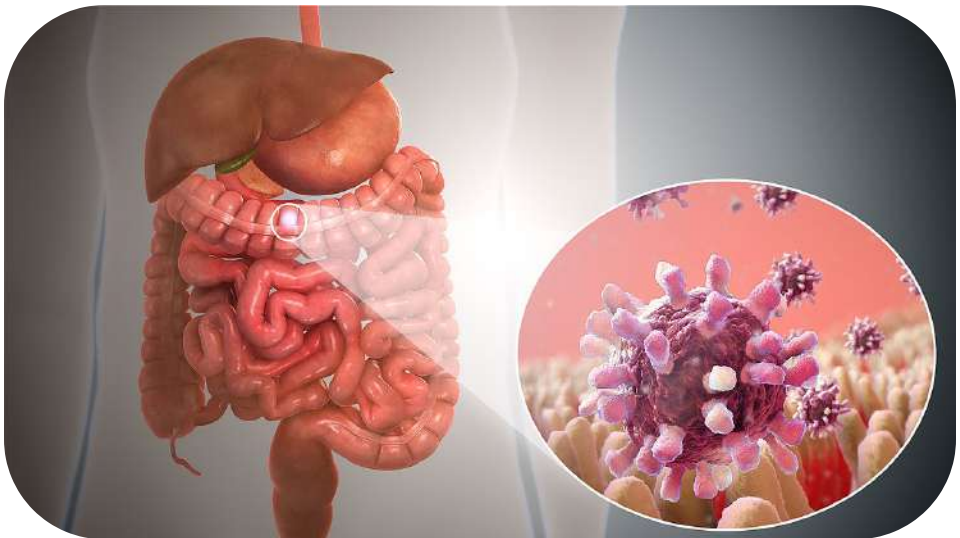


Figura 6.4. Inflamación del intestino grueso causada por una infección patógena ([Wikimedia Commons](#), CC BY-SA 4.0).

6.3.2 Vacunas

Cada año, los episodios de gastroenteritis por rotavirus en niños pequeños provocan más de 500.000 muertes y 2,4 millones de ingresos hospitalarios en todo el mundo. El desarrollo de vacunas se convirtió en una prioridad cuando la mejora de la higiene personal y los niveles de vida no lograron reducir significativamente la carga de esta enfermedad. Las vacunas contra el rotavirus se desarrollaron

imitando la inmunidad natural al proteger contra la gastroenteritis grave en niños pequeños, que de otro modo conduciría a la atención médica, la hospitalización o incluso la muerte. Las vacunas contra el rotavirus autorizadas parecen seguras y se toleran bien [\[28\]](#).

Hay cuatro vacunas rotavirus disponibles y precalificadas por la OMS, dos vacunas monovalente y dos pentavalente, con diferentes composiciones. Dos de ellas, una monovalente y otra pentavalente, han sido utilizadas en la Región de las Américas. Desde el 2006, 22 países y territorios de la Región han introducido la vacuna en sus programas de inmunización ([OPS](#)).

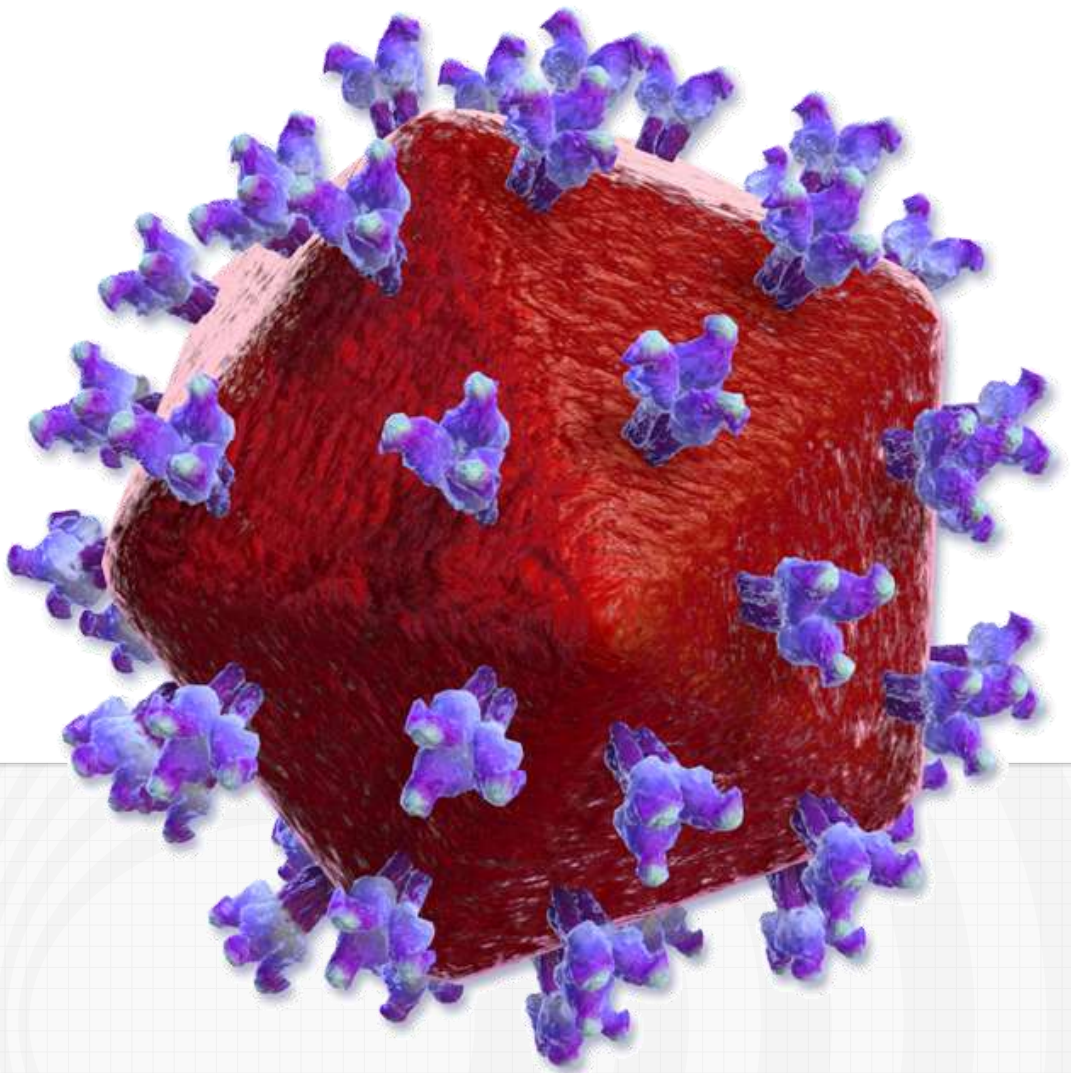
6.4 Mortalidad

En 2016, se estimó que las muertes por rotavirus de niños menores de 5 años han disminuido de 528.000 en 2000 a 215.000 en 2013 en el mundo. En 2018, en la América Latina y Caribe, fue observada una disminución de 64% de las hospitalizaciones por rotavirus, 32,8% de las hospitalizaciones por gastroenteritis aguda (GEA) y en 53,5% de las defunciones por GEA en niños menores de 5 años. En 2015, se estimó que 125,000 hospitalizaciones por rotavirus y 800 defunciones fueron prevenidas en los países que introdujeron la vacuna contra el rotavirus en la Región (Ibid).

En los países desarrollados la mortalidad por rotavirus es extremadamente baja, debido a que la terapia de rehidratación es de fácil acceso. Sin embargo, en los países subdesarrollados este microorganismo es responsable de entre 180.000 y 450.000 muertes anuales de niños menores de cinco años. El rotavirus A, que representa más del 90% de las gastroenteritis por rotavirus en humanos, es endémico en todo el mundo. En 2013, aproximadamente 215,000 niños menores de cinco años murieron a causa de infecciones por rotavirus, el 90 % de los cuales se encontraban en países en desarrollo ([EOL](#)).



Ilustración de vesículas unidas a la membrana que contienen grupos de virus, incluidos rotavirus y norovirus, dentro del intestino. Los rotavirus se muestran en las vesículas grandes, mientras que los norovirus se muestran en las vesículas más pequeñas ([Ethan Tyler y Nihal Altan-Bonnet](#), CC BY-NC 2.0).



Capítulo 7

Familia *Retroviridae*

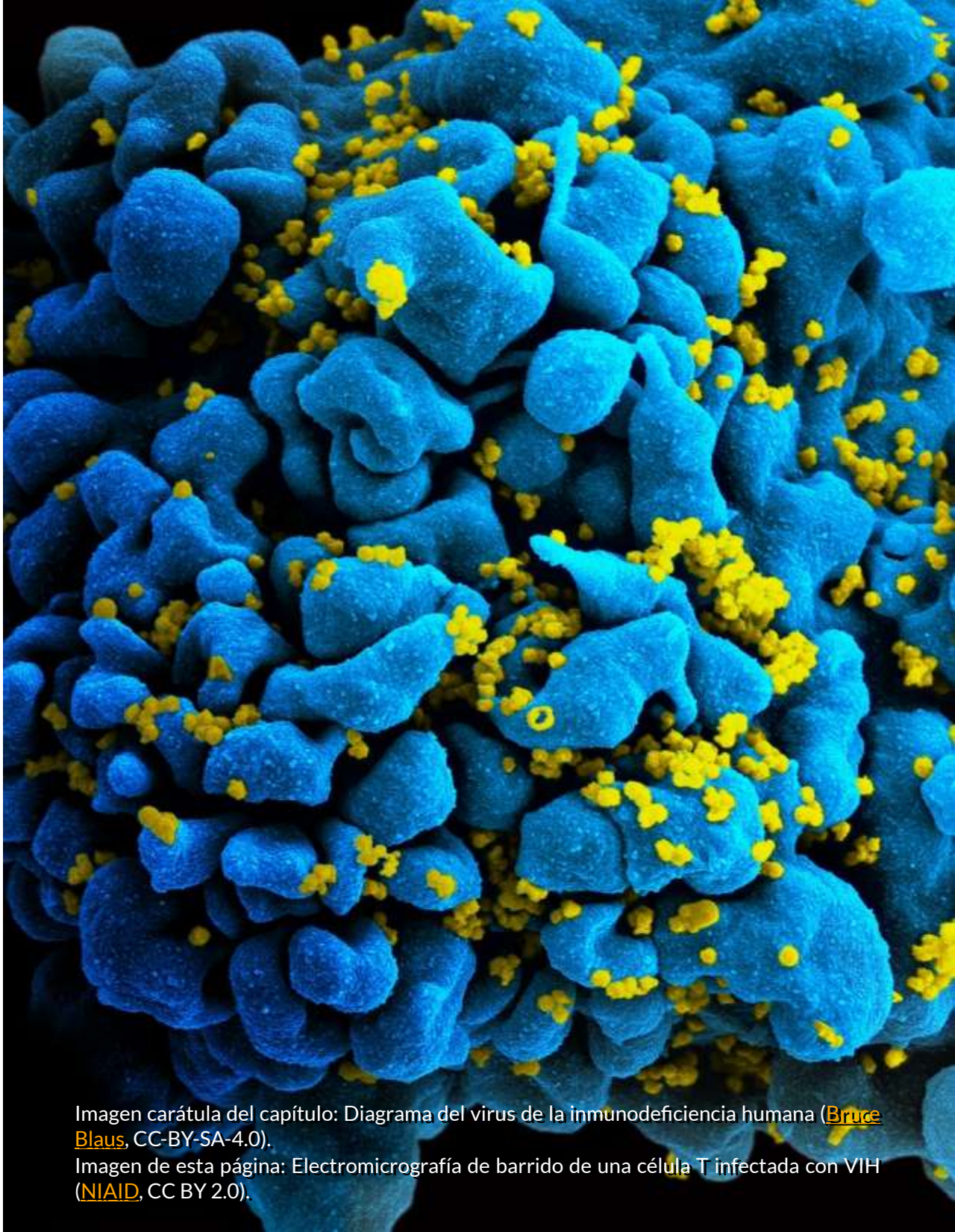


Imagen carátula del capítulo: Diagrama del virus de la inmunodeficiencia humana ([Bruce Blaus](#), CC-BY-SA-4.0).

Imagen de esta página: Electromicrografía de barrido de una célula T infectada con VIH ([NIAID](#), CC BY 2.0).

Familia *Retroviridae*

7.1 Introducción

Retroviridae es una familia de virus que comprende los retrovirus. Son virus con genoma de ARN monocatenario de polaridad positiva y se replican de manera inusual a través de una forma intermedia de ADN bicatenario. Este proceso se lleva a cabo mediante una enzima: la **retrotranscriptasa** o **transcriptasa inversa**, que dirige la síntesis de ADN a través de ARN y posee una importancia extraordinaria en la manipulación genética. Los retrovirus son responsables de muchas enfermedades, incluyendo algunos cánceres y el sida (VIH).

Uno de los virus más conocidos de esta familia, es virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que es un lentivirus, que causa la infección por VIH. Su descubrimiento se remonta a 1983, cuando distintos equipos de investigadores empezaron a buscar un virus asociado a los casos conocidos de inmunodeficiencia adquirida, tal vez un retrovirus como el que se sabía producía la inmunodeficiencia del gato o como el HTLV, productor de un tipo de leucemia. En 1983, en el Instituto Pasteur de París, un equipo dedicado a la investigación de la relación entre retrovirus y cáncer dirigido por J.C. Chermann, F. Barré-Sinoussi y L. Montagnier, encontró un candidato al que denominó *lymphadenopathy-associated virus* (virus asociado a la linfadenopatía, LAV). En 1984 el equipo de R. Gallo confirmó el descubrimiento, pero llamando al virus *human T*



Figura 7.1. De izquierda a derecha, Montagnier, Barré-Sinoussi y zur Hausen tras recibir el Premio Nobel de Medicina en 2008. Los dos primeros fueron reconocidos por el descubrimiento del VIH ([Prolineserver](#)).

lymphotropic virus type III (virus linfotrópico T humano tipo III, con las siglas HTLV-III). Se produjo una subsecuente disputa sobre la prioridad en la que quedó claro que Gallo había descrito el virus solo después de haber recibido muestras de los franceses. Como parte de la resolución del conflicto, el virus adquirió su denominación definitiva, *human immunodeficiency virus* (HIV) que en castellano se expresa como virus de la inmunodeficiencia humana.



La Retroviridae es una familia de virus de ARN que contiene los retrovirus, que se caracterizan por tener un genoma de ARN y la capacidad de integrarse en el genoma del huésped. Los miembros más conocidos de esta familia son el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que causa el sida, y el virus de la leucemia linfocítica humana (HTLV).

7.2 Virología

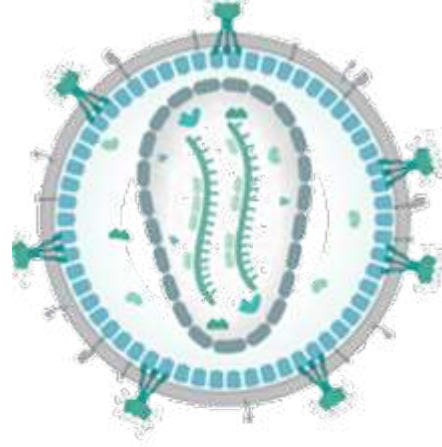
Aunque los retrovirus tienen diferentes subfamilias, se dividen en tres grupos básicos: los *oncoretrovirus* (retrovirus oncogénicos), los *lentivirus* (retrovirus lentos) y los *spumavirus* (virus espumosos). Los *oncoretrovirus* pueden causar cáncer en algunas especies, los *lentivirus* pueden causar inmunodeficiencia severa y muerte en humanos y otros animales, y los *spumavirus* son benignos y no están relacionados con ninguna enfermedad en humanos o animales.

La familia *Retroviridae* comprende dos subfamilias y once géneros, que presentamos a continuación. Se destaca, que la primera subfamilia nombra los retrovirus anteponiendo una letra griega (excepto el *lentivirus*) y, en la segunda, por usar términos asociados a los animales hospedadores (bovinos, equinos, felinos y simios) [\[29\]](#).



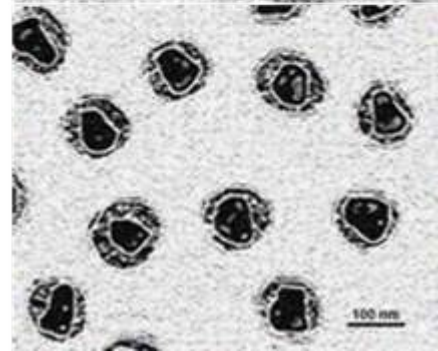
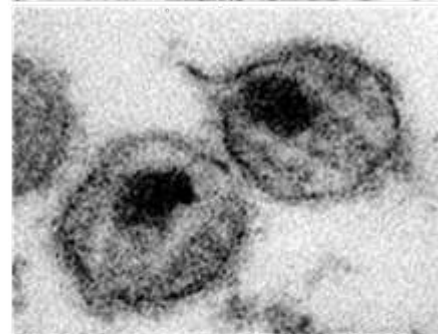
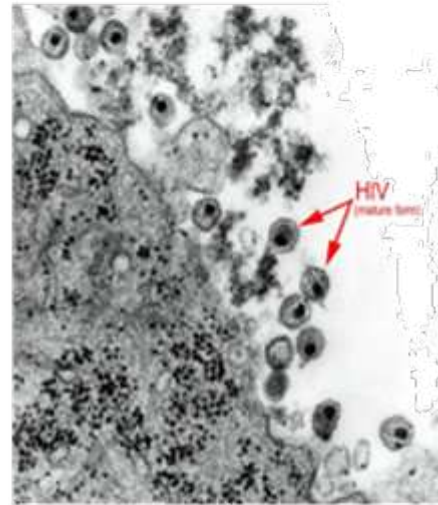
Orthoretrovirinae

- Alpharetrovirus
- Betaretrovirus
- Deltaretrovirus
- Epsilonretrovirus
- Gammaretrovirus
- Lentivirus



Spumaretrovirinae

- Bovispumavirus
- Equispumvirus
- Felispumavirus
- Prosimiispumavirus
- Simiispumavirus



7.2.1 Morfología

Los viriones son esféricos, envueltos y de 80 a 100 nm de diámetro. Las proyecciones superficiales de glicoproteína tienen una longitud de aproximadamente 8 nm, espaciadas irregularmente. El núcleo interno de la cápside comprende proteínas de la cápside ensambladas que abarcan un complejo de proteínas de la nucleocápside y ácido nucleico viral. La nucleocápside

aparentemente esférica (nucleoide) es excéntrica para los miembros del género *Betaretrovirus*, concéntrica para los miembros de los géneros *Alpharetrovirus*, *Gammaretrovirus*, *Deltaretrovirus*, y con forma de bastón o cono truncado para los miembros del género *Lentivirus*. Miembros de la subfamilia *Spumaretrovirinae* tienen nucleocápsides esféricas concéntricas (Figura 7.1) [29].

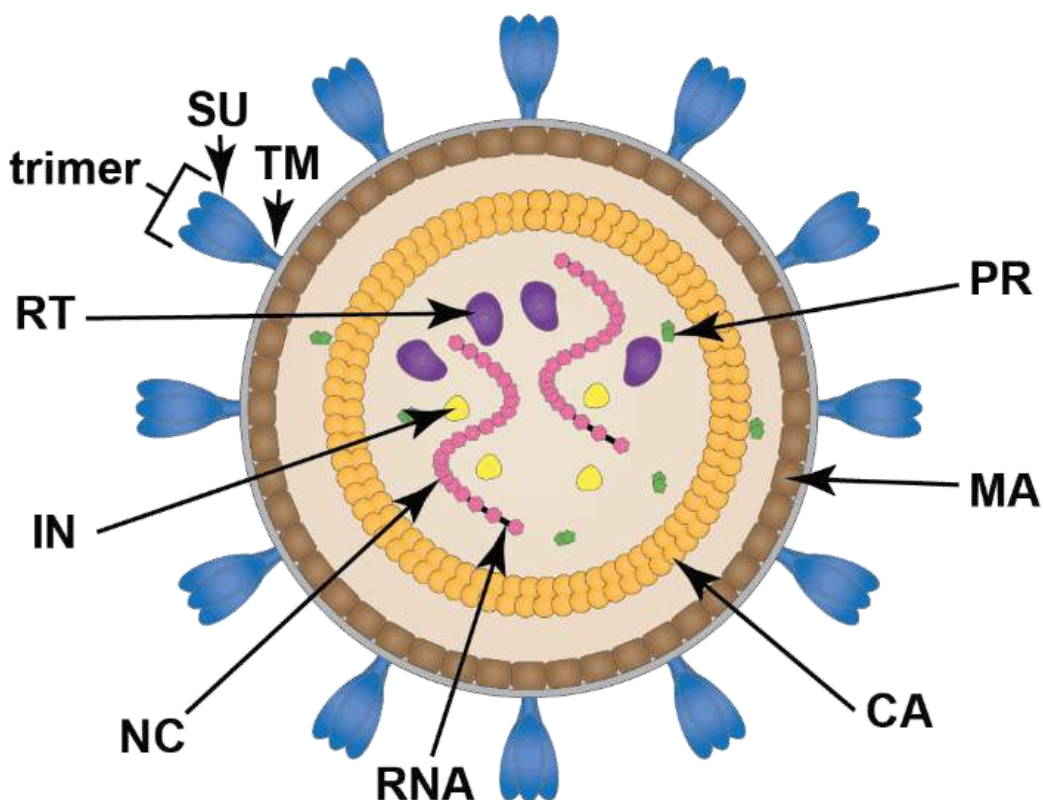
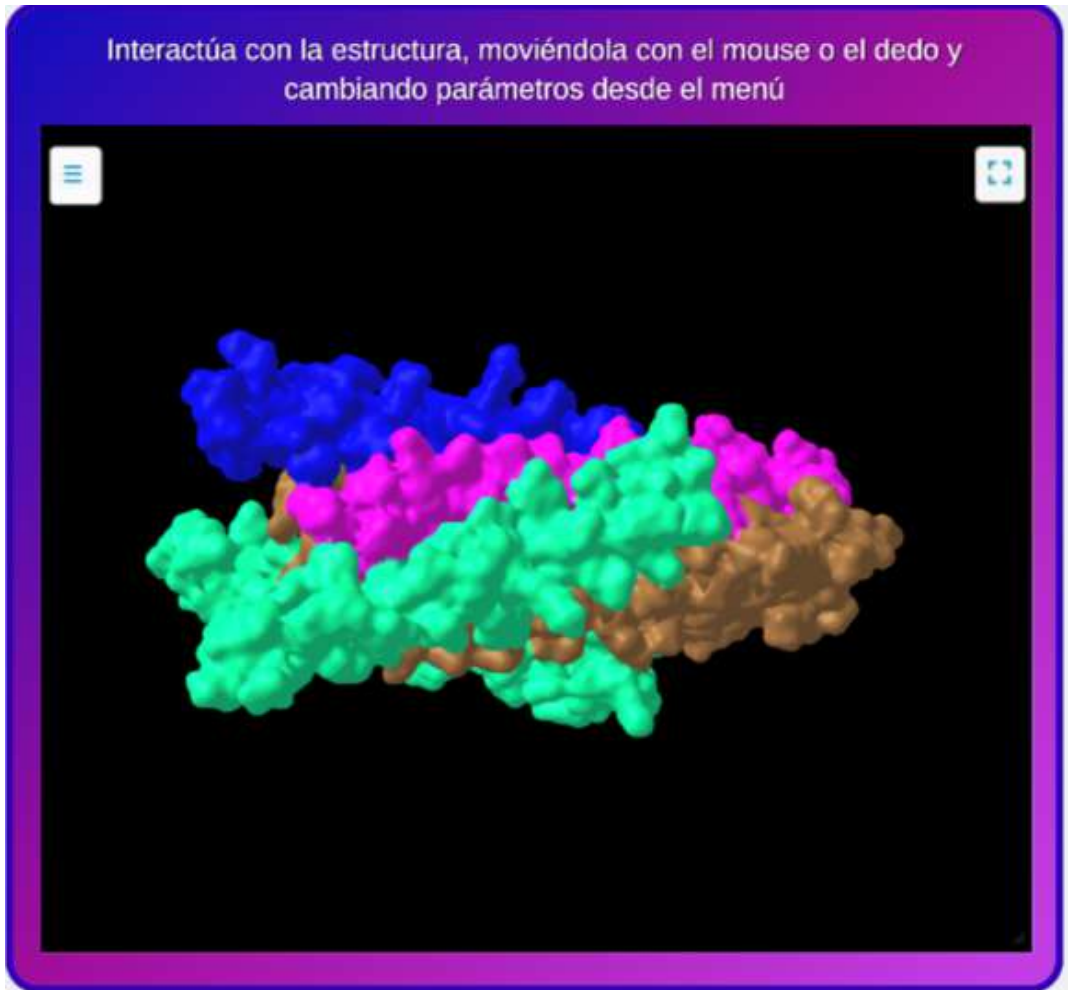


Figura 7.2. Estructura de las partículas de retrovirus. Esquema (no a escala) que muestra las ubicaciones inferidas de varias estructuras y proteínas comunes a los viriones retrovirales: MA – matriz; CA–cápside; NC – nucleocápside; PR – proteasa; RT– transcriptasa inversa; IN -integrasa; SU – subunidad de superficie; TM - subunidad transmembrana (Ibid.).

La siguiente estructura atómica fue obtenida del Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (ZAIRE 6 AISLADO).



Interactivo 7.1. Nuevo complejo inhibidor de la entrada del VIH MTSFT/T23 (Para el seguimiento de similitudes estructurales entre complejos macromoleculares, véase Madej et al. [\[30\]](#)).

7.2.2 Genoma

El genoma del virus toma la forma de un ARNm de polaridad positiva, incluida la cap 5' y la poly-A 3' dentro del virión. Una vez dentro de la célula del huésped, la cadena de ARN se somete a la transcripción inversa en el citosol y es integrado en el genoma del huésped, momento en que el ADN retroviral se denomina provirus.

En el caso del VIH, el genoma consta de dos moléculas de ARN de cadena simple y polaridad positiva. Las moléculas de ARN están físicamente unidas mediante puentes de hidrógeno en sus extremos 5', lo que hace que sea difícil la encapsidación de más de 2 moléculas en un provirus.

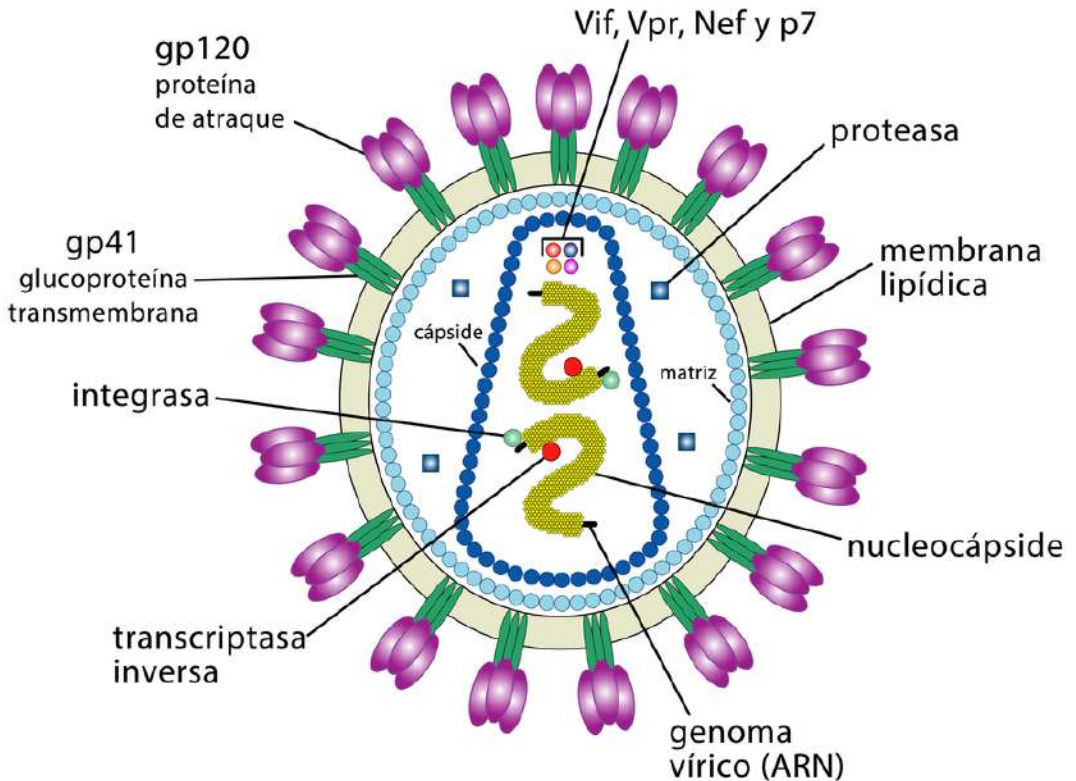


Figura 7.3. Retrovirus ([US National Institute of Health](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2701061/), modificado por Carl Henderson, dominio público).

La organización genómica es siempre la misma, 5'-Gag-Pol-env-3', y además dependiendo del tipo de retrovirus, hay genes accesorios que se solapan con los genes principales. A pesar de la inmensa variabilidad entre los distintos tipos de retrovirus, podemos decir que la partícula viral se compone de:

-  Envoltura formada por una glicoproteína de superficie (SU) y una proteína de transmembrana (TM).
-  Cápside viral o core que incluye las proteínas de la matriz (MA), cápside (CA) y nucleocápside (NC).
-  Enzimas como la transcriptasa inversa (RT), proteasa (PR), integrasa (IN), que son muy importantes para la replicación del virus.
-  Otras proteínas no esenciales para el virus.

7.3 Epidemiología

Si bien se pensaba clásicamente que la transcripción solo se producía de ADN a ARN, la **transcriptasa inversa** transcribe el ARN a ADN. El término "retro" en retrovirus se refiere a esta inversión (hacer ADN a partir de ARN) de la dirección habitual de transcripción. Estas inserciones son transcritas por las enzimas del huésped en nuevas moléculas de ARN que ingresan al citosol. A continuación, algunas de estas moléculas de ARN se traducen en proteínas virales. Las proteínas codificadas por los genes gag y pol se traducen de ARNm de longitud genómica en poliproteínas Gag y Gag-Pol. Por ejemplo, para el gen gag; se traduce en moléculas de la proteína de la cápside, y para el polgene; se traduce en moléculas de transcriptasa inversa. Los retrovirus necesitan mucha más cantidad de proteínas Gag que de proteínas Pol y han desarrollado sistemas avanzados para sintetizar la cantidad requerida de cada una.

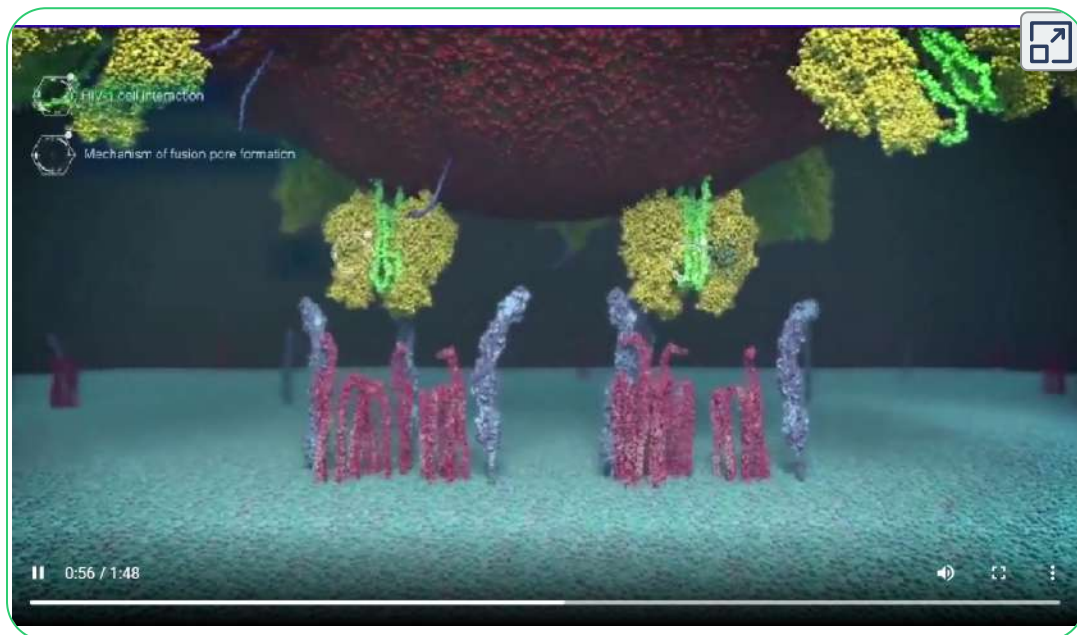
Es importante tener en cuenta que un retrovirus debe "traer" su propia transcriptasa inversa en su cápside, de lo contrario, no puede utilizar las enzimas de la célula infectada para llevar a cabo la tarea, debido a la naturaleza inusual de producir ADN a partir de ARN.

Una dificultad a la que se enfrentan algunos retrovirus, como el

retrovirus Moloney, implica el requisito de que las células se dividan activamente para la transducción. Como resultado, células como las neuronas son muy resistentes a la infección y transducción por retrovirus. Esto da lugar a la preocupación de que la mutagénesis por inserción debida a la integración en el genoma del huésped podría provocar cáncer o leucemia. Esto es diferente a Lentivirus, que pueden integrar su ARN en el genoma de las células huésped que no se dividen.

7.3.1 Infección

Observa el siguiente video, en el que se muestra una animación 3D para comprender la función de las proteínas de fusión viral tipo I, involucradas en la infección celular, y tomando el virus de la inmunodeficiencia humana tipo I (VIH-1) como ejemplo de un lentivirus/retrovirus importante:



Video 7.1. Proceso de entrada viral del virus del VIH (video del canal [SciArt3D](#) [FabLabULL](#) , Licencia Atribución de Creative Commons).



El proceso de infección de los retrovirus es un poco complejo, pero en general implica los siguientes pasos:

-  El virus se une a un receptor específico en la superficie de la célula huésped, lo que permite la entrada del virus en la célula.
-  Una vez dentro de la célula, el virus se une a una enzima llamada transcriptasa inversa, que utiliza el material genético del virus (ARN) para producir una copia de ADN complementaria (cADN).
-  La cADN se integra en el genoma de la célula huésped, lo que permite que el virus se replique junto con la célula.
-  La célula infectada comienza a producir nuevas partículas virales, que pueden salir de la célula y infectar otras células.

Es importante mencionar que algunos retrovirus como el VIH, afectan específicamente al sistema inmunológico, debilitando sus capacidades para combatir infecciones.

Con respecto al VIH, este solo se puede transmitir a través del contacto entre fluidos corporales que poseen una alta concentración viral. El virus no se transmite de manera casual. De acuerdo con los CDC (Centro para el control y la prevención de enfermedades) de Estados Unidos, no se han encontrado casos en que abrazos, besos secos o saludos con las manos hayan sido causantes de infección. El virus ha sido aislado en la saliva, las lágrimas, la orina, el semen, el

líquido preseminal, los fluidos vaginales, el líquido amniótico, la leche materna, el líquido cefalorraquídeo y la sangre, entre otros fluidos corporales humanos.

Las tres formas de transmisión del VIH son:

 **Sexual** (relaciones sexuales sin protección). Por relaciones sexuales orales, vaginales o anales sin protección en el contacto de secreciones infectadas con la mucosa genital, rectal u oral de la otra persona. Por ello, se considera el VIH como una infección de transmisión sexual.

 **Sanguínea** (por sangre). Por contacto con sangre al compartir jeringas para la utilización de drogas inyectables u otros elementos para el consumo, así como otros elementos cortopunzantes como los usados durante la realización de piercings, tatuajes y escarificaciones. La transmisión también se puede producir por transfusiones de sangre o productos derivados de la sangre no controladas, lo que ha afectado particularmente a personas hemofílicas en los inicios de la epidemia. La transmisión sanguínea también puede producirse en personas trabajadoras de la salud que se exponen accidentalmente.

 **Perinatal** (de madre a hijo). La transmisión puede ocurrir durante el embarazo, el parto o la lactancia. Actualmente es posible controlar la transmisión por esta vía para lo que un aspecto clave es el conocimiento del diagnóstico de la madre para poder tomar las medidas necesarias.



7.3.2 Vacunas

Debido a que la transcripción inversa carece de la revisión habitual de la replicación del ADN, un retrovirus muta muy a menudo. Esto permite que el virus se vuelva rápidamente resistente a los fármacos antivirales e impide el desarrollo de vacunas e inhibidores efectivos para el retrovirus.

7.4 Mortalidad



Respuesta de ChatGPT

La tasa de mortalidad debida a retrovirus varía dependiendo del tipo de retrovirus en cuestión. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es el retrovirus que causa el sida (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) y es responsable de millones de muertes en todo el mundo cada año. Según los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2019, se registraron **690,000 muertes por SIDA**, siendo la mayoría en África

Subsahariana. Sin embargo, hay retrovirus que no tienen un impacto tan significativo en la tasa de mortalidad. Por ejemplo, el virus de la leucemia linfocítica humana (HTLV-1) causa una forma de leucemia que afecta principalmente a adultos mayores y tiene una tasa de mortalidad baja en comparación con otras formas de leucemia.

Es importante mencionar que en la actualidad existen tratamientos efectivos para el VIH, que han reducido significativamente la tasa de mortalidad en países desarrollados, pero aun existe un gran desafío en países con menos acceso a estos tratamientos.

Famosos que murieron de SIDA

🚫 Héctor Lavoe "el cantante de los cantantes". Fue cantautor y productor musical de salsa puertorriqueño-estadounidense, cantante e intérprete en la historia de la salsa, es considerado como uno de los más grandes soneros de la salsa.



🚫 Freddie Mercury. Cantante y compositor británico, que alcanzó fama mundial por ser el vocalista principal y pianista de la banda de rock Queen. Siendo intérprete, ha sido reconocido por su poderosa voz y extravagantes puestas en escena. Como compositor, escribió muchos de los éxitos de Queen, tales como «Killer Queen», «Bohemian Rhapsody», «Somebody to Love», «We Are the Champions», entre otros.



🚫 Anthony Perkins. Fue un actor estadounidense de cine y teatro, cuyo trabajo más conocido fue su papel como el asesino en serie Norman Bates en la película Psicosis (Psycho) de Alfred Hitchcock (1960).



🚫 Isaac Asimov. Fue un destacado escritor de origen ruso conocido por sus obras de ciencia ficción. Su obra más famosa es la Serie de la Fundación, también conocida como Trilogía o Ciclo de Trántor, que forma parte de la serie del Imperio Galáctico.





Michel Foucault. Fue un filósofo, historiador, sociólogo y psicólogo francés, conocido principalmente por sus estudios críticos de las instituciones sociales, en especial la psiquiatría, la medicina, las ciencias humanas, el sistema de prisiones, así como por su trabajo sobre la historia de la sexualidad humana.



Rock Hudson. Fue un prolífico actor de cine clásico estadounidense y famoso por sus papeles de galán, tiene el hito de haber sido el primer caso publicitado de sida en alguien considerado como célebre en los Estados Unidos, en los inicios de la pandemia, a mitad de la década de 1980.



Gia Carangi. Modelo estadounidense, considerada como la primera supermodelo de la década de 1980. De ascendencia italiana, irlandesa y galesa, Gia fue de las primeras mujeres de quien se tiene conocimiento en Estados Unidos que falleció a causa del virus VIH.



Arthur Ashe. Tenista estadounidense, ganador de tres títulos de Grand Slam. Fue el único jugador afroamericano en haber ganado los campeonatos de Wimbledon, el Abierto de Estados Unidos y el Abierto de Australia. Asimismo, fue el primer jugador afroamericano en ser seleccionado para integrar el equipo de Copa Davis de los Estados Unidos.

El paciente de Berlín

Timothy Ray Brown fue un traductor estadounidense considerado como la primera persona en ser curada del SIDA/VIH en el mundo.

En 2007, Brown, que era VIH positivo, experimentó un procedimiento conocido como Trasplante de médula ósea ejecutado por un equipo de doctores en Berlín, Alemania, incluyendo a Gero Hütter, mientras experimentaban con una célula de raíz trasplantada para leucemia. El trasplante fue repetido un año más tarde después de una recaída. Tres años



Figura 7.4. Timothy Ray Brown ([NIH](#)).

después del trasplante inicial y a pesar de interrumpir la terapia antirretroviral, los investigadores no detectaron VIH ni en la sangre del receptor del trasplante ni en varias biopsias. Para los niveles de VIH específicos, los anticuerpos concretos también habían desaparecido, generando la especulación de que el paciente pudo haber sido funcionalmente curado del VIH. Aun así, los científicos enfatizan que esto es un caso inusual ([Wikipedia](#)).

El 29 de septiembre de 2020, la comunidad del VIH y el SIDA perdió a un querido defensor de la investigación de la cura del VIH, Timothy Ray Brown (el "Paciente de Berlín"), quien falleció después de una valiente batalla contra la leucemia mieloide aguda (LMA). El Sr. Brown fue ampliamente reconocido por ser la primera persona en curarse del VIH y por inspirar a científicos y comunidades de todo el mundo a desarrollar y participar en la agenda de cura del VIH. El "Paciente de Berlín" es uno de los casos más estudiados en la historia de la epidemia del VIH ([NIH](#)).

Principales síntomas del sida

Neurológicos

- Encefalitis
- Meningitis

Ojos

- Retinitis

Pulmones

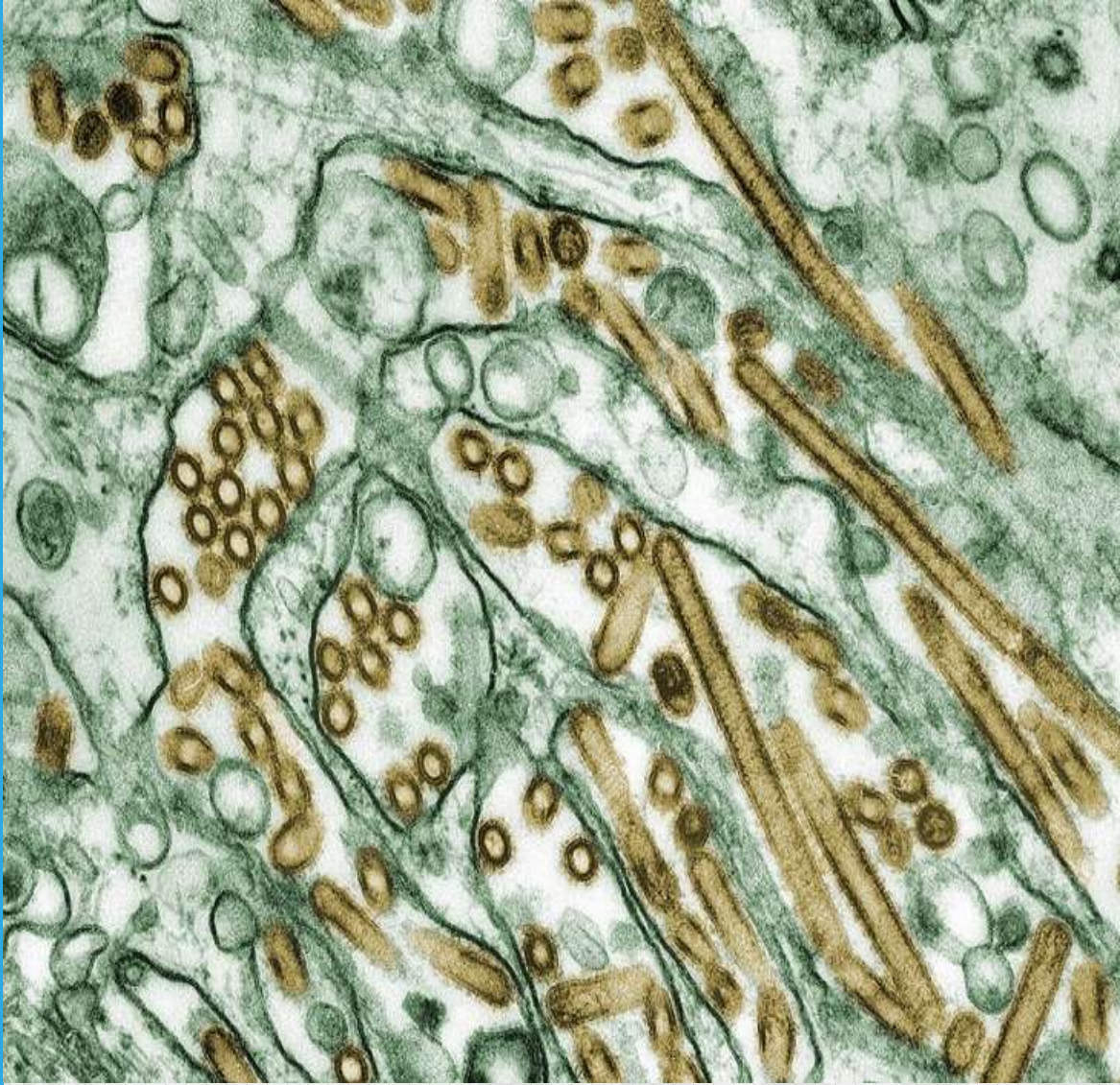
- Neumonía por *P. jirovecii*
- Tuberculosis múltiple
- Tumores

Piel

- Tumores
- Sarcoma de Kaposi

Sistema digestivo

- Esofagitis
- Diarrea crónica
- Tumores



Capítulo 8

Familia Orthomyxoviridae



Imagen carátula del capítulo: *Orthomyxoviridae*, H5N1 ([Cynthia Goldsmith](#), Dominio público).

Imagen de esta página: Camp Funston, Kansas. Hospital de emergencia durante la epidemia de influenza de 1918 ([Museo Nacional de Salud y Medicina](#), Dominio público).

Familia *Orthomyxoviridae*

8.1 Introducción

Los *orthomixovirus* (virus de la influenza) consta de tres tipos (especies): A, B y C. Estos virus causan influenza, una enfermedad respiratoria aguda con síntomas sistémicos prominentes. La neumonía puede desarrollarse como una complicación y puede ser fatal, particularmente en personas de edad avanzada con una enfermedad crónica subyacente. Los virus tipo A causan epidemias mundiales periódicas (pandemias); ambos tipos A y B causan epidemias regionales y locales recurrentes.

La primera descripción clara de influenza se atribuye al médico americano Robert Johnson, un facultativo de Filadelfia quien describió una epidemia de 1793 [...] En 1933, una nueva epidemia de influenza afectó a un porcentaje de la población, incluyendo a personal de Burroughs-Wellcome.

Inesperadamente los hurones también enfermaron, con síntomas como estornudos, tos, y sibilancias. El Dr. Wilson Smith entonces tomó muestras de faringe de personas con influenza, las pasó por el filtro de la cámara de Pasteur-Chamberland e inoculó en hurones sanos. Pronto se comprobó la infección en estos animales, lo que demostró por primera vez que la etiología de la influenza humana era viral [31].



Figura 8.1. Wilson Smith, médico, virólogo e inmunólogo británico, que formó parte del grupo que aisló por primera vez el virus de la influenza y desarrolló una de las primeras vacunas ([Wikimedia](#), CC BY 4.0).

Las epidemias de gripe se han registrado a lo largo de la historia. En climas templados, las epidemias ocurren típicamente en el invierno y causan una morbilidad considerable en todos los grupos de edad. En la mayor parte de los últimos 100 años se ha producido una epidemia con mortalidad asociada. La peor de ellas fue la pandemia de 1918.



Writesonic

La familia Orthomyxoviridae es una familia de virus de ARN que infectan a los animales [1]. Estos virus incluyen los virus que causan la gripe, tienen un genoma lineal, monocatenario de sentido negativo, con un segmento entre 0.9 a 2.4 kb [2]. Estos virus también tienen una envoltura y una proteína de la matriz, además de glicoproteínas de membrana, como la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA) [2]. Estos virus son un factor importante para la morbilidad y mortalidad que causa enfermedades, por lo que se les considera una amenaza para la salud pública [3]. El virus de la gripe A, el más común de los virus de la familia, contiene 8 fragmentos de ARN, mientras que el virus de la gripe C contiene 7 [2]. Estos virus sufren pequeños cambios debido a las mutaciones de punto o cambios mayores debido a los reordenamientos génicos entre el virus que infecta la misma célula hospedadora [2]. Esto hace que sea difícil crear vacunas eficaces contra la gripe [3]. La gripe se transmite a través del tracto respiratorio y el medicamento más eficaz contra casos graves de influenza es la amantadina [2].

Referencias:

[1] [Wikipedia](#)

[2] [Universidad de Navarra](#)

[3] [Microbiología médica.](#)

8.2 Virología



Figura 8.2. Gripe aviar tipo H9N2 (Marruecos), tráquea inflamada con exudado fibrinoso que asfixia al ave ([Wikimedia](#), CC BY 4.0).

Orthomyxoviridae es una familia de virus de ARN de sentido negativo. Incluye siete géneros: *Alphainfluenzavirus*, *Beta-influenzavirus*, *Gammainfluenzavirus*, *Deltainfluenzavirus*, *Isavirus*, *Thogotovirus* y *Quaranjavirus*. Los primeros cuatro géneros contienen virus que causan influenza en aves y mamíferos, incluidos los humanos, siendo el primero el objeto de este capítulo, pues en este se encuentra el virus de la gripe A, con los subtipos: H1N1, H1N2, H2N2, H3N1, H3N2, H3N8, H5N1, H5N2, H5N3, H5N8, H5N9, H7N1, H7N2, H7N3, H7N4, H7N7, H7N9, H9N2 y H10N7, algunos de ellos generadores de pandemias.

8.2.1 Morfología

El virión del virus de la influenza es pleomórfico; la envoltura viral puede presentarse en formas esféricas y filamentosas. En general, la morfología del virus es elipsoidal con partículas de 100 a 120 nm de diámetro o filamentosas con partículas de 80 a 100 nm de diámetro y hasta 20 μm de largo [32]. Hay aproximadamente 500 proyecciones de superficie distintas en forma de espiga en la envoltura, cada una de las cuales se proyecta entre 10 y 14 nm desde la superficie con densidades de superficie variables. El pico principal de glicoproteína (HA) está interpuesto irregularmente por grupos de picos de neuraminidasa (NA), con una proporción de HA a NA de

aproximadamente 10 a 1. La envoltura viral compuesta por una membrana de bicapa lipídica en la que están anclados los picos de glicoproteína encierra las nucleocápsides; nucleoproteínas de diferentes clases de tamaño con un bucle en cada extremo; la disposición dentro del virión es incierta. Las proteínas ribonucleares son filamentosas y caen en el rango de 50 a 130 nm de largo y 9 a 15 nm de diámetro con simetría helicoidal.

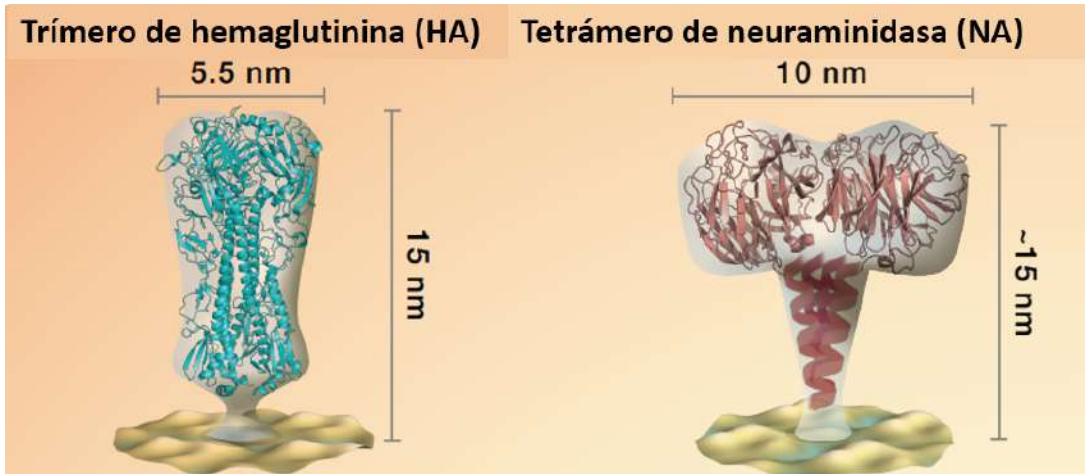
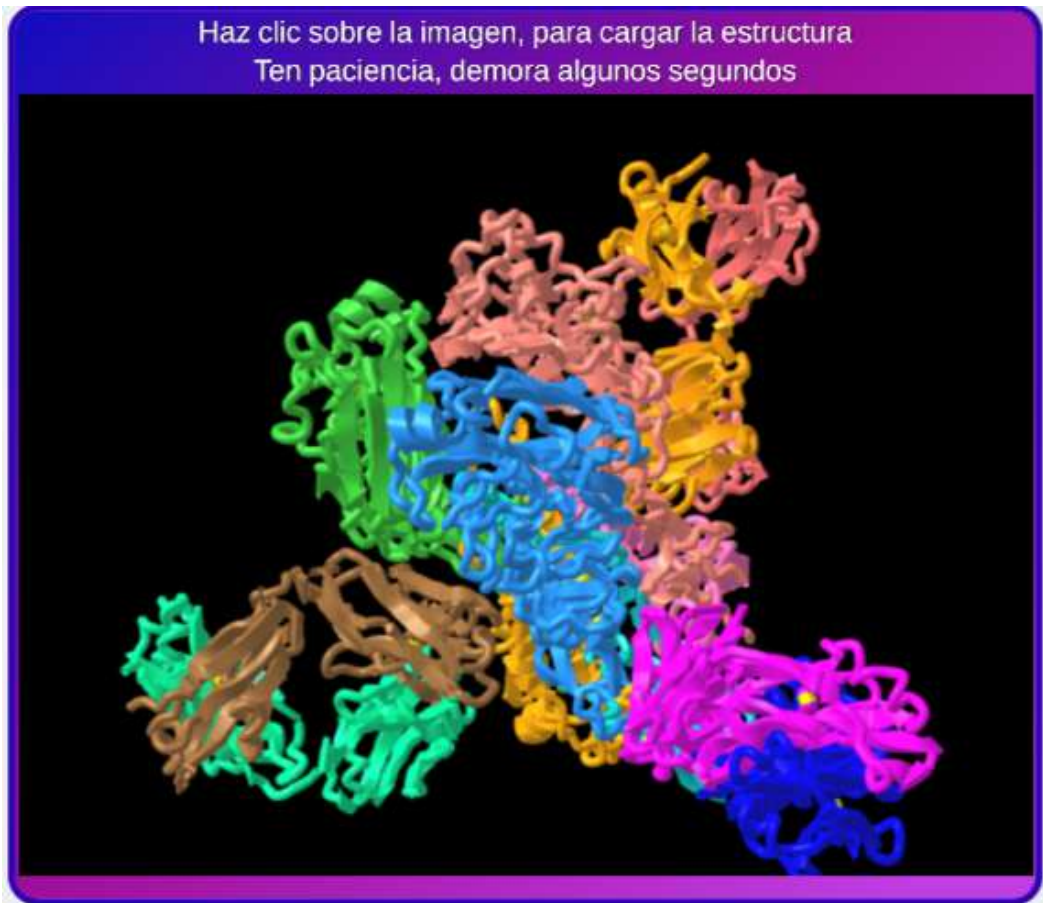


Figura 8.3. Dimensiones del Trímero de hemaglutinina (HA) y del Tetrámero de neuraminidasa (NA) [33].

8.2.2 Genoma

Las proteínas del virus de la influenza mejor caracterizadas son la **hemaglutinina** y la neuraminidasa, dos glicoproteínas grandes que se encuentran en el exterior de las partículas virales. La hemaglutinina es una lectina que media la unión del virus a las células diana y la entrada del genoma viral en la célula diana. Por el contrario, la neuraminidasa es una enzima involucrada en la liberación de la progenie del virus de las células infectadas, mediante la escisión de los azúcares que se unen a las partículas virales maduras. Las proteínas hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N) son objetivos clave para anticuerpos y medicamentos antivirales, y se utilizan para

clasificar los diferentes serotipos de los virus de la influenza A, de ahí la H y la N en el H5N1, por ejemplo. El genoma tiene secuencias terminales repetidas en ambos extremos. Repeticiones terminales en el extremo 5' de 12 a 13 nucleótidos de largo. Secuencias de nucleótidos del extremo 3' idénticas; los mismos en géneros de la misma familia; la mayoría en ARN (segmentos), o en todas las especies de ARN. Repeticiones terminales en el extremo 3' de 9 a 11 nucleótidos de longitud. El ácido nucleico encapsidado es únicamente genómico. Cada virión puede contener copias de interferencia defectuosas ([Handwiki](#)).



Interactivo 8.1. Estructura cristalina del anticuerpo 27F3 que reconoce la HA del virus de la influenza A/California/04/2009 (H1N1). [\[34\]](#).

8.3 Epidemiología



Writesonic

La infección por influenza tipo A se produce cuando el virus de la influenza entra en el cuerpo a través de la nariz, la boca o los ojos. El virus viaja a través de los conductos respiratorios y entra en los pulmones. Una vez dentro de los pulmones, el virus se replica y los síntomas de la infección a menudo se desarrollan 12 a 48 horas después de la exposición. La infección por influenza tipo A se propaga principalmente a través del contacto directo con gente infectada, al toser o estornudar. El virus también puede transmitirse por objetos o superficies tocados por alguien con el virus. El virus de la influenza tipo A es muy contagioso y una vez que alguien está infectado, él o ella típicamente pueden contagiar a otros desde un día antes de que se desarrollen los síntomas hasta una semana después.

8.3.1 Infección

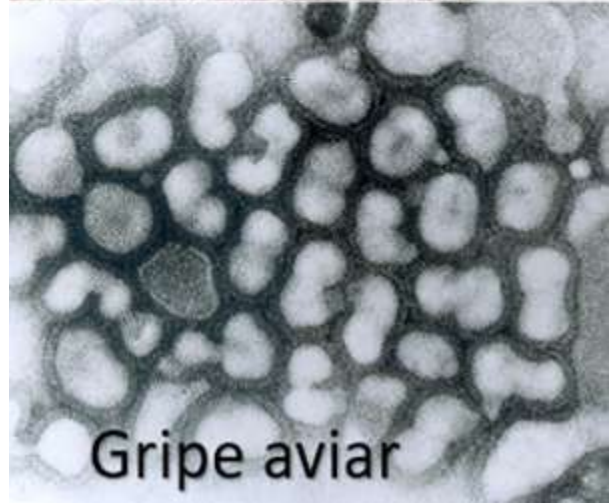
La infección por influenza tipo A puede variar de leve a grave o incluso fatal. Los síntomas incluyen fiebre, dolor de cabeza, cansancio extremo, dolores musculares, tos seca, dolor de garganta, congestión nasal, náuseas, vómitos y diarrea.

Los virus de influenza tipo A son los patógenos humanos más virulentos entre los tres tipos de influenza y causan la enfermedad más grave. Se cree que todos los virus de influenza A que causan brotes o pandemias se originan en aves acuáticas silvestres. Todas las pandemias del virus de la influenza A desde la década de 1900 fueron causadas por la influenza aviar, a través de la reagrupación con cepas de influenza humana (gripe estacional). Los serotipos que se han

confirmado en humanos, ordenados por el número de muertes humanas confirmadas, son:

- 🦠 H1N1 causó la "gripe española" en 1918 (20 a 100 millones de fallecidos) y la "gripe porcina" en 2009 (105,700–395,600 de fallecidos).
- 🦠 H2N2 causó la "gripe asiática" (1 a 1.5 millones de fallecidos).
- 🦠 H3N2 causó la "gripe de Hong Kong" (0.75 a 1 millón de fallecidos).
- 🦠 H5N1, "gripe aviar" [\[3\]](#).
- 🦠 H7N7 tiene un potencial zoonótico inusual.
- 🦠 H1N2 infecta a cerdos y humanos.
- 🦠 H9N2, H7N2, H7N3, H10N7.

El virus de la influenza se transmite de persona a persona principalmente en gotitas liberadas al estornudar y toser. Parte del virus inhalado llega a las vías respiratorias inferiores y el sitio principal de la enfermedad es el árbol traqueobronquial.



Gripe aviar - H5N1



Figura 8.4. Influenza aviar, despoblación avícola, exterminio de pavos por espuma, Israel ([Wikimedia](#), CC BY 4.0) .

También conocida como la gripe del pollo o la peste de los pájaros, "fue identificada por primera vez en Italia hace más de 100 años. Es una enfermedad viral muy contagiosa causada por las cepas tipo A del virus de la gripe que puede afectar a todas las especies de aves" [\[1\]](#). Los primeros casos de infecciones en seres humanos del virus H5N1 de la gripe aviar se presentaron en 1997 en Hong

Kong. Lo más probable es que los virus se originaron en la población avícola doméstica de esa región. Los brotes actuales del virus H5N1 empezaron en Asia en 2003. Hay tres razones por las cuales a los científicos les preocupa el alto nivel patógeno del H5N1 ([NIOSH](#)):

- 🦠 Constituye una amenaza a la producción avícola en todo el mundo, especialmente la de pollos.
- 🦠 Se ha transmitido de aves a seres humanos y causado enfermedades graves y muertes.
- 🦠 Podría transformarse en un tipo altamente infeccioso para los seres humanos y transmitirse con facilidad de persona a persona.

Los síntomas de la gripe aviar en humanos varían desde síntomas parecidos a la gripe típica (fiebre, tos, dolor de garganta y dolores musculares) hasta infecciones oculares, neumonía, dificultad respiratoria aguda y otras complicaciones graves que pueden suponer una amenaza para la vida [\[3\]](#).

Pandemia gripe porcina - H1N1

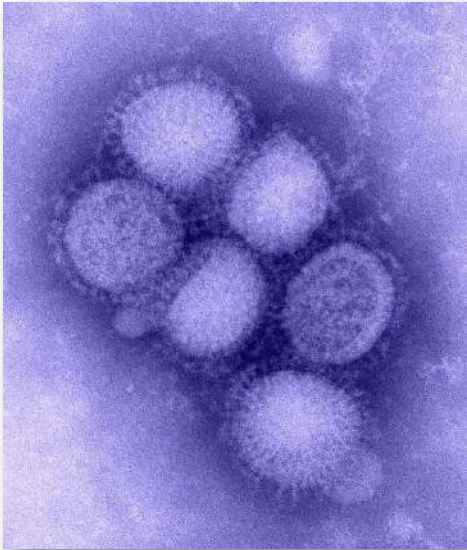


Figura 8.5. Imagen de microscopio electrónico del virus de la influenza H1N1. Los virus tienen entre 80 y 120 nanómetros de diámetro ([Handwiki](#)).

La pandemia de gripe A (H1N1) de 2009-2010 fue una pandemia causada por la variante /09 del Influenzavirus A (subtipo H1N1), entró en México el 17 de marzo del mismo año, siendo el primer país en reportar casos de gripe A en el mundo entero. Las denominaciones gripe A (H1N1), usadas por numerosos medios de comunicación, pueden dar lugar a confusiones, ya que ha habido otras pandemias de gripe A (H1N1) en épocas pasadas. Por esta razón, este virus fue conocido oficialmente por la Organización Mundial de la Salud

(OMS) como Virus H1N1/09 Pandémico, haciendo referencia al año de su aparición.

La enfermedad causada por este virus es conocida como gripe porcina. Esta es una descripción del virus: la letra A designa la familia de los virus de la gripe humana y de la de algunos animales como cerdos y aves, y las letras H y N (hemaglutininas y neuraminidasas) corresponden a las proteínas de la superficie del virus (Wikipedia).

El número total de fallecidos, según cifras oficiales, fue de 18,500, destacando a Estados Unidos con 3,283 y México con 1,172; sin embargo, un estudio en 2012, realizado por Dawood et al. [\[35\]](#), estima que entre 151,700 y 575,400 personas fallecieron a causa de la infección por el virus.

Pandemia de la gripe española - H1N1



Figura 8.6. Sala de gripe del Hospital Walter Reed, Original de la Biblioteca del Congreso ([rawpixel](http://rawpixel.com)), Dominio público).

Recibió el apelativo de gripe española porque la pandemia ocupó una mayor atención de la prensa en España que en el resto de Europa, ya que España no estaba involucrada en la Primera Guerra Mundial y por tanto no se censuró la información sobre la enfermedad. Su origen es el virus H1N1 (similar al porcino), cepa que mutó en 1918, durante la Primera Guerra Mundial, provo-

cando la epidemia, o mejor, la pandemia que mató entre 20 y 40 millones de personas, “este número de muertes fue superior al de la misma guerra, fue bautizada así porque, en aquellos años, fue la prensa española la primera en informar sobre la epidemia” [\[1\]](#).

La influenza, o más exactamente la gripe española, dejó su huella de devastación, tanto en la historia del mundo como en la de Estados Unidos. El asesino microscópico dio la vuelta al mundo en cuatro meses, y cobró más de 21 millones de vidas. En Estados Unidos murieron 675.000 personas por causa de la gripe española, más víctimas que en la Primera y la Segunda Guerras Mundiales, la guerra de Corea y la guerra de Vietnam juntas. Las compañías farmacéuticas trabajaban día y noche para producir una vacuna, pero el virus desapareció antes de que se pudiera siquiera aislarlo [\[36\]](#).

Algo interesante que destaca Rivera (2013, pág. 245), es cuando se refiere al temor de los científicos sobre la propagación de un virus similar en la época actual “el asesino microscópico no daría la vuelta al mundo en cuatro meses, como ocurrió en 1918, sería cuestión de días” [\[1\]](#), lo que efectivamente ocurrió con el virus SARS-CoV-2 o Coronavirus en 2020.

Año tras año, el mundo se enferma con un nuevo virus de la gripe. Muchas personas se infectan y otras tantas mueren. Pero ¿por qué fue tan mortal la pandemia de 1918? Al igual que otros virus, el de la gripe cambia constantemente. Esta mutación o variación antigénica suele ocasionar sólo cambios menores; por lo tanto, las compañías farmacéuticas logran contrarrestar la cepa de cada año con la vacuna adecuada. Sin embargo, según indican los registros históricos, cada 10 a 40 años el mundo sufre una pandemia de gripe que resulta de una variación antigénica mayor. El virus atraviesa una mutación tan drástica que el cuerpo humano ya no lo reconoce y se torna indefenso [36].

El origen del virus aún es incierto, lo cierto es que no fue en España. Existe una hipótesis de un origen chino ([Newtral](#)), tal como ocurrió con la pandemia de 1781 y la del coronavirus de 2020. Observa el siguiente video, que nos habla algo más sobre las pandemias de gripe:



Video 8.1. Grandes epidemias y pandemias de la Historia (video del canal [Curiosidades de la Historia](#) , Licencia Atribución de Creative Commons).

8.3.2 Vacunas

Las vacunas están disponibles para diferentes tipos de gripe porcina. La Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) aprobó la nueva vacuna contra la gripe porcina para su uso en los Estados Unidos el 15 de septiembre de 2009. Los estudios realizados por los Institutos Nacionales de Salud muestran que una sola dosis crea suficientes anticuerpos para proteger contra el virus dentro unos 10 días.

En cuanto a la gripe, en general, nuestra amiga ChatSonic nos dice:



Writesonic

La vacuna anual contra la influenza es la mejor manera de proteger a sus hijos contra esta enfermedad y sus complicaciones potencialmente graves [1]. Existen dos tipos de vacunas contra la influenza: una vacuna inyectable y una vacuna en aerosol nasal. La vacuna inyectable se llama vacuna inactivada contra la influenza y contiene partículas muertas del virus de la influenza. Esta vacuna se aplica como inyección en el brazo y se recomienda para la mayoría de las personas [2]. La vacuna contra la influenza atenuada con virus vivos ("LAIV", por sus siglas en inglés), es una vacuna en aerosol nasal que puede ser administrada a personas que no estén embarazadas desde los 2 años hasta los 49 años de edad [2]. Las vacunas contra la influenza no causan influenza [3]. Vacunarse cada año es la mejor manera de disminuir la probabilidad de contraer la influenza [3]

Referencias:

[1] [CDC](#)

[2] [MedlinePlus](#)

[3] [HHS.gov](#).



Trajes protectores antiguos de los antecedentes pandémicos de la gripe española ([Rwapixel](#), Dominio público).



Capítulo 9

Familia *Rhabdoviridae*

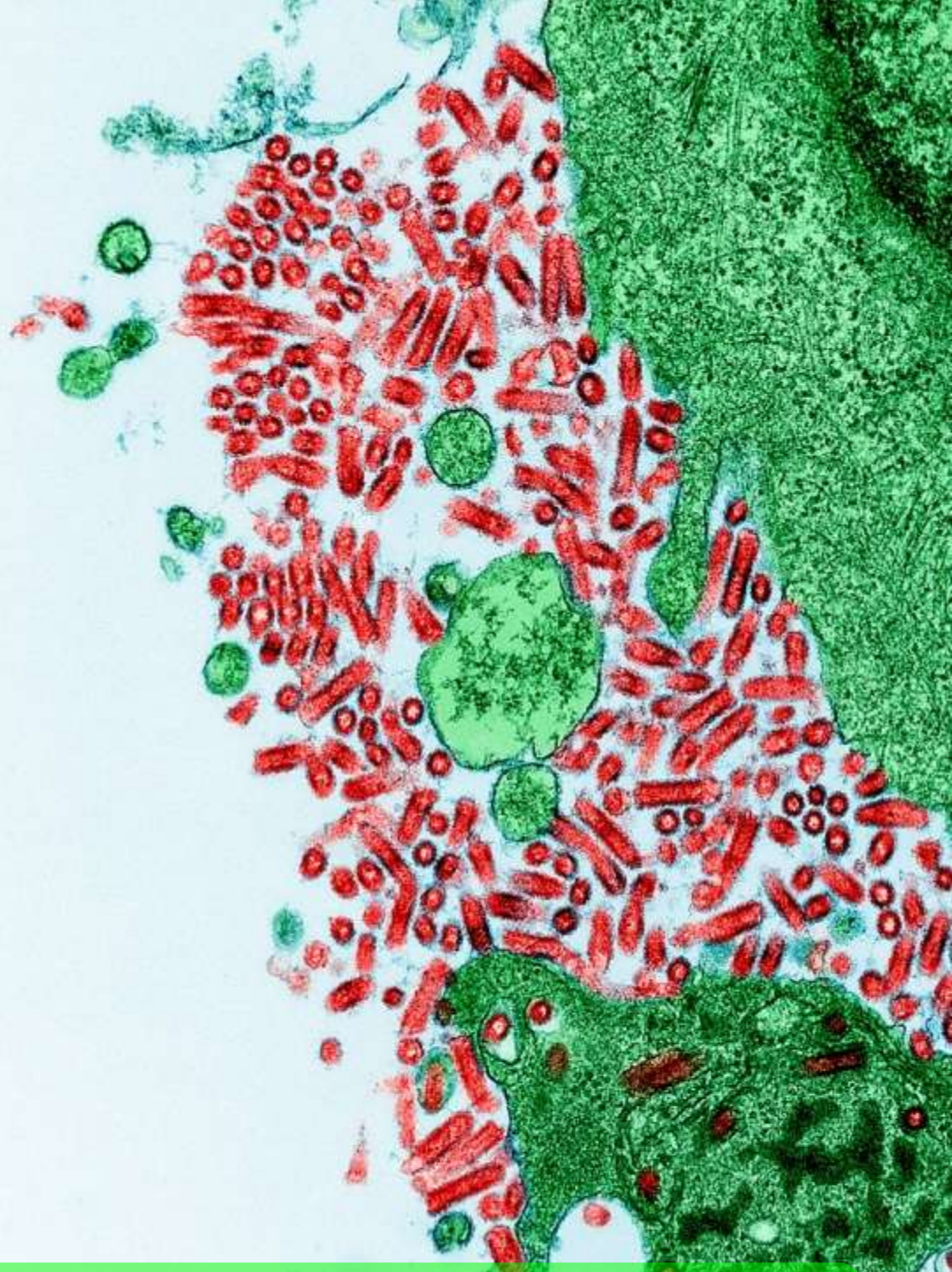


Imagen carátula del capítulo: 3D que muestra la estructura del virus de la rabia ([scientificanimations.com](https://www.scientificanimations.com), CC BY-SA 4.0).

Imagen de esta página: Micrografía electrónica de transmisión coloreada de células BSK en cultivo, muy infectadas con el virus de la rabia ([NIAID](https://www.niaid.nih.gov), CC BY 2.0).

Familia *Rhabdoviridae*

9.1 Introducción

Rhabdoviridae es una familia de virus de ARN de cadena negativa del orden Mononegavirales. Los vertebrados (incluidos los mamíferos y los humanos), los invertebrados, las plantas, los hongos y los protozoos sirven como huéspedes naturales. Las enfermedades asociadas con los virus miembros incluyen la encefalitis rábica causada por el virus de la rabia y síntomas similares a los de la gripe en humanos causados por vesiculovirus. El nombre se deriva del griego antiguo rhabdos, que significa varilla, en referencia a la forma de las partículas virales.

En este capítulo, nos centraremos en el género *Lyssavirus*, cuyo nombre tiene su origen en la antigüedad, pues "los filósofos presocráticos, Demóstenes y Epicarmos llamaron a la rabia *lyssa*, palabra en griego que significa gusano, ya que se creía que era ocasionada por gusanos que invadían el cerebro desde debajo de la lengua, creencia que duró hasta ya entrado el Siglo XVIII" ([Secretaría de Salud de México](#)). Como ha ocurrido con muchos descubrimientos, Louis Pasteur, en 1880, por descuido de su ayudante, inoculó unos pollos con la bacteria *Pasteurella multocida*, cultivo ya debilitado. "La idea de una versión débil de la enfermedad causante de la inmunidad a su

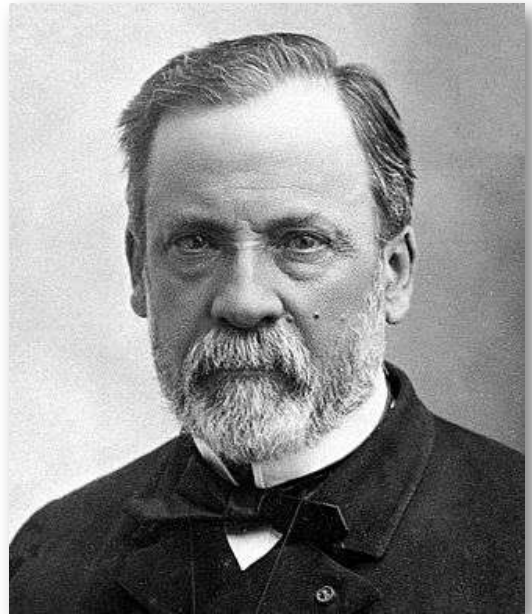


Figura 9.1. Louis Pasteur en 1880 ([Paul Nadar](#), Dominio público).

símil virulenta era conocida desde 1796 gracias a Edward Jenner y Pasteur estaba al tanto. Expuso a los pollos una vez más al cólera y nuevamente sobrevivieron, pues habían desarrollado una respuesta inmune" (Wikipedia). Pasteur continuó la aplicación de su descubrimiento en otras enfermedades como la rabia, logrando salvar a un niño en 1885, quien había sido mordido por un perro rabioso.



Lyssavirus es un género de virus del orden Mononegavirales, que incluye el virus de la rabia. Los virus de este género son transmitidos por animales salvajes y domésticos y pueden causar enfermedades graves en los humanos y otros animales. La infección se produce a través de la saliva de un animal infectado, generalmente a través de una mordedura o un rasguño. Los síntomas de la rabia incluyen fiebre, dolor de cabeza, debilidad, parálisis y cambios en el comportamiento. La enfermedad es potencialmente mortal si no se trata de manera oportuna.

9.2 Virología

El nombre de la familia *Rhabdoviridae* se deriva del griego antiguo *rhabdos*, que significa varilla, en referencia a la forma de las partículas virales. La familia tiene 45 géneros, 38 asignados a tres subfamilias: *Alpharhabdovirinae*, *Betarhabdovirinae* y *Gammarhabdovirinae* y siete sin asignar. En la primera subfamilia, se encuentra el género *Lyssavirus* y el *Vesiculovirus* (virus de la estomatitis vesicular).

9.2.1 Morfología

Las partículas virales individuales (viriones) de los rabdovirus están compuestas de ARN, proteínas, carbohidratos y lípidos. Tienen formas complejas baciliformes o en forma de bala. Todos estos virus tienen similitudes estructurales y se han clasificado como una sola familia.

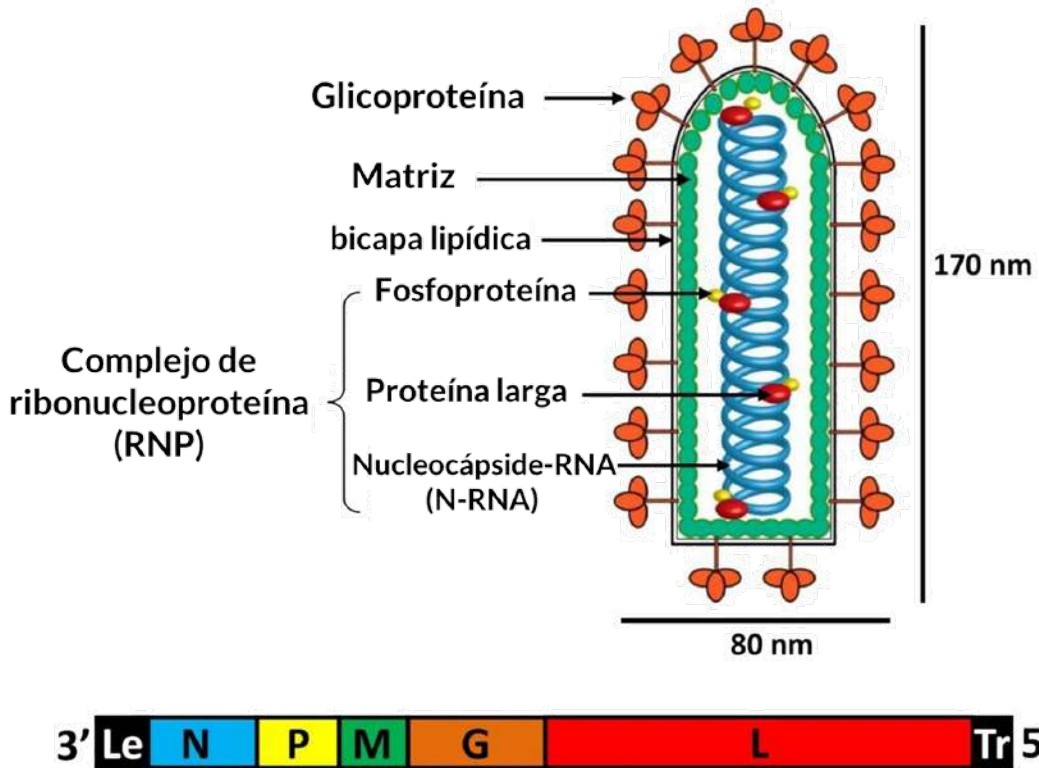


Figura 9.2. Estructura del virión de la estomatitis vesicular (VSV) y organización del genoma. VSV codifica cinco proteínas estructurales: nucleocápside (N), fosfo- (P), matriz (M), glico- (G) y proteínas grandes (L) [37] (Jianrong Li y Yu Zhang, CC BY 3.0).

Los viriones miden alrededor de 75 nm de ancho y 180 nm de largo. Los rabdovirus están envueltos y tienen nucleocápsides helicoidales y sus genomas son lineales, de alrededor de 11 a 15 kb de longitud, transportan su material genético en forma de ARN monocatenario de sentido negativo.

Por lo general, portan genes para cinco proteínas: proteína grande (L), glicoproteína (G), nucleoproteína (N), fosfoproteína (P) y proteína de matriz (M). La secuencia de estos genes de proteínas desde el extremo 3' hasta el extremo 5' en el genoma es N-P-M-G-L. Todos los rabdovirus codifican estas cinco proteínas en sus genomas. Además de estas proteínas, muchos rabdovirus codifican una o más proteínas. Los primeros cuatro genes codifican las principales proteínas estructurales que participan en la estructura de la envoltura del virión.

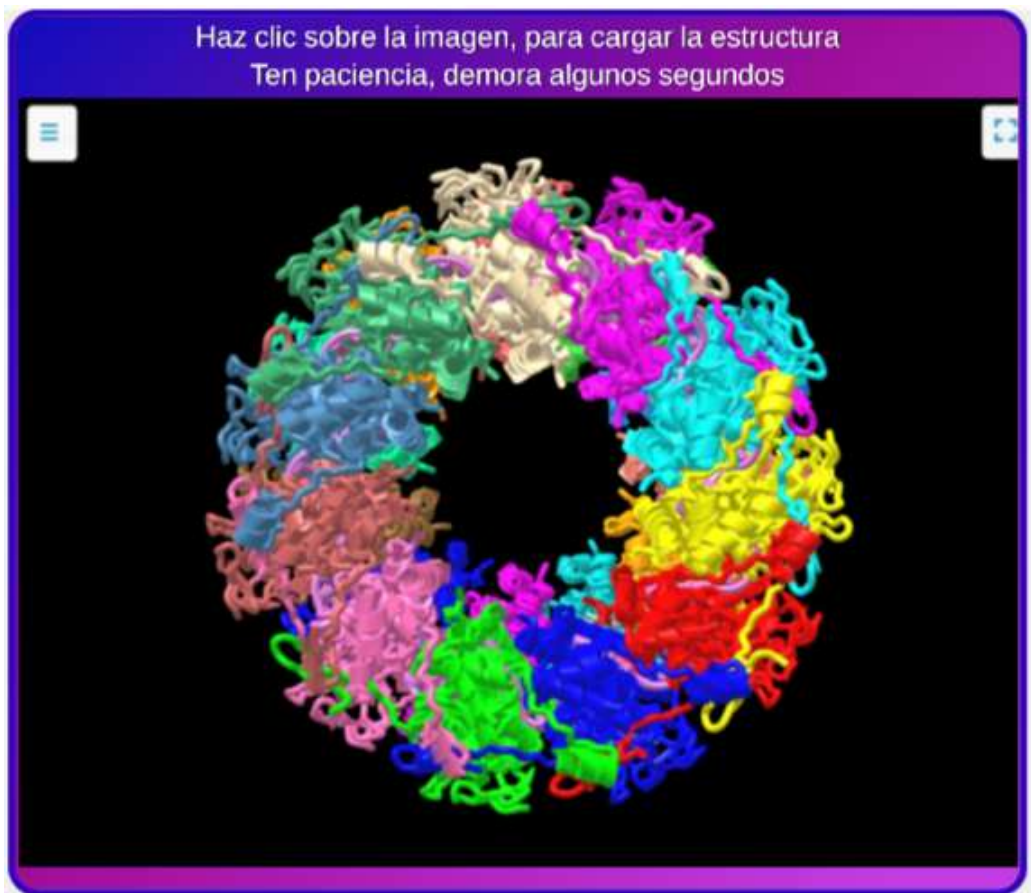
La proteína de matriz (M) constituye una capa entre la envoltura del virión y el núcleo de la nucleocápside del rabdovirus. Además de las funciones sobre el ensamblaje del virus, la morfogénesis y la brotación envuelta desde la membrana plasmática del huésped, se encontraron funciones adicionales como la regulación de la síntesis de ARN, que afectan el equilibrio de los productos de replicación y transcripción, haciendo experimentos de genética inversa con rabia. virus, miembro de la familia Rhabdoviridae. La proteína grande (L) tiene varias funciones enzimáticas en la síntesis y el procesamiento del ARN viral. El gen L codifica esta proteína L, que contiene múltiples dominios. Además de la síntesis de ARN, se cree que participa en la actividad de poliadenilación y protección de metilo.

9.2.2 Genoma



El genoma del rabdovirus, como el de otros virus de la familia Rhabdoviridae, consiste en un único filamento de ARN monocatenario lineal, con una longitud de aproximadamente 11-12 kilobases. El genoma del rabdovirus codifica para cinco proteínas estructurales: la

nucleoproteína (N), la fosfoproteína (P), la matriz proteína (M), la proteína de envoltura (G) y la proteína de envoltura (L). La proteína N es la más abundante y se encarga de la formación de los cuerpos de negación. P es multifuncional que juega un papel importante en la replicación del virus y en la regulación de la expresión génica. M es esencial para la formación de la estructura virion. G y L son proteínas de envoltura.



Interactivo 9.1. Estructura revisada del complejo nucleoproteína-ARN del virus de la rabia [\[38\]](#).

9.3 Epidemiología

Observa el siguiente video, que nos explica cómo es la infección del virus de la Rabia:



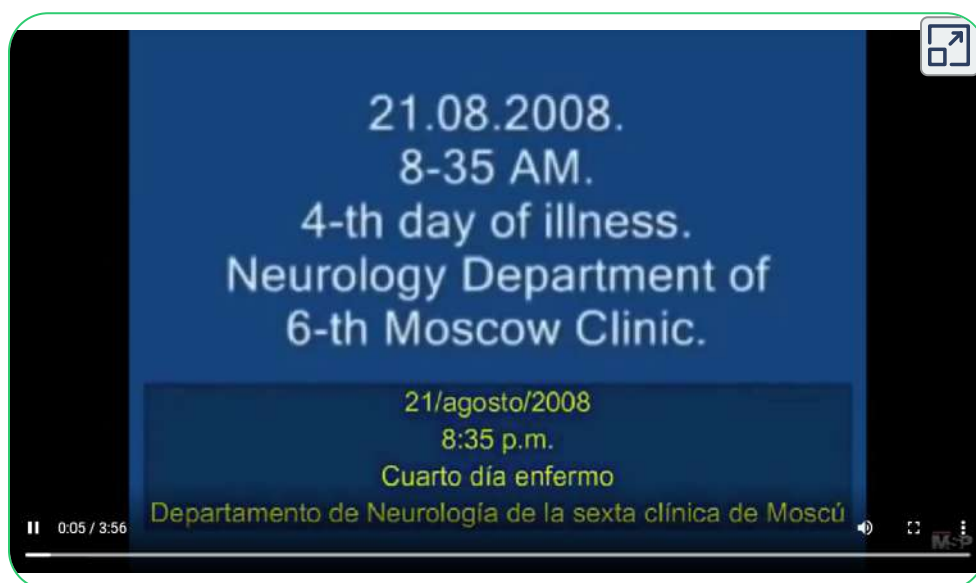
Video 9.1. El Virus de la Rabia (video del canal [Sociedad Mexicana de Virología](#) , Licencia Atribución de Creative Commons).

9.3.1 Infección

En el video, como dijimos al inicio, nos describe cómo es el contagio de la enfermedad de la Rabia, la cual se transmite a través de mordedura o contacto directo de mucosas o heridas con saliva del animal infectado. Por otra parte, también se ha documentado su adquisición a través de trasplante corneal de donante muerto infectado por rabia y no diagnosticado, por aerosol en cuevas contaminadas con guano de murciélagos o en personal de laboratorio. Aunque no se ha documentado su transmisión por mordedura de humano a humano, el virus se ha aislado de la saliva de pacientes con rabia. Este virus también se ha identificado en sangre, leche y orina. No se ha documentado transmisión transplacentaria.

En el 2009, se presentaron también datos de contagio por exposiciones atípicas por manejo de carne y vísceras de animales infectados en cocinas (Wikipedia).

El período de incubación varía desde cinco días a un año, con un promedio de veinte días. Existe alguna evidencia de replicación local del virus en las células musculares en el sitio de la herida. La rabia se manifiesta por un periodo prodrómico que dura de dos a diez días con signos y síntomas inespecíficos como cansancio, cefalea, fiebre, anorexia, náusea, vómito y parestesias en el sitio de la herida, seguidas de dificultad para la deglución, **hidrofobia** entre el 17 % y 50 % de los casos, desorientación, alucinaciones visuales u olfatorias, crisis convulsivas focales o generalizadas, periodos de excitabilidad y **aerofobia**. Puedes evidenciar parte de los síntomas anteriores, en el videodocumental de un paciente ruso contagiado debido a una mordedura y sus últimos días luego de presentar los signos clínicos (Dejamos el enlace para el video completo, no apto para menores).



Video 9.2. Así se ve la rabia humana (video del canal [RevistaMSP](#) , Licencia Atribución de Creative Commons).

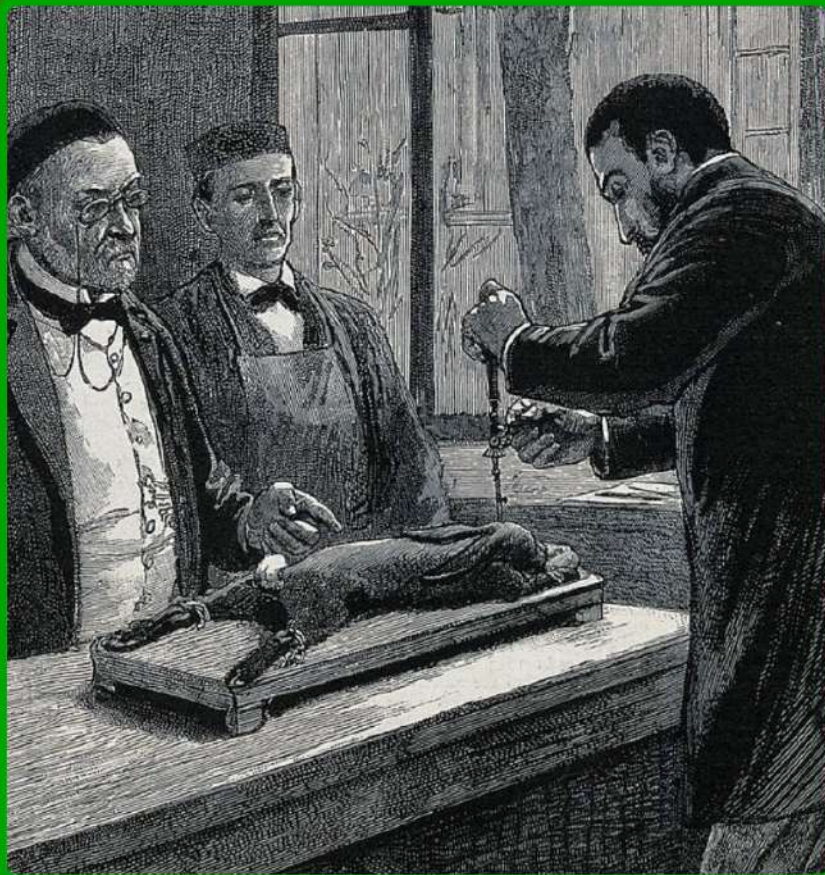
En el 20 % de los casos aproximadamente la rabia puede manifestarse como una parálisis flácida. Estas manifestaciones clínicas son seguidas por un período de coma y que tiene como desenlace el fallecimiento en la gran mayoría de los casos. Esta enfermedad, si no se trata con la máxima urgencia, acaba provocando la muerte del enfermo. No existe en la actualidad tratamiento específico para los pacientes con rabia. Esta enfermedad se considera generalmente fatal. Solo existen informes aislados de supervivencia con medidas de cuidados intensivos. Cuando una persona se contagia, los síntomas de la enfermedad pueden tardar entre 60 y 300 días en manifestarse.

9.3.2 Vacunas

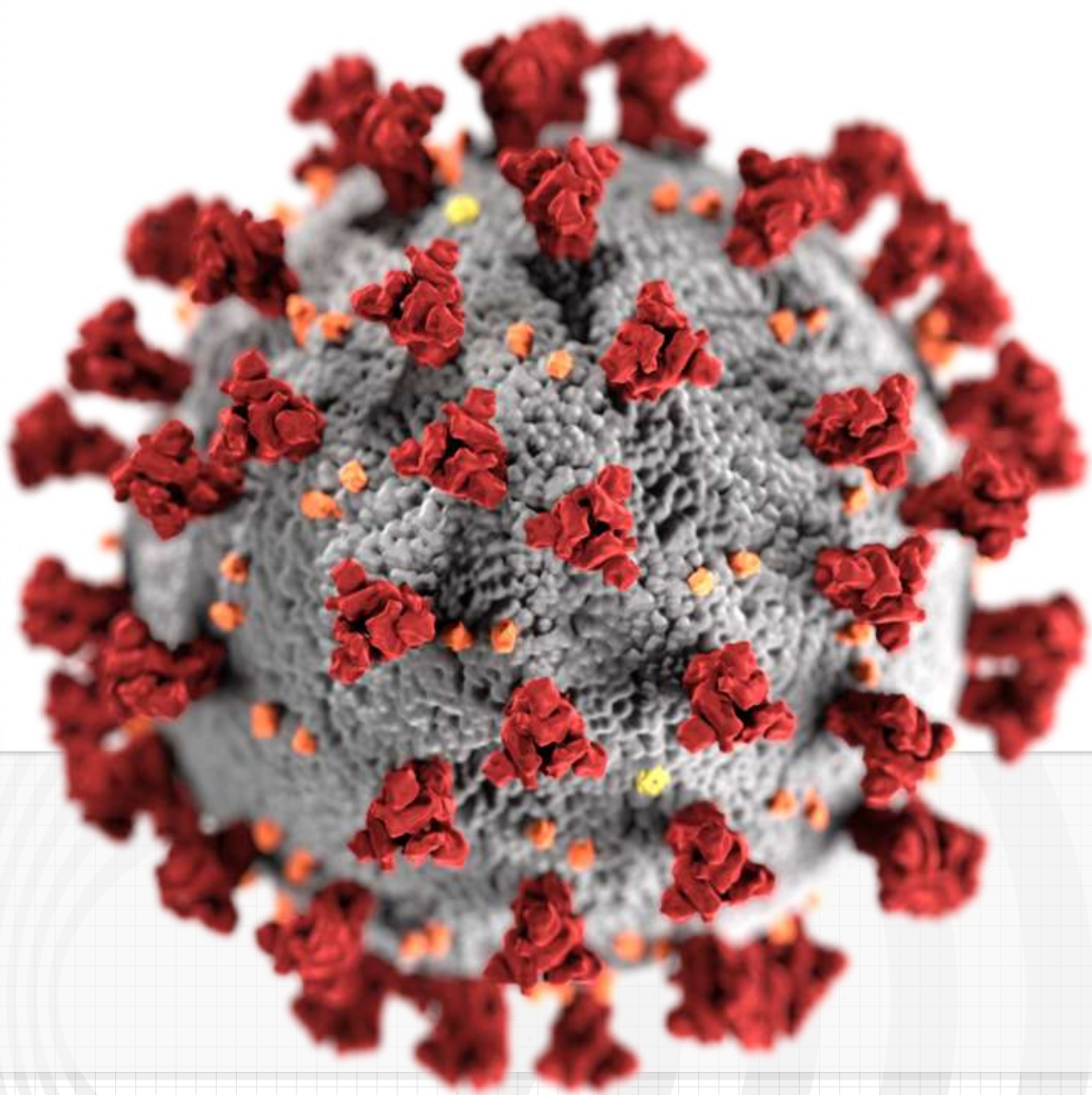


La vacunación es el principal medio para prevenir la rabia humana. La vacuna contra la rabia se administra en un curso de inyecciones en el brazo. El curso de vacunación consta de tres dosis. La primera dosis se administra en el momento de la exposición, la segunda dosis se administra al día 3-7 después de la primera dosis, y la tercera dosis se administra al mes después de la primera dosis. La vacunación previa es importante para las personas que están en riesgo de exposición a la rabia, como los trabajadores de salud, los cazadores, los trabajadores forestales, los trabajadores que manipulan animales salvajes, y los viajeros que visitan áreas donde la rabia es endémica. Además, existen vacunas para los animales que pueden ser infectados con rabia, como perros y gatos, para prevenir la propagación del virus.

Louis Pasteur inyectando el virus de la rabia
en el cerebro de un conejo (Wikimedia)



Interactivo 9.2. Imágenes de la Rabia.



Capítulo 10

Familia Coronaviridae



Imagen carátula del capítulo: Ilustración de la morfología ultraestructural exhibida por los coronavirus ([Alissa Eckert y Dan Higgins](#), Dominio público).

Un retrato de la pandemia de 2020, imagen de [Dr StClaire](#) en [Pixabay](#).

Familia *Coronaviridae*

10.1 Introducción

Los miembros de la familia *Coronaviridae*, un grupo monofilético en el orden Nidovirales, son virus de ARN de cadena positiva envueltos de tres clases de vertebrados: mamíferos (coronavirus y torovirus), aves (coronavirus) y peces (bafinivirus). En este capítulo, nos ocuparemos de los géneros *Alphacoronavirus* y *Betacoronavirus*, que generan patógeno humanos.

Obviamente, nuestra atención estará en los patógenos SARS-CoV, SARS-CoV-2 y MERS-CoV, por su historia reciente e impactos en comunidad científica y en la sociedad en general.

En los anteriores capítulos, hemos hecho un reconocimiento a algún científico por sus aportes a la familia de virus que hemos descrito; pero, para este capítulo, lo haremos con dos personas. La primera, es la viróloga June Almeida, quien fue la primera persona que vio un coronavirus en un microscopio. Lo describió como «rodeado por un halo, como una corona solar». además de producir las primeras imágenes del virus de la rubeola utilizando un microscopio electrónico. Trabajó sobre el virus de la hepatitis B y con un virus catalogado (pero nunca observado) como B814 responsable del resfriado común.



Figura 10.1. Viróloga June Almeida 1930-2007 ([mujeres con ciencia](#), CC BY-NC-ND 4.0).



Figura 10.2. Oftalmólogo Li Wenliang ([selfie de Li Wenliang](#), publicada en WeChat).

La segunda persona no es un científico, se trata del oftalmólogo chino Li Wenliang, quien advirtió sobre las primeras infecciones por COVID-19 en Wuhan. El 30 de diciembre de 2019, en Wuhan se emitieron advertencias de emergencia a los hospitales locales sobre una serie de misteriosos casos de "neumonía" descubiertos en la ciudad la semana anterior. El mismo día, Li, que trabajaba en el Hospital Central de Wuhan, recibió un informe de diagnóstico interno de un paciente sospechoso de síndrome respiratorio agudo severo (SARS) de otros médicos. Fue apodado denunciante cuando ese informe compartido circuló públicamente a pesar de que solicitó

confidencialidad. El 3 de enero de 2020, la policía de la Oficina de Seguridad Pública de Wuhan, que investigaba el caso interrogó a Li, emitió una advertencia formal por escrito y lo censuró por "publicar declaraciones falsas sobre siete casos confirmados de SARS en el mercado de mariscos de Huanan". Li volvió a trabajar en el hospital y contrajo el virus el 8 de enero. El 31 de enero publicó en las redes sociales su experiencia en la comisaría con la carta de amonestación. Su publicación se volvió viral y los usuarios cuestionaron por qué las autoridades silenciaron a los médicos que dieron advertencias anteriores. El 8 de enero de 2020, Li contrajo COVID-19, sin darse cuenta, mientras trataba a un paciente infectado en su hospital. El 12

de enero de 2020, Li ingresó en cuidados intensivos en el Distrito Hospitalario de Houhu, donde fue puesto en cuarentena y tratado. El 6 de febrero, mientras hablaba por teléfono con un amigo, Li le dijo que su saturación de oxígeno había bajado al 85 %. Según China Newsweek, el latido de su corazón se detuvo a las 21:30. En las publicaciones de las redes sociales, los medios estatales chinos informaron que Li había muerto, pero las publicaciones pronto fueron eliminadas. Más tarde, el Hospital Central de Wuhan emitió un comunicado contradiciendo los informes de su muerte:

"En el proceso de lucha contra el coronavirus, el oftalmólogo de nuestro hospital, Li Wenliang, lamentablemente se infectó. Ahora se encuentra en estado crítico y estamos haciendo todo lo posible para rescatarlo". El hospital anunció formalmente que Li había muerto a las 2:58 am del 7 de febrero de 2020. Durante la confusión, más de 17 millones de personas miraban la transmisión en vivo para obtener actualizaciones sobre su estado. En abril, el gobierno chino honró oficialmente a Li como "mártir", que es el honor más alto que el gobierno puede otorgar a un ciudadano que muere sirviendo a China.

Son muchas la historias por contar y experiencias que vivimos durante la pandemia de COVID-19, pero no es nuestro objetivo en este capítulo; no obstante, tal como ocurrió con las víctimas del VIH, fueron muchos los personajes famosos que murieron por culpa del COVID-19.



Figura 10.3. Li Wenliang hospitalizado ([WeChat](#)).

Por otra parte, en el libro [Mi Pandemia](#), se relatan vivencias durante la pandemia en los primeros meses de 2020, que incluye el confinamiento, la pandemia en China e Italia, la impotencia de los gobernantes y algunas reflexiones sobre el fenómeno del riesgo.

Los coronavirus causan enfermedades en mamíferos y aves. En los humanos, los virus causan infecciones respiratorias. Cuatro coronavirus humanos causan síntomas típicamente menores de un resfriado común, mientras que se sabe que tres causan enfermedades más graves y pueden ser letales: SARS-CoV-1, que causa el SARS; MERS-CoV, que causa MERS; y SARS-CoV-2, que causa el COVID-19

10.2 Virología

El grupo incluye las subfamilias *Letovirinae* y *Orthocoronavirinae*, los integrantes de estos últimos son conocidos como coronavirus que incluye cuatro de los cinco géneros de la familia (Figura 10.4).

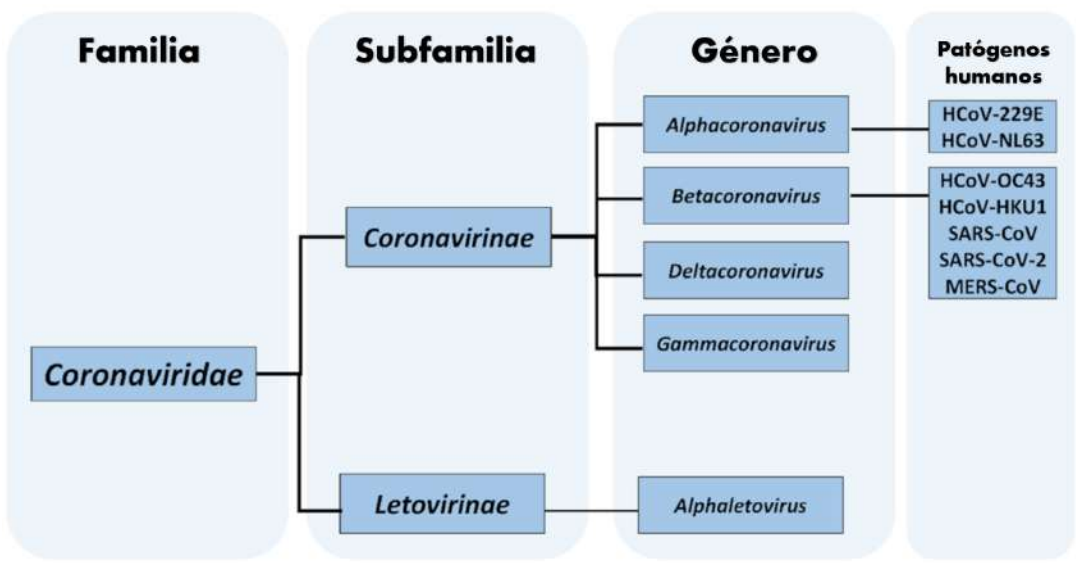


Figura 10.4. Taxonomía de la familia Coronaviridae con especies patógenas para humanos ([Wikimedia](#), CC BY-SA 3.0).



La familia Coronaviridae es una familia divergente de virus con envoltura, que incluye virus causantes de enfermedades en humanos y animales. Los virus de esta familia se han identificado como causantes de una amplia variedad de enfermedades, incluyendo resfriados comunes, neumonías y enfermedades más graves como el SARS (síndrome respiratorio agudo severo) y la COVID-19. La mayoría de los virus de la familia Coronaviridae se transmiten a través de las vías respiratorias y afectan el sistema respiratorio de los humanos y otros animales.

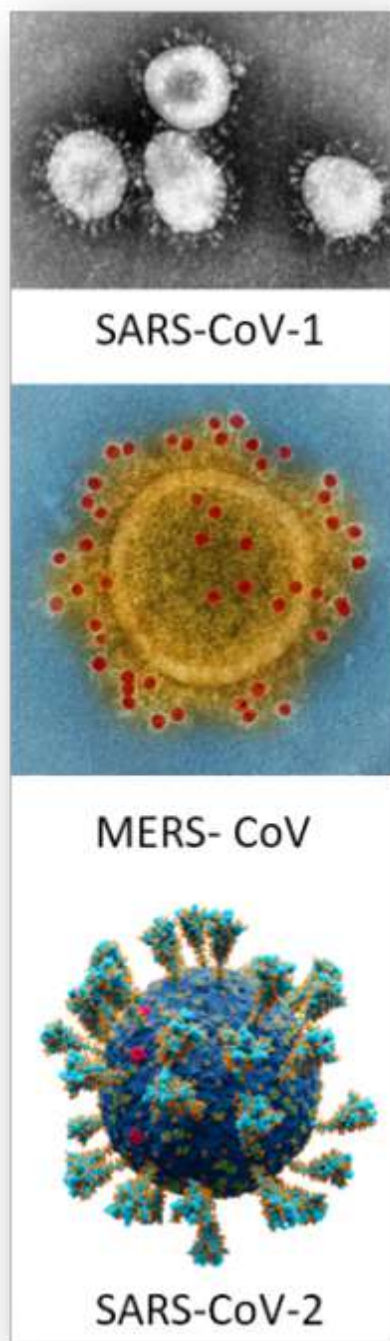
10.2.1 Morfología

Los coronavirus son partículas grandes, aproximadamente esféricas, con proyecciones superficiales únicas. Su tamaño es muy variable con diámetros promedio de 80 a 120 nm. Se conocen tamaños extremos de 50 a 200 nm de diámetro. La masa molecular total es en promedio 40.000 kDa . Están encerrados en una envoltura incrustada con una serie de moléculas de proteína. La envoltura de la bicapa lipídica, las proteínas de la membrana y la nucleocápside protegen al virus cuando está fuera de la célula huésped.

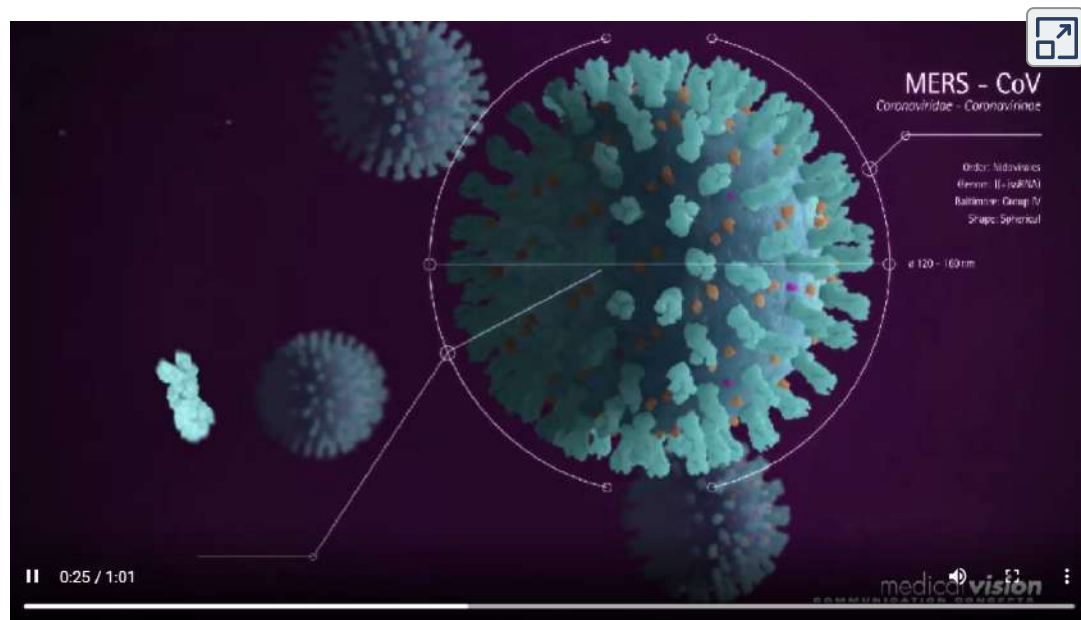
La envoltura viral está formada por una bicapa lipídica en la que se anclan las proteínas estructurales de membrana (M), envoltura (E) y espiga (S). Las proteínas S son necesarias para la interacción con las células huésped. La proteína M es la principal proteína estructural de la envoltura que proporciona la forma general y es una proteína de membrana de tipo III. Consta de 218 a 263 residuos de aminoácidos y forma una capa de 7,8 nm de espesor.

Las proteínas E son proteínas estructurales menores y muy variables en diferentes especies. Solo hay unas 20 copias de la molécula de proteína E en una partícula de coronavirus. Tienen un tamaño de 8,4 a 12 kDa y están compuestos de 76 a 109 aminoácidos. Son proteínas integrales (es decir, incrustadas en la capa lipídica) y tienen dos dominios, a saber, un dominio transmembrana y un dominio C-terminal extramembrana. Son casi completamente α -helicoidales, con un solo dominio transmembrana α -helicoidal, y forman canales iónicos pentaméricos (cinco moléculas) en la bicapa lipídica. Son responsables del ensamblaje del virión, el tráfico intracelular y la morfogénesis.

En promedio, una partícula de coronavirus tiene 74 picos en la superficie. Cada pico tiene una longitud de unos 20 nm y está compuesto por un trímero de la proteína S. La proteína S está a su vez compuesta por una subunidad S1 y S2. La proteína S homotrimérica es una proteína de fusión de clase I que media en la unión del receptor y la fusión de la membrana, entre el virus y la célula huésped. Las proteínas S1 son los componentes más críticos en términos de infección. También son los componentes más variables, ya que son responsables de la especificidad de la célula huésped.



En el siguiente video, se aprecia una animación del MERS, el coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). Inicialmente llamado nuevo coronavirus 2012 o simplemente nuevo coronavirus, se informó por primera vez en 2012 después de la secuenciación del genoma de un virus aislado de muestras de esputo de una persona que se enfermó en un brote de una nueva gripe en 2012 ([medicalvision GmbH](#) )



Video 10.1. MERS CoV: ¿Qué es el coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio? (video del canal [medicalvision GmbH](#), Licencia Atribución de Creative Commons).

10.2.2 Genoma

Los coronavirus contienen un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo. El tamaño del genoma de los coronavirus oscila entre 26.4 y 31.7 kilobases. El tamaño del genoma es uno de los más grandes entre los virus de ARN. El genoma tiene una tapa metilada en 5' y una cola poliadenilada en 3'. La poliproteína replicasa se escinde

a sí misma para formar 16 proteínas no estructurales (nsp1–nsp16). Los últimos marcos de lectura codifican las cuatro proteínas estructurales principales: espiga (spike), envoltura, membrana y nucleocápside. Intercalados entre estos marcos de lectura se encuentran los marcos de lectura de las proteínas accesorias. La cantidad de proteínas accesorias y su función es única según el coronavirus específico.

Por su parte, nuestra amiga ChatSonic, nos dice:



El genoma del coronavirus es un ácido nucleico de cadena lineal monocatenario, con un tamaño de entre 26 y 32 kilobases de longitud. Está compuesto por una sola hebra de ARN de sentido positivo, que codifica una proteína estructural (N) y 11 proteínas no estructurales. Estas proteínas no estructurales son las responsables del transporte, replicación del virus, inhibición de la respuesta inmune y diseminación del virus en el organismo [1]. El genoma RNA viral se libera al citoplasma donde se transcriben y se traducen las proteínas necesarias para la producción de las proteínas estructurales y para la replicación del virus [2]. La familia *Coronaviridae* presenta variaciones en su genoma, con diferentes variantes que pueden incluir una o más mutaciones. Estas variaciones pueden tener diferentes grados de patogenicidad, lo que significa que algunas son más infecciosas que otras [3].

Referencias:

[1] [Pastrian-Soto](#)

[2] [CDC](#)

[3] [Pardo et al.](#)

A continuación, se muestra una estructura atómica de la glycoproteína Spyke de la variante Omicron del SARS-CoV-2.



Interactivo 10.1. Estructura Cryo-EM de la glycoproteína Spyke Omicron del SARS-CoV-2 con ACE2 humano.

10.3 Epidemiología

Del Noveno Informe del ICTV, publicado en 2009, extraemos:

Los coronavirus infectan aves y mamíferos e incluyen varios patógenos de interés clínico, veterinario y económico. La transmisión no es por vectores biológicos, sino, dependiendo de la especie del

virus, a través de fómites o por vía aerogénica y/o fecal-oral. Como los CoV se dirigen principalmente a las células epiteliales, generalmente se asocian con infecciones gastrointestinales y respiratorias que pueden ser agudas o crónicas con la diseminación prolongada del virus. En 2002-2003, un coronavirus previamente desconocido, el SARS-CoV 1, provocó una epidemia en las poblaciones humanas de una enfermedad pulmonar grave con una tasa de mortalidad del 10 % que se propagó rápidamente a cuatro continentes, infectó a 8096 personas y se cobró 774 víctimas antes de ser contenida. La evidencia epidemiológica indica que este nuevo virus humano se originó en los murciélagos, se propagó a las civetas de las palmeras del Himalaya, los tejones hurones chinos y los perros mapaches en los mercados húmedos de Guangdong, China, para ingresar a la población humana a través del manejo o consumo de estas especies exóticas. Aunque el SARS desapareció desde entonces, el episodio subraya el potencial patógeno de los coronavirus y la posibilidad de nuevas infecciones emergentes por coronavirus que surjan de transmisiones entre especies.

10.3.1 Infección

La infección comienza cuando la proteína spike se une a su receptor complementario de la célula huésped. Después de la unión, una proteasa de la célula huésped escinde y activa la proteína spike



unida al receptor. Dependiendo de la proteasa de la célula huésped disponible, la escisión y la activación permiten que el virus ingrese a la célula huésped por endocitosis o fusión directa de la envoltura viral con la membrana del huésped.

Al ingresar a la célula huésped, la partícula del virus no está recubierta y su genoma ingresa al citoplasma celular. Los portadores infectados pueden arrojar virus al medio ambiente. La interacción de la proteína spike del coronavirus con su receptor celular complementario es central para determinar el tropismo tisular, la infectividad y el rango de especies del virus liberado. Los coronavirus se dirigen principalmente a las células epiteliales. Se transmiten de un huésped a otro, según la especie de coronavirus, ya sea por aerosol, fómite o ruta fecal-oral. Los coronavirus humanos infectan las células epiteliales del tracto respiratorio, mientras que los coronavirus animales generalmente infectan las células epiteliales del tracto digestivo.

10.3.2 Vacunas

Las vacunas contra el SARS-CoV-2 se desarrollaron en tiempo récord, dado el enorme impacto, social, sanitario y económico producido por la pandemia de 2020. Algunas de esas vacunas, son las siguientes:



Existen varias vacunas aprobadas por la FDA para prevenir el COVID-19. Estas vacunas incluyen la vacuna de Pfizer-BioNTech, la vacuna de Moderna, la vacuna de Janssen, la vacuna de Sinopharm, la vacuna de Sinovac, la vacuna de Bharat Biotech y la vacuna de CanSinoBIO [1]. La vacuna de Pfizer-BioNTech es una vacuna monovalente contra el COVID-19 que está autorizada para uso de emergencia para prevenir el COVID-19 como: dos primeras dosis del esquema principal de vacunación de tres dosis para niños de 6 meses a 4 años de edad, un esquema principal de vacunación de dos dosis para personas de 12 años y mayores y para proporcionar una tercera dosis de esquema principal de vacunación a personas de 12 años y mayores con ciertos tipos de inmunodepresión [2]. El 8 de diciembre de 2022, la FDA autorizó vacunas contra el COVID-19 actualizadas (bivalentes) para niños a partir de los 6 meses de edad [3].

Referencias:

[1] [CDC](#)

[2] [FDA](#)

[3] [OPS](#).

10.4 Mortalidad

Las tasas de mortalidad en la epidemia del MERS CoV, fueron cercanas al 30% (ver video anterior), situación que contrastó con la tasa de infectividad, pues sólo se registraron 1,806 casos en el mundo. Algo diferente ocurrió con el SARS-CoV-2, tal como nos lo informa ChatGPT, a continuación:



No hay un número exacto de fallecidos por COVID-19 en el mundo debido a la variabilidad en los reportes de casos y fallecimientos en diferentes países. Sin embargo, se estima que el número de fallecidos a nivel mundial supera los 3 millones. Es importante destacar que esta cifra sigue aumentando y es probable que varíe en los próximos días.





Capítulo 11

Familia *Poxviridae*



Imagen carátula del capítulo: Lesiones de viruela del mono en el brazo y la pierna de una niña ([CDC](#), Dominio público).

Representación abstracta del virus del mono, Imagen de [Gerd Altmann](#) en [Pixabay](#).

Familia *Poxviridae*

11.1 Introducción

El nombre de la familia, *Poxviridae*, es un legado de la agrupación original de virus asociados a enfermedades que producían viruelas en la piel. La clasificación viral moderna se basa en características fenotípicas; morfología, tipo de ácido nucleico, modo de replicación, organismos huéspedes y el tipo de enfermedad que causan. El virus de la viruela sigue siendo el miembro más notable de la familia; por ello, su inclusión en este libro.

Varias especies de esta familia infectan a los humanos y sus animales domésticos, en particular el virus Variola (VARV), el agente causante de la viruela, para el cual los humanos son el único huésped natural conocido. Las epidemias de viruela han tenido un gran impacto en la historia humana; y el descubrimiento y promoción de la vacunación contra la viruela por parte de Edward Jenner fue un hito significativo en el desarrollo de la ciencia médica occidental. Aunque el virus variólico fue erradicado como patógeno humano natural en 1980, la amenaza de la viruela como arma potencial de bioterrorismo mantiene un interés activo en los mecanismos de infección y patogenia de este virus [39].



Figura 11.1. Edward Jenner, científico inglés que desarrolló la primera vacuna, se le considera «el padre de la inmunología», y se estima que su trabajo «ha salvado más vidas que el trabajo de cualquier otro hombre» ([John Raphael Smith](#), Dominio público).

11.2 Virología

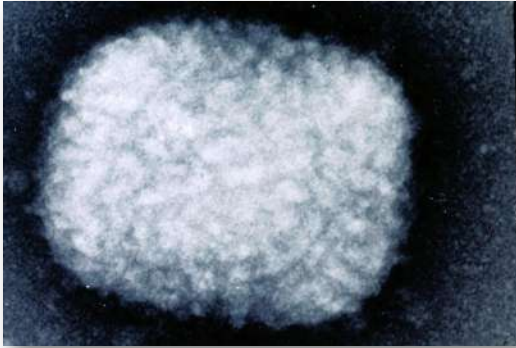


Figura 11.2. Micrografía electrónica del virus de la viruela ([Handwiki](#)).

Poxviridae es una familia de virus de ADN de doble cadena. Los vertebrados y los artrópodos sirven como huéspedes naturales. Actualmente hay 83 especies en esta familia, divididas en 22 géneros, que se dividen en dos subfamilias. Las enfermedades asociadas con esta familia incluyen la viruela.

Cuatro géneros de poxvirus pueden infectar a los humanos: *Orthopoxvirus* (virus de la viruela o variola, virus vaccinia, virus de la viruela bovina, virus de la viruela del mono), *Parapoxvirus* (virus orf, pseudocowpox, virus de la estomatitis papular bovina), *Yatapoxvirus* (virus tanapox, virus del tumor del mono yaba) y *Molluscipoxvirus* (virus del molusco contagioso - MCV). Los más comunes son vaccinia (visto en el subcontinente indio) y molusco contagioso, pero las infecciones de viruela del simio están aumentando. La varicela, una enfermedad de nombre similar, no es un verdadero poxvirus y es causada por el herpesvirus varicela zoster, que tratamos en el capítulo 4.



Figura 11.3. Esta pequeña niña se infectó de viruela en Bangladés en 1973 ([CDC/James Hicks](#), Dominio público).

Se cree que la viruela se transfirió a Europa a principios del siglo VIII y luego a las Américas a principios del siglo XVI, lo que provocó la muerte de 3,2 millones de aztecas en los dos años posteriores a su introducción. Un siglo después de que Edward Jenner demostrara que la viruela bovina menos potente podía usarse para vacunar eficazmente contra la viruela más letal, comenzó un esfuerzo mundial para vacunar a todos contra la viruela con el objetivo final de librar al mundo de la epidemia similar a una plaga. El último caso de viruela endémica ocurrió en Somalia en 1977. Búsquedas exhaustivas durante dos años no detectaron más casos, y en 1979 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la enfermedad oficialmente erradicada.

11.2.1 Morfología

Las partículas virales de *Poxviridae* (viriones) generalmente están envueltas (virión con envoltura externa), aunque la forma de virión maduro intracelular del virus, que contiene una envoltura diferente, también es infecciosa. Varían en su forma dependiendo de la especie, pero generalmente tienen forma de ladrillo o de forma ovalada similar a un ladrillo redondeado porque están envueltos por el retículo endoplásmico. El virión es excepcionalmente grande, su tamaño es de alrededor de 200 nm de diámetro y 300 nm de longitud y lleva su genoma en un segmento de ADN simple, lineal y de doble cadena. En comparación, los rinovirus son 1/10 del tamaño de un virus típico (en la imagen de la derecha, se observa un rinovirus y la escala que indica 200 nm).



Figura 11.4. Un rinovirus de 20 nm al lado del virus ebola ([CELLS alive!](#)).

**Micrografía
electrónica del virus
de la viruela y dibujo
esquemático de un
virión típico de
poxvirus**

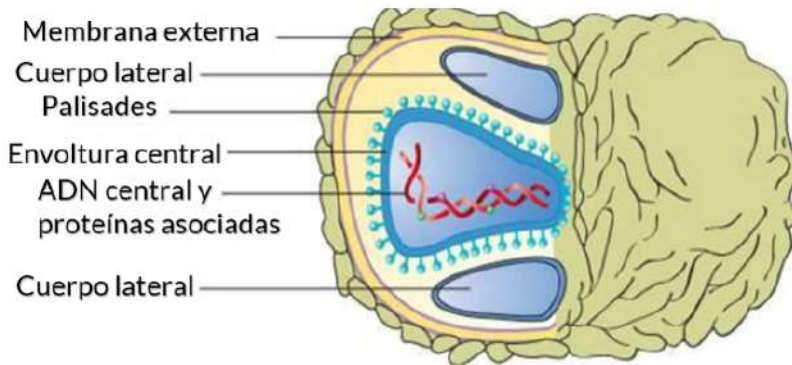
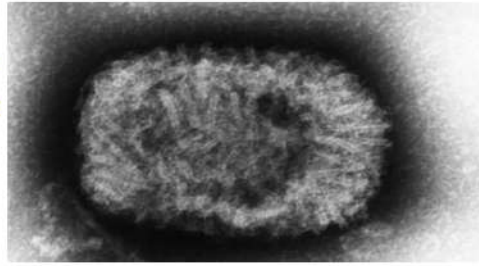


Figura 11.5. Virión típico de poxvirus [\[40\]](#).



El Poxvirus es una familia de virus grandes y complejos que tienen una forma de ladrillo y una membrana externa al virus. Estos virus tienen un genoma de ADN de doble cadena y se ensamblan en viriones dentro del citoplasma de la célula. Estos virus tienen una envoltura y su mecanismo de replicación implica combinar su ADN de doble cadena en nuevos viriones. Los poxvirus están compuestos de 90% proteína, 3% ADN y 5% lípidos [1]. Contienen más de 100 moléculas de péptidos, así como su transcripción génica. Las proteínas codificadas por el virus ayudan al virus a evadir el sistema inmune humano [2]. La mayoría de estos virus tienen una envoltura y sus estructuras virales son complejas, en forma de ladrillo u oval, con crestas en su superficie

externa. El núcleo contiene dos cuerpos laterales de función desconocida [3] propio sistema de

Referencias:

[1] [Wikipedia](#)

[2] [Herrero](#)

[3] [EMEI](#).

11.2.2 Genoma

El análisis filogenético de 26 genomas de cordopoxvirus diferentes ha demostrado que la región central del genoma está conservada y contiene ~90 genes. Los terminales, en cambio, no se conservan entre especies. De este grupo, el *Avipoxvirus* es el más divergente. El siguiente más divergente es el *Molluscipoxvirus*. Dentro del género *Othopoxvirus*, la cepa del virus *Cowpox Brighton Red*, el virus *Ectromelia* y el virus del mono no se agrupan estrechamente con ningún otro miembro.



El genoma del poxvirus es lineal y con un tamaño variable que puede oscilar desde 130 kilobases hasta 240 kilobases, dependiendo de la especie de poxvirus. Está compuesto por ADN doble cadena y contiene entre 100 y 300 genes codificantes. La mayoría de los genes del poxvirus codifican proteínas involucradas en la replicación viral, la inmunoevasión y la modificación del hospedador.

La Organización Mundial de la Salud declaró la viruela del mono como una emergencia de salud pública de importancia internacional en julio de 2022, y se necesitan con urgencia medidas profilácticas y

terapéuticas. El virus de la viruela del mono (MPXV) tiene su propio ADN polimerasa F8, junto con los cofactores de procesamiento A22 y E4, que constituyen la holoenzima polimerasa para la replicación del genoma. A continuación, se presenta la estructura de la holoenzima en complejo con el ADN usando microscopía crioelectrónica a una resolución global de $\sim 2,8$ angstroms. La holoenzima posee una arquitectura que sugiere un mecanismo de procesividad de "abrazadera deslizante hacia adelante" para la replicación del ADN viral. La polimerasa MPXV tiene un modo de unión al ADN similar al de otras ADN polimerasas de la familia B de diferentes especies [\[41\]](#).



Interactivo 11.1. Estructura de la holoenzima de la ADN polimerasa del virus de la viruela del mono.

11.3 Epidemiología

La replicación de los poxvirus es única entre los virus que contienen ADN (clase I de la clasificación de Baltimore), en el sentido de que todo el ciclo de replicación tiene lugar en el interior del citoplasma de la célula hospedadora. En consecuencia, los poxvirus se ven obligados a codificar las enzimas necesarias para la síntesis del ARNm y del ADN, así como para diversas funciones que otros virus ADN obtienen de la célula hospedadora [40].

11.3.1 Infección

La bloguera Rosa, nos da una explicación sobre el contagio del virus del mono:



Video 11.1. Viruela del mono (video del canal [elblogderosa](#) , Licencia Atribución de Creative Commons).

La replicación del poxvirus implica varias etapas. El virus primero se une a un receptor en la superficie de la célula huésped. Se cree que

los receptores del poxvirus son glicosaminoglicanos.. Después de unirse al receptor, el virus ingresa a la célula donde se descubre. La eliminación del virus es un proceso de dos pasos. En primer lugar, la membrana externa se elimina a medida que la partícula ingresa a la célula; en segundo lugar, la partícula del virus (sin la membrana externa) se fusiona con la membrana celular para liberar el núcleo en el citoplasma.



El poxvirus se propaga a través del contacto directo con la piel o las secreciones corporales infectadas, o a través del aire al toser o estornudar. La infección también puede ser transmitida a través de objetos contaminados.

11.3.2 Vacunas

En la Unión Europea y los Estados Unidos, el tecovirimat está aprobado para el tratamiento de varios poxvirus, incluida la viruela del simio. BMJ Best Practice recomienda tecovirimat o el tratamiento contra la viruela brincidofovir como tratamiento antiviral de primera línea si es necesario, junto con cuidados de apoyo (incluidos antipirético, equilibrio de líquidos y oxigenación).

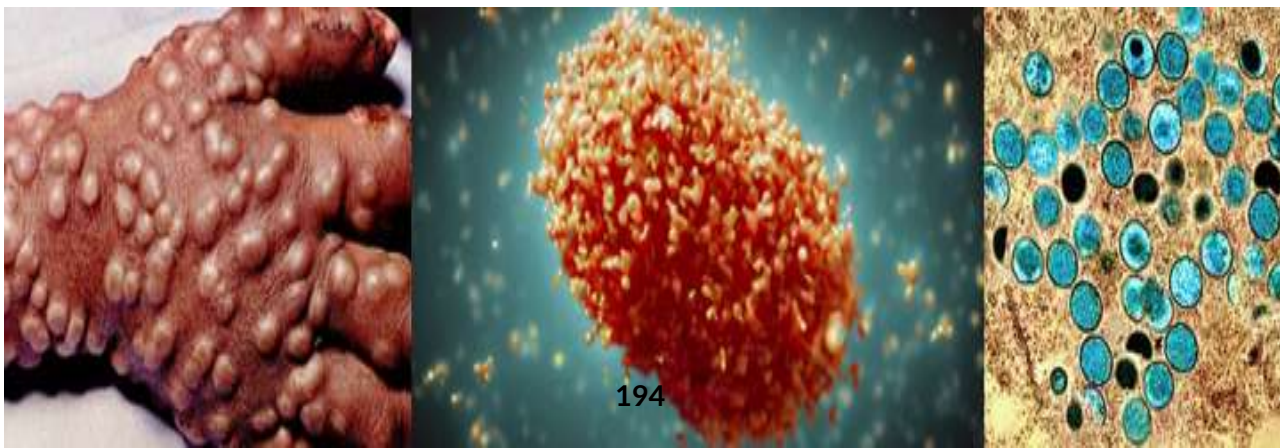
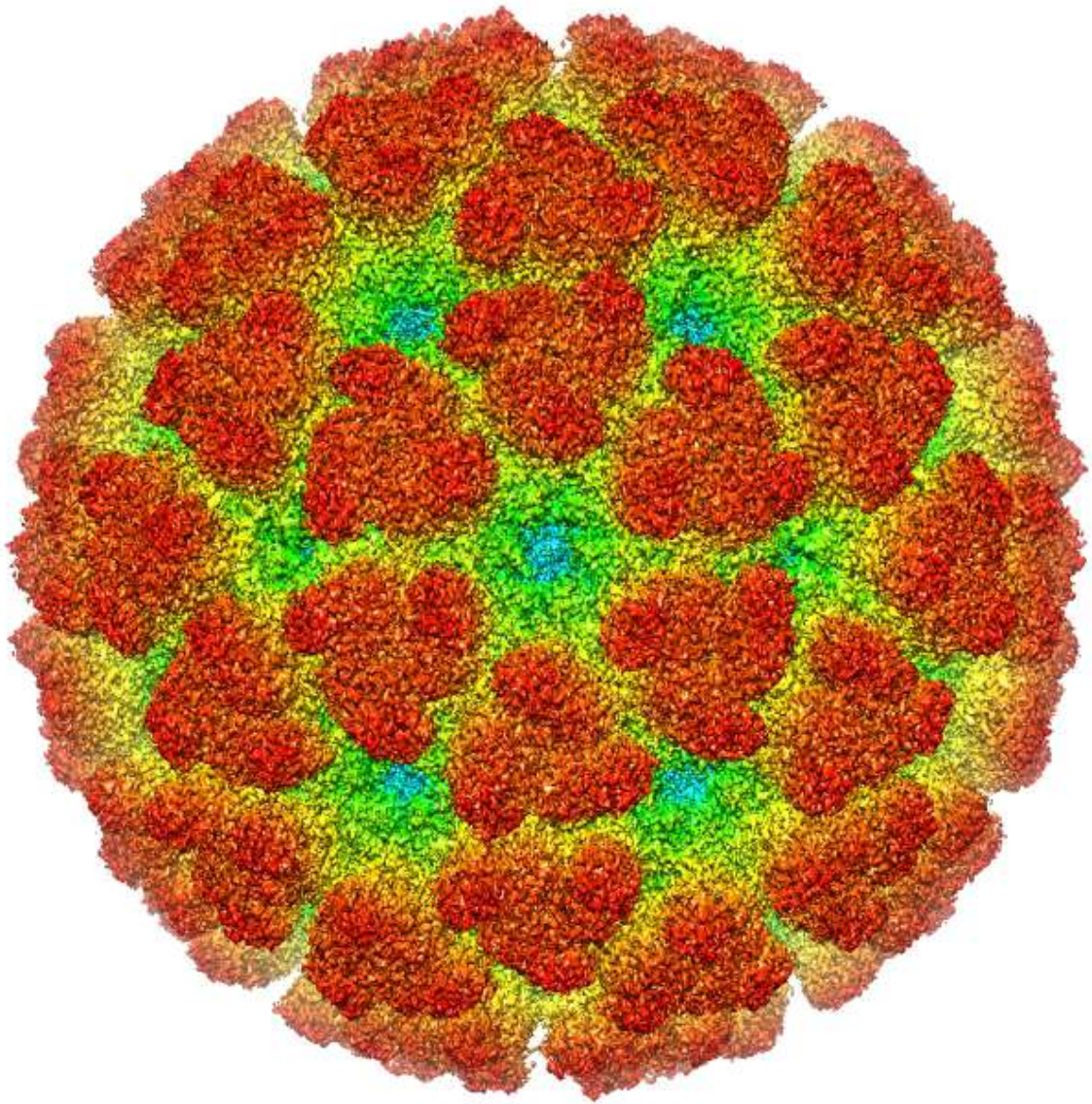




Imagen generada con la IA Playground sobre el virus de las viruela.



Capítulo 12

Familia *Togaviridae*



Imagen carátula del capítulo: Reconstrucción con criomicroscopía electrónica del virus de chikunguña ([Wikimedia](#), CC BY-SA 3.0).

Imagen en esta página: El mosquito *Aedes albopictus* ([James Gathany](#), Dominio público).

Familia *Togaviridae*

12.1 Introducción

Esta familia tiene sólo un género, que corresponde al *alphavirus* que, a su vez, incluye un gran número de especies que en su mayoría son transmitidas por mosquitos y patógenos en sus hospedadores vertebrados. Muchos son patógenos humanos importantes; por ejemplo, el virus chikungunya y el virus de la encefalitis equina del este. Antes de abril de 2019, la familia también contenía el género *Rubivirus* que ahora se ha trasladado a la familia *Matonaviridae*.

Además del virus chikungunya, existen virus responsables de la Encefalomielitis equina del este (EEE), la Encefalomielitis equina del oeste (WEE) y la Encefalomielitis equina venezolana (VEE) que, también, pertenecen al Género *Alphavirus*. Karl Friedrich Meyer, en compañía con Beatrice Howitt y Clarence Haring, lograron descubrir el virus de la encefalitis equina occidental en 1930. De una entrevista a Meyer, realizada por Edna Tartaul en 1961, sacamos algunos apartados:

En julio de 1930 se reportó la muerte de un gran número de caballos en el Valle de San Joaquín, particularmente en las cercanías de Fresno, a causa del botulismo. Bueno, en el momento en que se menciona esa palabra tengo que investigar, y tenía mis reservas teóricas

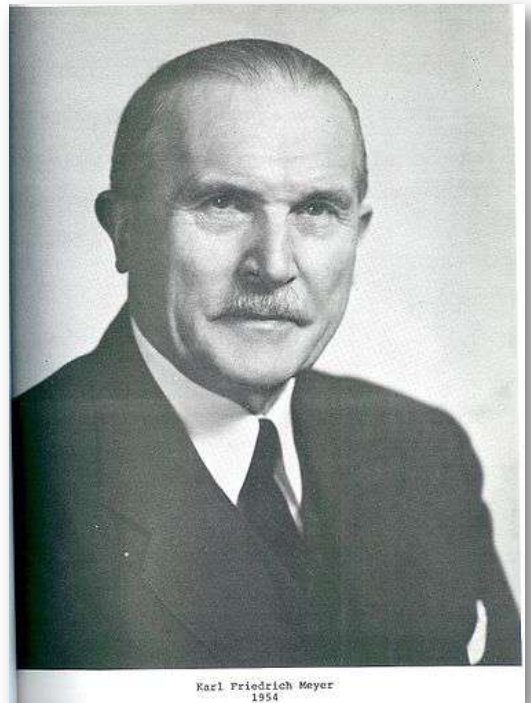


Figura 12.1. Karl Friedrich Meyer (1884-1974) "El Pasteur del siglo XX" ([Library, U of Cal, San Francisco](#), Dominio público).

porque en verano no podrías tener botulismo, no habría una cantidad adecuada de humedad en el alimento para permitir que la botulina crezca y produzca su toxina. . Envié al Dr. Geiger a un rancho en las afueras de Fresno donde había 670 caballos. Regresó y dijo: “Sí, estos caballos están parcialmente paralizados, no pueden caminar o si caminan, caminan en círculos”. ... Entonces, salí al campo. Llevé mi cámara de imágenes en movimiento conmigo y comencé a fotografiar a los caballos, y cuando los proyecté, después de regresar, me di cuenta por los movimientos que esto era realmente el resultado de la inflamación del cerebro y no de la acción de una toxina, por lo que el botulismo era afuera. Ahora, ¿qué fue? Esa era la pregunta. ... Estos casos se multiplicaron a un ritmo tremendo. El difunto Dr. Clarence H. Haring, quien estaba a cargo de la División de Ciencias Veterinarias, nos convenció de que esto era algo importante porque hubo cientos de muertes de caballos. El Dr. Haring y yo fuimos juntos al valle y parados en las esquinas de las calles contando el número de patas en los camiones mientras transportaban los caballos a las plantas de procesamiento, calculé aproximadamente que había entre tres y cuatro mil caballos muertos por esta cosa...



Figura 12.2. Beatrice Fay Howitt, foto en 1924 [\[42\]](#).

Hice una cuidadosa disección del cerebro y lo envolví para que no se contaminara, etc... Dije: “Hmm, esto se parece mucho a que podría ser transmitido por un insecto; esto tal vez podría ser transmitido por mosquitos” [\[42\]](#).

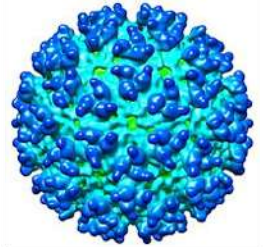
Es solo una pequeña parte de la entrevista, que da cuenta del ingenio de estos investigadores, descubridores del primer *alphavirus*. Meyer fue un científico estadounidense de origen suizo. Fue uno de los

científicos más prodigiosos en muchas áreas de las enfermedades infecciosas en el hombre y los animales, la ecología de los patógenos, la epidemiología y la salud pública. Algunos lo llamaron el “Pasteur del siglo XX”.

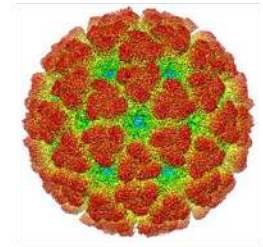
12.2 Virología



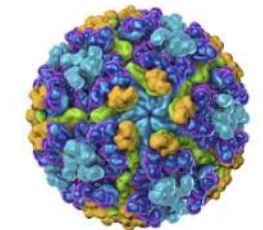
Los alphavirus son un grupo de virus RNA perteneciente a la familia Togaviridae. Estos virus causan enfermedades en humanos y animales, incluyendo fiebre de la Ross River, fiebre de O'nyong-nyong, encefalitis equina del este y la encefalitis equina venezolana. La mayoría de las infecciones por alphavirus son transmitidas por mosquitos y los síntomas incluyen fiebre, dolor de cabeza, dolores musculares y articulares, y erupción en la piel. Algunos casos graves pueden causar daño neurológico o encefalitis.



Encefalitis equina
occidental



Virus Chikungunya



Virus O'Nyong'Nyong

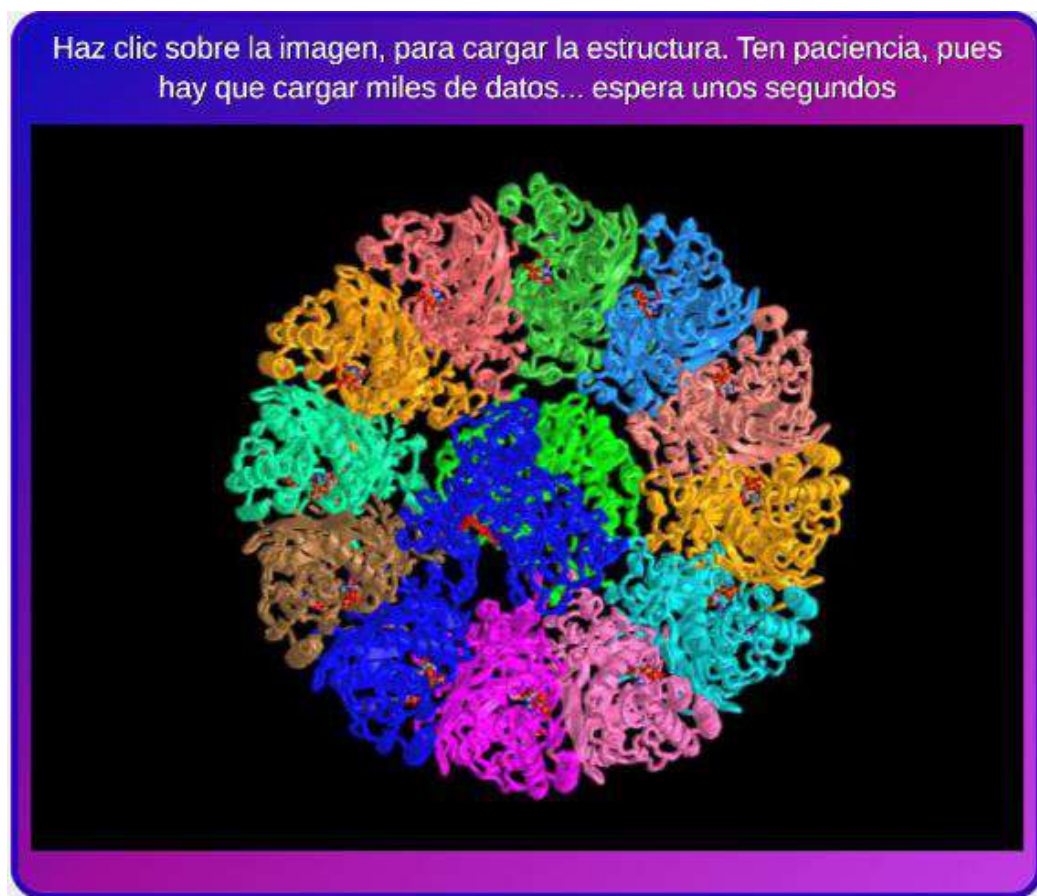
12.2.1 Morfología

El virus tiene un diámetro de 60 a 70 nanómetros. Es envuelto, esférico y tiene un genoma de ARN de cadena positiva de ~ 12 kilobases.

La nucleocápside, de 40 nanómetros de diámetro, contiene 240 copias de la proteína de la cápside y tiene una simetría icosaédrica $T = 4$. Las glicoproteínas virales E1 y E2 están incrustadas en la bicapa lipídica. Las moléculas individuales E1 y E2 se asocian para formar

heterodímeros. Los heterodímeros E1-E2 forman contactos uno a uno entre la proteína E2 y los monómeros de la nucleocápside. Las proteínas E1 y E2 median en el contacto entre el virus y la célula huésped.

Tan et al. [\[43\]](#) nos presentan, en el siguiente objeto interactivo, la estructura de alta resolución de la replicasa de ARN central de virus chikungunya y la arquitectura RC nativa en su contexto celular a resolución subnanométrica, usando reconstitución in vitro y criotomografía electrónica in situ, respectivamente .



Interactivo 12.1. Arquitectura molecular del complejo de replicación del virus chikungunya.

12.2.2 Genoma



El genoma de los alphavirus es de tipo RNA de cadena sencilla, de tamaño variable según la especie, pero en general alrededor de 11 kilobases. Es un genoma lineal y no segmentado, codificando para una serie de proteínas estructurales y no estructurales, incluyendo proteínas de la cápside, proteínas de la envoltura, proteínas de la matriz, proteínas de la replicación y proteínas de la transcripción. La replicación y transcripción del RNA se lleva a cabo en el citosol de las células infectadas.

Además, algunos alphavirus tienen genomas complementarios que pueden codificar para proteínas adicionales. La diversidad genética entre las distintas especies de alphavirus y sus cepas es evidente y juega un papel importante en la evolución de la virulencia y la patogenicidad de estos virus.

Imagen de fondo: Así es como la IA Playground ve el virus chikungunya en estilo futurista.

12.3 Epidemiología

Hay muchos alfavirus distribuidos por todo el mundo con la capacidad de causar enfermedades en humanos. La artritis infecciosa, la encefalitis, las erupciones y la fiebre son los síntomas más comúnmente observados. Los mamíferos más grandes, como los humanos y los caballos, suelen ser huéspedes sin salida o juegan un papel menor en la transmisión viral; sin embargo, en el caso de la encefalitis equina venezolana el virus se amplifica principalmente en los caballos. En la mayoría de los demás casos, el virus se mantiene en la naturaleza en mosquitos, roedores y pájaros.

12.3.1 Infección

Las infecciones por alfavirus terrestres se transmiten a través de insectos vectores como los mosquitos. Una vez que el mosquito infectado pica a un ser humano, el virus puede ingresar al torrente sanguíneo y causar viremia. El alfavirus también puede ingresar al SNC, donde puede crecer y multiplicarse dentro de las neuronas. Esto puede conducir a la encefalitis, que puede ser fatal.

Los alfavirus acuáticos, que incluyen el virus del elefante marino del sur y el virus de la enfermedad del páncreas del salmón, parecen transmitirse horizontalmente, aunque ambos virus se han aislado de piojos, lo que sugiere que la transmisión por artrópodos también puede desempeñar un papel. El virus Eilat específico de insectos es defectuoso para la replicación en vertebrados y, por lo tanto, probablemente se mantenga a través de la transmisión vertical en mosquitos ([ICTV](#)).

Cuando una persona está infectada con este virus en particular, su sistema inmunitario puede desempeñar un papel en la eliminación de las partículas del virus. Los alfavirus pueden provocar la producción de interferones. Los anticuerpos y las células T también están

involucrados. Los anticuerpos neutralizantes también juegan un papel importante para prevenir una mayor infección y propagación.

Observemos cómo infectan los mosquitos:



Video 12.1. Mosquitos: transmisión de enfermedades (video del canal [NotimexTV](#) , Licencia Atribución de Creative Commons).



Figura 12.3. Mosquito hembra *Aedes albopictus* que se alimenta de sangre de un huésped humano. Se ha descubierto que este mosquito, también conocido como mosquito tigre asiático, es un vector del virus del Nilo Occidental ([James Gathany](#), Dominio público).

12.3.2 Vacunas

¿Hay vacunas con los alphavirus?



Actualmente, no existe una vacuna aprobada contra los alphavirus. Los alphavirus son un grupo de virus que incluyen los causantes de enfermedades como la fiebre del Nilo Occidental, la encefalitis de San Luis y la artritis vírica. La investigación sobre una posible vacuna contra los alphavirus está en curso, pero hasta ahora no se ha desarrollado una vacuna eficaz y segura.

Entonces, ¿cuál es el tratamiento?



No existe un tratamiento específico para las enfermedades causadas por los alphavirus. El tratamiento se centra en aliviar los síntomas y prevenir complicaciones. Se pueden recetar medicamentos para controlar la fiebre y el dolor, y se recomienda reposo y hidratación adecuados. En casos graves, puede ser necesario hospitalizar al paciente y brindar tratamiento de apoyo, como oxígeno y fluidos intravenosos. Es importante destacar que la prevención es la mejor forma de protegerse contra los alphavirus y otras enfermedades infecciosas, por lo que es importante seguir las medidas de prevención recomendadas, como lavado frecuente de manos y evitar la exposición a zonas donde haya sido detectado un brote.



Imagen generada con la IA Playground: mosquitos *Aedes Lush illumination*.



Capítulo 13

Familia *Filoviridae*



Imagen carátula del capítulo: Sala de aislamiento de un hospital en Gulu, Uganda , durante el brote de ébola de octubre de 2000 ([Daniel Bausch](#), Dominio público).

Imagen en esta página: La lucha contra el Ébola en África Occidental ([Jean-Louis Mosser](#), Dominio público).

Familia *Filoviridae*

13.1 Introducción

Es una familia de virus de ARN monocatenario de sentido negativo en el orden Mononegavirales. Dos miembros de la familia que se conocen comúnmente son el virus del Ébola y el virus de Marburg, que causan enfermedades graves en humanos y primates no humanos en forma de fiebres hemorrágicas virales.

Todos los filovirus están clasificados por los EE. UU. como enfermedades del bioterrorismo, por la Organización Mundial de la Salud como patógenos del grupo de riesgo 4 (que requieren una contención equivalente al nivel de bioseguridad 4) y por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades como agentes de bioterrorismo de categoría A.

En el caso del virus del Ébola, su detección, por vez primera, fue en 1976 en dos brotes simultáneos ocurridos en Nzara (hoy Sudán del Sur) y Yambuku (República Democrática del Congo). La aldea en que se produjo el segundo de ellos está situada cerca del río Ebola, que da nombre al virus. Peter Piot, trabajando para la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres en 1976, descubrió el Ebolavirus causante de la enfermedad del ébola, mientras analizaba la muestra de sangre de una monja enferma que trabajaba en el Zaire.



Figura 13.1. Médico e investigador Peter Piot ([Pieter Morlion](#), CC BY 2.5).

Artículo: Zona Caliente

Juan Guillermo Rivera B.

La "Muerte Roja" había devastado el país durante largo tiempo. Jamás una peste había sido tan fatal y tan espantosa. La sangre era encarnación y su sello: el rojo y el horror de la sangre. Comenzaba con agudos dolores, un vértigo repentino, y luego los poros sangraban y sobrevení­a la muerte. Las manchas escarlatas en el cuerpo y la cara de la víctima eran el bando de la peste, que la aislaba de toda ayuda y de toda simpatía, y la invasión, progreso y fin de la enfermedad se cumplían en media hora.

Edgar Alan Poe

Hace algunos años, en la década de los 90, leí un libro que dejó una huella imborrable en mi mente, por las escenas de horror que en él se describían. Pero, no se trataba del relato de Poe, con el que inicio este artículo, "la máscara de la muerte roja". El libro que había leído, hacía una descripción macabra de la muerte por contagio del virus Ébola.

La descripción de Poe tiene parecidos con los efectos del Ébola, pero igual con un dengue hemorrágico. Lo cierto es que, pese a la genialidad manifiesta de

Poe en sus cuentos cortos de terror, no se acercaba a la realidad del Ébola. Podíamos decir que son dos tipos de terror. En los relatos fantasiosos, sabemos que no son reales, que son fruto de la imaginación de un hombre y, por tanto, sólo nos impactan durante su lectura. En el caso del libro sobre el Ébola, se relataba una realidad ocurrida y que era posible que se repitiera. La huella indeleble no sólo obedecía a la cruda descripción de la muerte, había dos ingredientes adicionales que hacían incrementar el temor a

este fatal virus: el pavor de los científicos y la alta tasa de mortalidad que, en algunos casos, era alrededor del 90%; es decir, de 10 infectados, nueve morían.

Inicié, entonces, la búsqueda del libro que me había impactado. Obviamente, la palabra Ébola y Google libros era el camino indicado. Aparecieron los libros de texto y de corte científico sobre el Ébola, entre ellos, el de la doctora Smith: "Ébola", publicado en 2006 con el patrocinio de la OMS. El libro que buscaba no era científico era más de tipo periodístico o, quizá, del género narrativo con algo de suspenso científico. Filtré la información, encontrándome con Outbreak (epidemia) del médico y novelista Robin Cook, escrito en 1987, relacionado con el Ébola, pero con un brote ficticio en los Estados Unidos, mi libro se ubicaba en alguna población del Zaire en África. Con el mismo título, en 1995 fue trasladado el temible virus al cine, con la protagonización de Dustin Hoffman, Rene Russo y Morgan Freeman.

Luego de una intensa búsqueda, encontré el libro con el título "*THE HOT ZONE*". El libro inicia con esta advertencia:

Este libro no es inventado. Lo que se cuenta es verdad y las personas son reales [...] Los diálogos se han reconstruido a partir de los recuerdos de los participantes. En determinados momentos describo los pensamientos de alguna persona. En estos casos me baso en entrevistas en que los entrevistados recordaban sus pensamientos, a menudo repetidas veces, entrevistas seguidas de sesiones de verificación en que los individuos confirmaban sus recuerdos. Si se pregunta a una persona: «¿En qué piensa?», tal vez se obtenga una respuesta más rica y más reveladora de la condición humana que todos los «flujos de conciencia» imaginados por los novelistas. He intentado leer el pensamiento de las personas en su rostro y adentrarme en su vida a través de sus palabras, y lo que he encontrado está más allá de lo imaginable.

Una cruda descripción de la muerte que produce el Ébola, Preston la presenta así:

Monet se marea y se siente muy débil, la columna se le dobla y pierde por completo el sentido del equilibrio. La habitación le da vueltas y más vueltas. Está entrando en estado de shock. Está reventando. No puede impedirlo. Cae hacia delante, con la cabeza entre las rodillas, vomita una increíble cantidad de sangre y la desparrama por el suelo con un gemido jadeante. Pierde la conciencia y cae al suelo. El único ruido que se oye

es el atasco de su garganta mientras sigue vomitando, ya inconsciente. Luego se oye un sonido como de una sábana que se rasgara, que es el que producen los intestinos al abrirse el esfínter y expulsar sangre por el ano. La sangre va mezclada con revestimiento intestinal. Se ha desprendido de las tripas. Monet ha reventado y se deshace en sangre.

Si la descripción de Preston no te ha impresionado, observa, entonces, la siguiente imagen, capturada del video [La cosas que no sabías del Ébola](#) 📺:



13.2 Virología

Los miembros de la familia Filoviridae producen viriones envueltos de diversas formas, a menudo filamentosos, que contienen genomas de ARN lineales de sentido negativo no segmentados de 15 a 19 kb. La familia incluye seis géneros [ICTV](#):

-  **Género *Cuevavirus*.** Este género incluye una especie para un virus (virus *Lloviu*), descubierto en murciélagos miniopteridos muertos.
-  **Género *Dianlovirus*.** Incluye una especie para un virus (*Měnglà*), descubierto en murciélagos pteropodidos. Solo se han notificado *dianlovirus* en China. La organización de los genomas de *dianlovirus* recuerda mucho a los genomas de *marburgvirus*, pero contienen cuatro superposiciones de genes en lugar de solo uno.
-  **Género *Ébolavirus*.** Incluye seis especies para seis virus. Se sospecha que los murciélagos albergan dos virus adicionales, el virus del Ébola (EBOV) y el virus Reston (RESTV) como huéspedes naturales. Tres *ebolavirus* son patógenos humanos altamente letales.
-  **Género *Marburgvirus*.** Este género incluye una especie de dos virus que se encuentran en los murciélagos pteropodidos. Ambos virus (virus *Marburg* y virus *Ravn*) son patógenos humanos altamente letales que son endémicos en África.
-  **Género *Striavirus*.** Incluye una especie para un virus (*Xīlǎng*), descubierto en peces rana capturados del Mar de China Oriental.
-  **Género *Thamnovirus*.** Incluye una especie para un virus (*Huángjiǎo*), descubierto en peces lima capturados del Mar de China Oriental.

La familia Filoviridae es una familia de virus del orden Mononegavirales, cuyo nombre proviene del latín filum (hilo en español), lo que se refiere a la morfología de los filovirus. Esta familia de virus, que se caracteriza por poseer como genoma ARN lineal monocatenario de sentido negativo, infecta principalmente a primates. El virus más conocido de este grupo es el *Ebolavirus*, que provoca la enfermedad ébola, mientras que del resto de géneros no se conoce todavía mucho. Dentro de la familia Filoviridae aparecen 6 géneros. Su clasificación está designada de esta forma por el análisis filogenético hecho de las secuencias de la ARN polimerasa dependiente de ARN. Estas partículas tienen forma filamentosa, envuelta y tienen un tamaño que oscila entre 15 y 19 kb [1] [2]

Referencias:

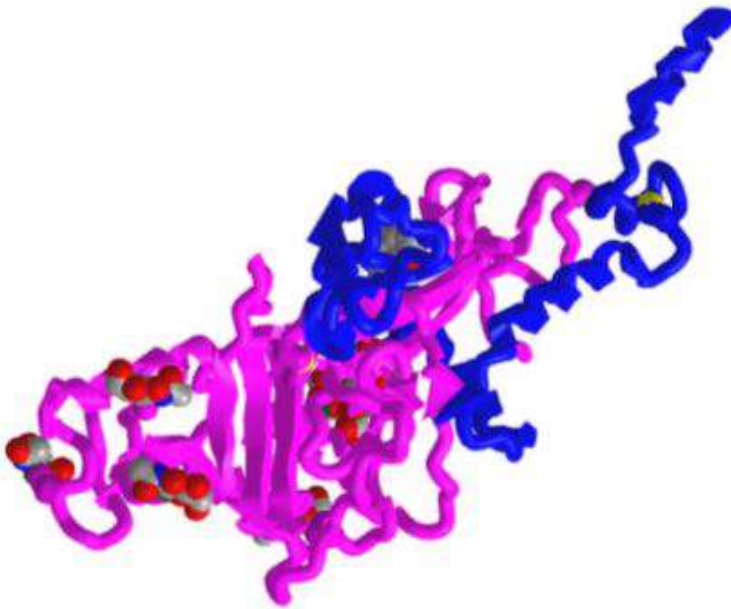
[1] [Microbiología](#)

[2] [Wikipedia](#).

13.2.1 Morfología

La morfología del virión solo ha sido estudiada para *ebolavirus* y *marburgvirus*. Los viriones están envueltos y tienen formas diversas y pueden aparecer como formas ramificadas, toroidales, en forma de U o de 6 y filamentosas largas, contienen complejos de ribonucleoproteína (RNP) compuestos por ARN genómico y, típicamente, las proteínas estructurales nucleoproteína (NP), cofactor de polimerasa (VP35), activador transcripcional (VP30), proteína asociada a RNP (VP24) y ARN polimerasa dependiente de ARN. La proteína de matriz (VP40) forma una capa regular debajo de la envoltura viral [44].

Haz clic sobre la imagen, para cargar la estructura
Ten paciencia, demora algunos segundos



Interactivo 13.1. Estructura cristalina de la glicoproteína GP de la envoltura del ébola zaire en complejo con el compuesto ARN0074953.



Las proteínas estructurales incluyen las proteínas de la envoltura viral (GP) y la matriz (VP40), que están involucradas en el ensamblaje y la gemación del virus. Las proteínas no estructurales incluyen la ARN polimerasa (L), el precursor de la glicoproteína (GP) y dos proteínas virales, NP y VP35, que juegan un papel en la replicación y transcripción del virus.

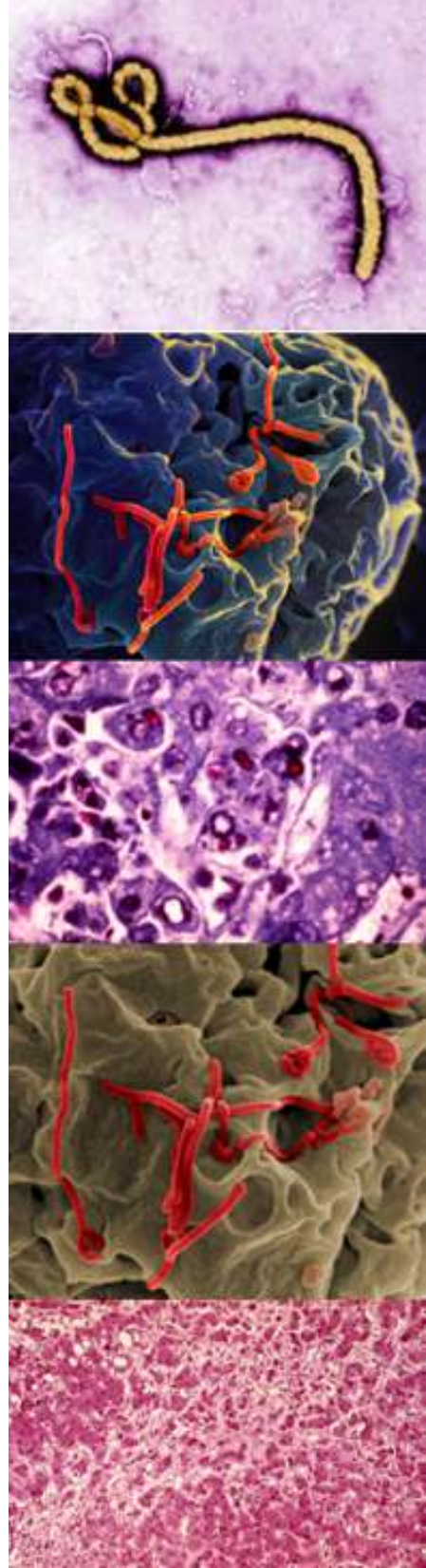
13.2.2 Genoma

Los genomas de filovirus tienen aproximadamente 15-19 kb sin una tapa 5' o 3'-poli(A). Las secuencias líder terminal y final contienen los promotores de replicación y transcripción.

Los genomas de *Marburgvirus* contienen siete marcos de lectura abiertos (ORF) separados y continuos, flanqueados por regiones no codificantes de los terminales 3' y 5' que contienen sitios de inicio y terminación de la transcripción. Estos ORF codifican las proteínas estructurales del virión.

Los genomas de *cuevavirus* y *ébolavirus* codifican homólogos de las proteínas estructurales de *marburgvirus*. Sin embargo, el gen GP de *marburgvirus* codifica sólo GP1, mientras que el producto de expresión principal de la transcripción del gen GP de *cuevavirus* y *ebolavirus* es una glicoproteína soluble.

La edición co-transcripcional se usa para expresar GP1 y proteínas no estructurales adicionales. *Striavirus* y *thamnovirus* codifican algunos, pero no todos, homólogos de proteínas de *marburgvirus* y varias proteínas de función desconocida [\[44\]](#).



13.3 Epidemiología

Observa el siguiente video de History Latinoamérica, titulado "20 AÑOS DE HISTORIA – 2014, Ébola, el viejo enemigo", que tiene la siguiente descripción: "Este rebrote del letal virus afecta a parte del continente africano. Contagiarse era sinónimo de muerte, con dolores corporales, fiebres, vómitos y diarrea".



Video 13.1. Ébola, el viejo enemigo (video del canal [History Latinoamérica](#) , Licencia Atribución de Creative Commons).

13.3.1 Infección

Se considera que los huéspedes naturales del virus son los murciélagos frugívoros de la familia *Pteropodidae*. El virus del Ébola se introduce en la población humana por contacto estrecho con órganos, sangre, secreciones u otros líquidos corporales de animales infectados, de chimpancés, gorilas, murciélagos frugívoros, monos, antílopes y puercoespines infectados que se habían encontrado muertos o enfermos en la selva ([OMS](#)).

Posteriormente, el virus se propaga en la comunidad mediante la transmisión de persona a persona, por contacto directo (a través de las membranas mucosas o de soluciones de continuidad de la piel) con órganos, sangre, secreciones, u otros líquidos corporales de personas infectadas, o por contacto indirecto con materiales contaminados por dichos líquidos.

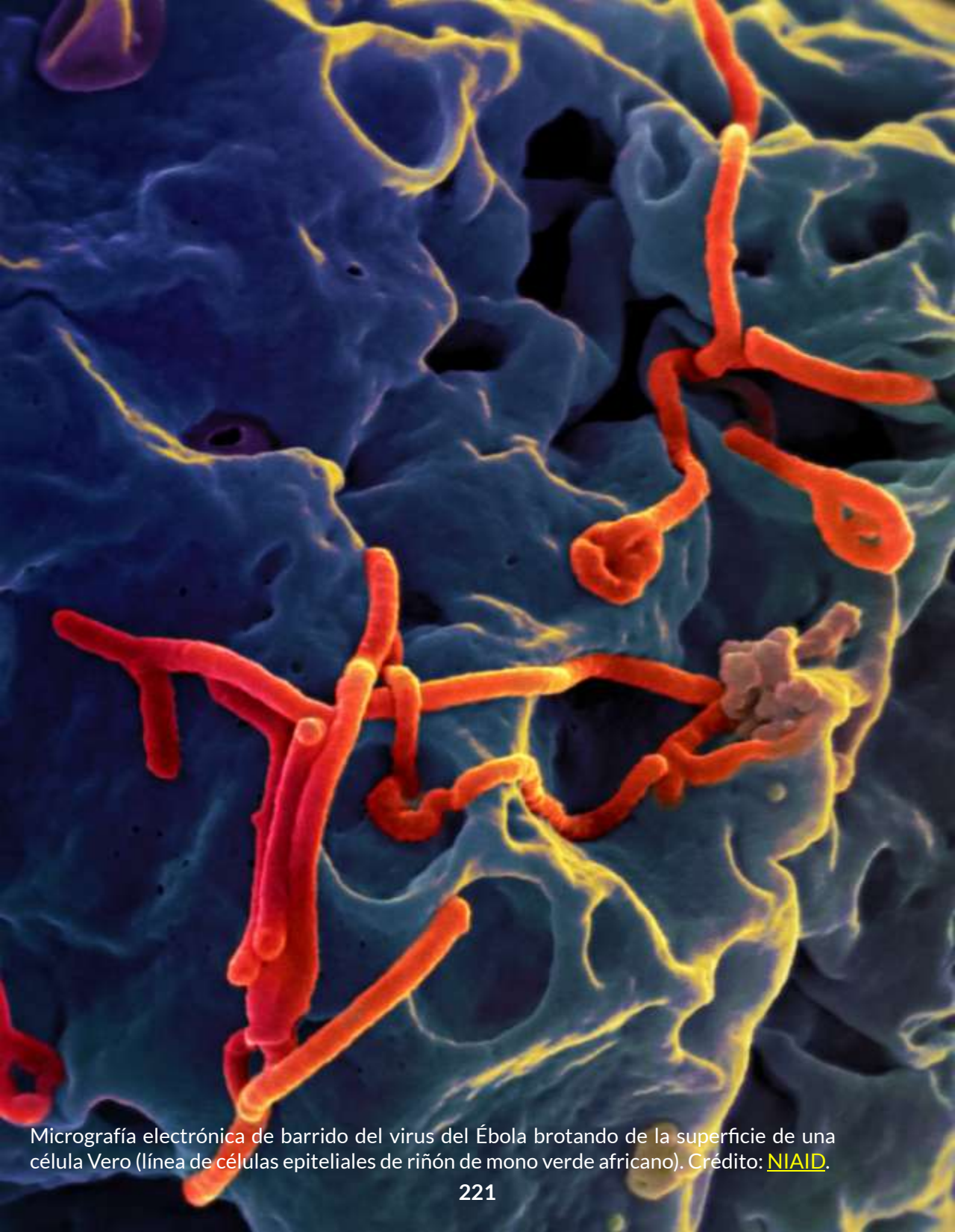
La infección del personal sanitario al tratar a pacientes con EVE ha sido frecuente cuando ha habido contacto estrecho y no se han observado estrictamente las precauciones para el control de la infección. Las ceremonias de inhumación que implican contacto directo con el cadáver también pueden contribuir a la transmisión del ebola. Los pacientes son contagiosos mientras el virus esté presente en la sangre (Ibid.).

13.3.2 Vacunas

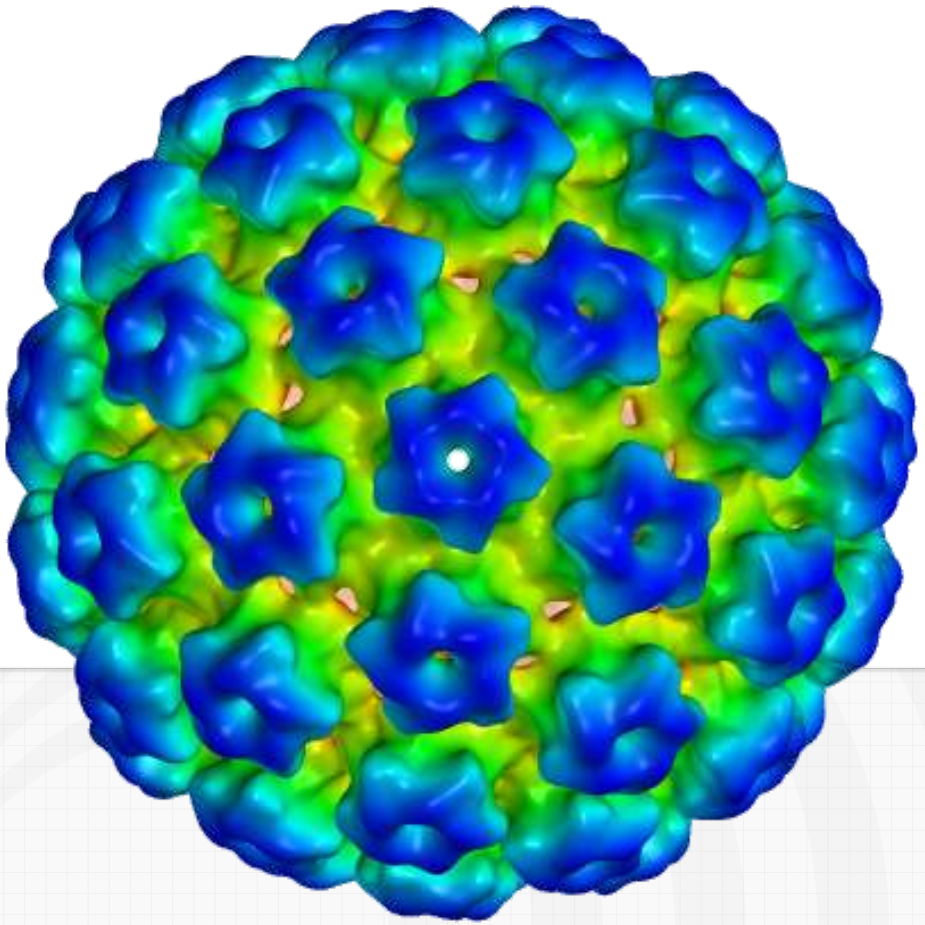
Actualmente existen vacunas muy limitadas para los filovirus conocidos. Una vacuna eficaz contra el EBOV, desarrollada en Canadá, fue aprobada para su uso en 2019 en EE. UU. y Europa. Del mismo modo, se están realizando esfuerzos para desarrollar una vacuna contra el virus de Marburgo (Wikipedia).

Una vacuna experimental, denominada rVSV-ZEBOV, ha demostrado proporcionar una gran protección contra este virus mortal en un ensayo clínico a gran escala (11,841 sujetos) realizado en Guinea en 2015. Entre los 5,837 sujetos que recibieron la vacuna no hubo casos de ebola 10 o más días después de la vacunación, mientras que en los que no recibieron la vacuna hubo 23 casos.

El estudio, dirigido por la OMS junto con el Ministerio de Salud de Guinea, Médecins sans Frontières y el Instituto de Salud Pública de Noruega, contó con la colaboración de otros asociados internacionales. Se eligió un protocolo de vacunación “en anillo”, en el que algunos “anillos” fueron vacunados poco después de detección de un caso, y los demás “anillos” al cabo de tres semanas (OMS).



Micrografía electrónica de barrido del virus del Ébola brotando de la superficie de una célula Vero (línea de células epiteliales de riñón de mono verde africano). Crédito: [NIAID](#).



Capítulo 14

Familia *Papillomaviridae*

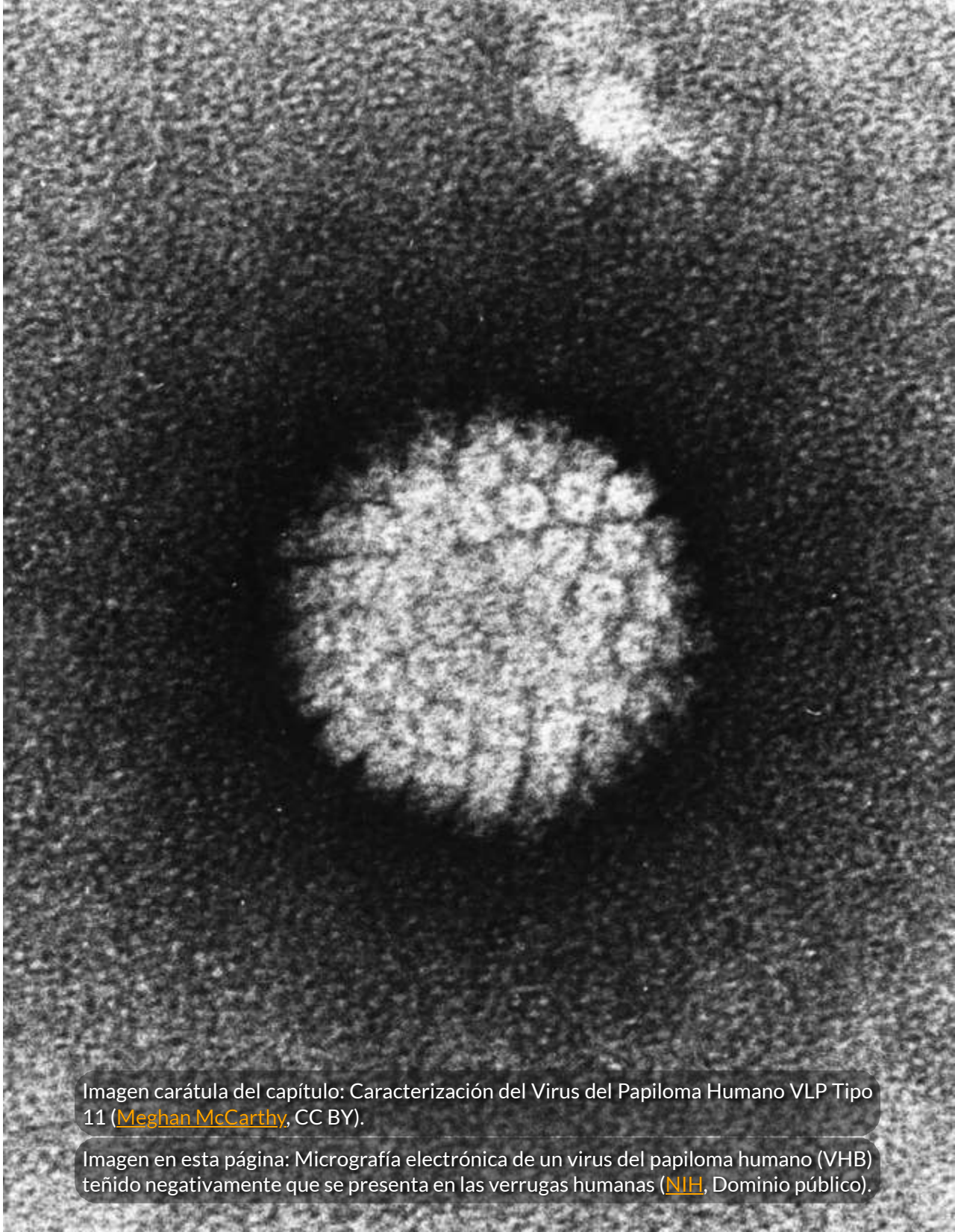


Imagen carátula del capítulo: Caracterización del Virus del Papiloma Humano VLP Tipo 11 ([Meghan McCarthy](#), CC BY).

Imagen en esta página: Micrografía electrónica de un virus del papiloma humano (VHB) teñido negativamente que se presenta en las verrugas humanas ([NIH](#), Dominio público).

Familia *Papillomaviridae*

14.1 Introducción

Los virus del papiloma generalmente se consideran altamente trópicos para el huésped y el tejido, y se cree que rara vez se transmiten entre especies. Los virus del papiloma se replican exclusivamente en la capa basal de los tejidos de la superficie corporal. Todos los tipos de virus del papiloma conocidos infectan una superficie corporal particular, típicamente la piel o el epitelio mucoso de los genitales, el ano, la boca o las vías respiratorias.

Harald Zur Hausen, ganador del premio Nobel de Medicina 2008 por el descubrimiento del virus del papiloma humano (VPH), recomienda que los hombres también sean vacunados contra el VPH. "Hauser demostró que prácticamente todos los cánceres de cuello uterino, el segundo cáncer más frecuente en mujeres, habían sido infectados por papilomavirus humano (HPV). Esta observación iba contra el consenso de la época, en la que se creía que si este cáncer tenía relación con un virus sería con el del herpes. Los cánceres de cuello no tenían ya el virus infeccioso en el momento en el que se podían analizar. Solo mantenían su ADN, y además normalmente no todo el ADN ([Programa ConCiencia](#)).



Figura 14.1. Harald zur Hausen, Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2008 ([Prolineserver](#)).

14.2 Virología

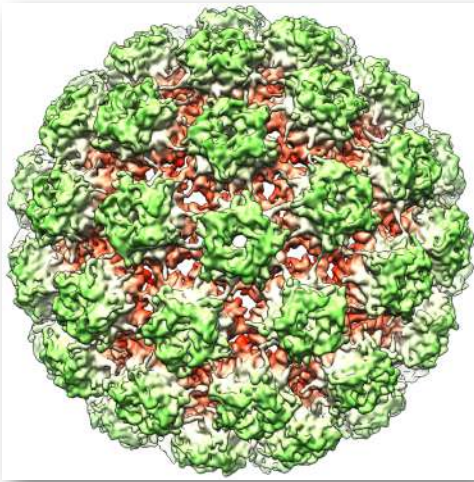


Figura 14.2. Cápside del virus del papiloma del virus del papiloma bovino (Vossman).

Hay más de 100 especies de virus del papiloma reconocidas, aunque el ICTV reconoce oficialmente un número menor, categorizado en 53 géneros, a partir de 2019. Todos los virus del papiloma (PV) tienen organizaciones genómicas similares, y cualquier par de PV contiene al menos cinco genes homólogos, aunque la secuencia de nucleótidos puede divergir en más del 50 %. Los estudios filogenéticos sugieren fuertemente que las PV normalmente

evolucionan junto con sus especies hospedantes de mamíferos y aves, pero las radiaciones adaptativas, los eventos zoonóticos ocasionales y las recombinaciones también pueden afectar su diversificación. Su organización genómica básica parece mantenerse durante un período superior a 100 millones de años, y estas comparaciones de secuencias han sentado las bases para una taxonomía de PV, que ahora está oficialmente reconocida por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus. Las principales ramas del árbol filogenético de los PV se consideran géneros, que se identifican con letras griegas. Las ramas menores se consideran especies y unen tipos de PV que son genómicamente distintos sin mostrar diferencias biológicas conocidas.

14.2.1 Morfología

Los virus del papiloma no tienen envoltura, lo que significa que la cubierta exterior o cápside del virus no está cubierta por una membrana lipídica. Una sola proteína viral, conocida como L1, es

necesaria y suficiente para la formación de una cápside de 55 a 60 nanómetros compuesta por 72 capsómeros en forma de estrella. Como la mayoría de los virus sin envoltura, la cápside es geoméricamente regular y presenta simetría icosaédrica. Las partículas similares a virus autoensambladas compuestas de L1 son la base de un grupo exitoso de vacunas profilácticas contra el VPH diseñadas para provocar anticuerpos neutralizantes de virus que protegen contra la infección inicial por VPH. Como tales, los papillomaviridae son estables en el medio ambiente.

14.2.2 Genoma

El genoma del virus del papiloma es una molécula de ADN circular de doble cadena de aproximadamente 8.000 pares de bases de longitud. Está empaquetada dentro de la cubierta L1 junto con proteínas histonas celulares, que sirven para envolver y condensar el ADN.

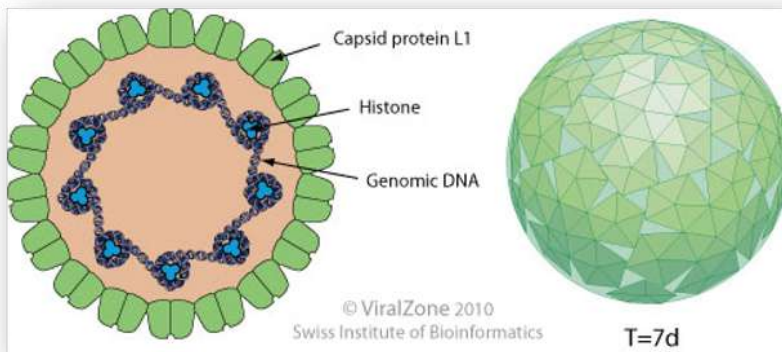


Figura 14.3. Virón no envuelto, icosaédrico, de unos 60 nm de tamaño. Una sola molécula de dsDNA circular está contenida dentro de la cápside icosaédrica $T = 7$, que se compone de 72 pentámeros. ([James Gathany](#), Dominio público).

La cápside del virus del papiloma también contiene una proteína viral conocida como L2, que es menos abundante. Aunque no está claro cómo se organiza L2 dentro del virión, se sabe que realiza varias funciones importantes, incluida la facilitación del empaquetamiento

del genoma viral en viriones nacientes, así como la entrada infecciosa del virus en nuevas células huésped. L2 es de interés como un posible objetivo para vacunas contra el VPH de protección más amplia. La cápside viral consta de 72 capsómeros, de los cuales 12 son capsómeros coordinados en cinco y 60 son capsómeros coordinados en seis, dispuestos en una red de superficie icosaédrica $T = 7d$.



El genoma del virus del papiloma humano (VPH) es un ADN circular de 8 kilobases (kb) que no codifica para una polimerasa de ADN viral u otras enzimas que controlan la síntesis de ADN. Está organizado en marcos de lectura abiertos, donde se encuentran genes superpuestos (como el gen Gn2 superpuesto con los famosos Gn4 y 3). Esto se debe a que el genoma del virus está encriptado con múltiples mensajes genómicos. Además, también están presentes genes tempranos (genes E) que codifican proteínas tempranas tras la infección celular y genes tardíos (genes L) que codifican proteínas estructurales que componen la partícula viral [1]. También se sabe que el VPH tiene variaciones genéticas, con más de 100 genotipos del virus que tienen variaciones en diferentes partes de su genoma, lo que lo convierte en un virus único [2]. En comparación con otros virus como el adenovirus y el virus del herpes, El VPH no desarrolla variaciones genéticas tan grandes [3].

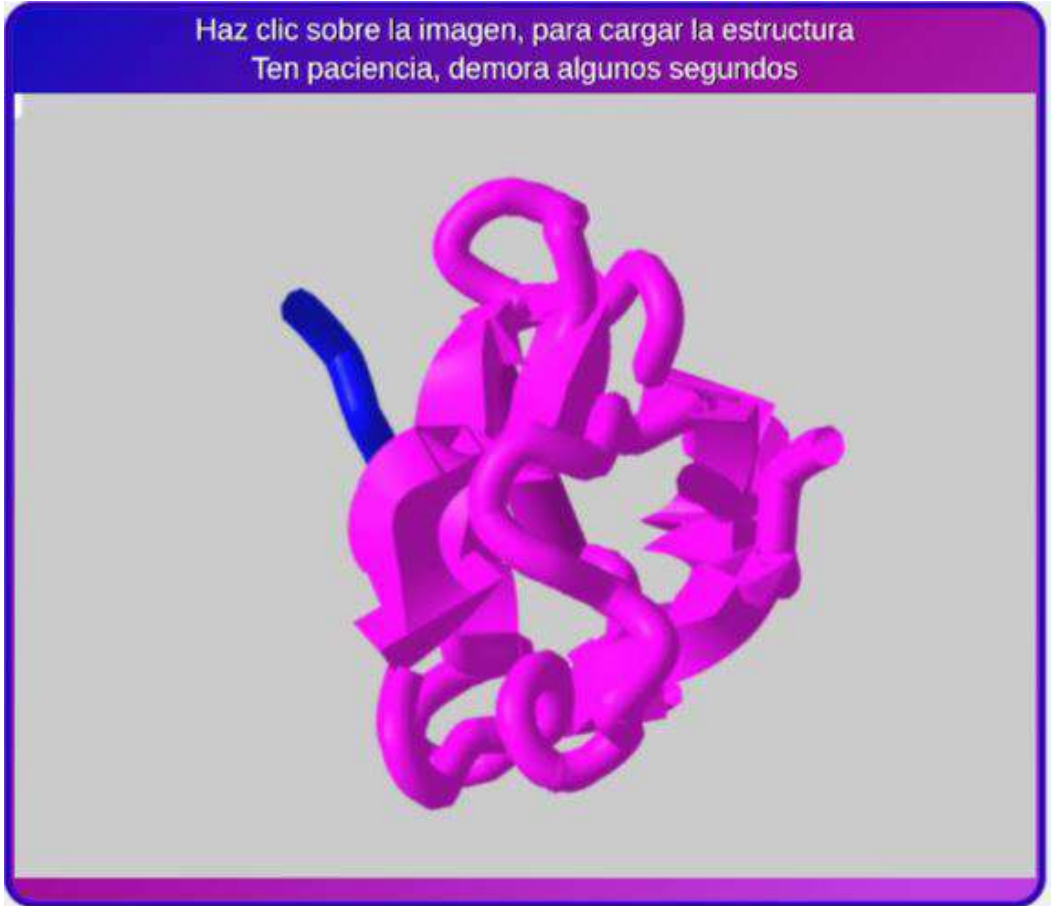
Referencias:

[1] [Medicina universitaria](#)

[2] [MEDWAVE](#)

[3] [Hernández.](#)

Uno de los genes tempranos, que nos enuncia ChatSonic, es el E6, del cual presentamos la siguiente estructura cristalina de rayos X:



Interactivo 14.1. Estructura cristalina de rayos X de Sap97 Pdz3 unida al péptido C-terminal de Hpv18 E6.

La oncoproteína E6 del virus del papiloma humano (VPH) se dirige a ciertos supresores de tumores como MAGI-1 para su degradación. Un péptido corto en el extremo C terminal de E6 interactúa específicamente con los dominios PDZ de estos supresores de tumores, que es una propiedad exclusiva de los VPH de alto riesgo que están asociados con el cáncer de cuello uterino [\[45\]](#).

14.3 Epidemiología

Iniciamos con el siguiente video, sobre virus del papiloma humano:



Video 14.1. ¿Qué es el Virus del Papiloma Humano? (video del canal [Sinapsis EMP](#) , Licencia Atribución de Creative Commons).

14.3.1 Infección

La mayoría de las infecciones no manifiestan ningún síntoma y se resuelven espontáneamente. En algunas personas, la infección por VPH es persistente y provoca verrugas o lesiones premalignas. Estas lesiones premalignas aumentan el riesgo de cáncer de cuello uterino, vulva, vagina, pene, ano y boca o cuello. Prácticamente todos los casos de cáncer de cuello uterino son causados por el VPH. Alrededor del 70% de estos casos son causados por dos tipos: HPV16 y HPV18. El VPH también se relaciona con el 60–90 % de los casos de otros tipos de cáncer. HPV6 y HPV11 son causas comunes de verrugas genitales y papilomatosis respiratoria.



Figura 14.4. Verruga plantar ([Raimar](#), Dominio público).

Una infección por VPH es causada por el virus del papiloma humano, más de 40 tipos del virus pueden transmitirse a través del contacto sexual e infectar el ano y los órganos sexuales. Entre los factores de riesgo para desarrollar infecciones persistentes por VPH se encuentran el inicio temprano de la actividad sexual, múltiples parejas sexuales, el tabaquismo y la falla inmunológica. El VPH generalmente se transmite por contacto directo y sostenido de piel a piel, siendo las formas más comunes el sexo vaginal y el sexo

anal. En algunos casos se puede transmitir de madre a hijo durante el embarazo. El virus no se transmite a través de objetos comunes como las tapas de los inodoros. Es posible estar infectado con más de un tipo de VPH. El virus solo infecta a los humanos.

14.3.2 Vacunas

La vacuna contra el VPH puede prevenir los tipos de infección más comunes. Para una máxima eficacia, la vacuna debe administrarse antes de la infección, por lo que se recomienda la vacunación entre los nueve y los trece años de edad. La detección del cáncer de cuello uterino, mediante la prueba de Papanicolaou o el examen del cuello uterino con ácido acético, puede detectar el cáncer en una etapa temprana o detectar células anormales que pueden convertirse en cáncer. La detección permite iniciar el tratamiento en una etapa temprana, lo que resulta en un mejor pronóstico. Las verrugas se pueden eliminar con crioterapia.

El VPH es la infección de transmisión sexual más común en todo el mundo. En 2012 hubo 528.000 nuevos casos de cáncer de cuello uterino, que provocaron 266.000 muertes. Alrededor del 85% de estos casos ocurrieron en países en desarrollo. En los países desarrollados, la detección ha reducido el número de casos y el número de muertes por cáncer de cuello uterino. Alrededor del 1% de todos los adultos sexualmente activos tienen verrugas genitales. Aunque ya en la antigüedad griega se describían casos de verrugas, no fue hasta 1907 que se descubrió su causa vírica.

Epílogo

Si has leído este libro, habrás notado que se ha quedado corto en las explicaciones de tipo científico, con lo que estamos de acuerdo; sin embargo, como lo dijimos en el prefacio, nuestro objetivo es el público lego; por ello, centramos nuestra atención en descripciones de fácil comprensión, mezcladas con alguna terminología científica, de tal forma que el texto sirva también para alertar sobre aquellos virus que nos pueden afectar y que, quizá, desconocíamos qué fácil nos podemos **infectar**.

Somos conscientes de la ausencia de otras familias y de otros virus de interés general, como el virus de la fiebre amarilla o el poliovirus que, posiblemente, sean objeto de publicaciones similares.

Bibliografía

- [1] Rivera, J.G. (2010). *La comunicación del riesgo: hacia un modelo efectivo y situacional*. Fondo Editorial ITM, Tesis doctoral, Medellín, 651 pp.
- [2] Rivera, J.G. (2011). Hacia un nuevo modelo de comunicación del riesgo. *Trilogía: Ciencia Tecnología Sociedad*, 3(4): 45-66.
- [3] Rivera, J.G. (2006). De un brote a la pandemia. *Rincón del Riesgo*, blog, disponible en rincondelriesgo.blogspot.com.
- [4] Zerbini, FM; Siddell, SG; Mushegian, AR. et al. (2022). Differentiating between viruses and virus species by writing their names correctly. *Arco Virol*, 167: 1231–1234.
- [5] Blanco, A. (2012). *Química Biológica*. Editorial El Ateneo, 610 pp.
- [6] Sehna, D.; Bittrich, S.; Deshpande, M. et al. (2021). Mol* Viewer: modern web app for 3D visualization and analysis of large biomolecular structures. *Nucleic Acids Research*, 49(1): 431–437, <https://doi.org/10.1093/nar/gkab314>.
- [7] Rivera, J.G. (2021). ChemDoodle y DescartesJS. *Revista Digital RED DESCARTES*, 1:57-60, <https://proyectodescartes.org/revista/>.
- [8] Aranda, A. (1998). *En la frontera de la vida: los virus*. Fondo de Cultura Económica ([FCE](http://fce.com.mx)), 194 pp.
- [9] Rossmann; M.G.; Vadim, M.; Arisaka, F.; Leiman, P. (2004). La máquina de inyección de ADN del bacteriófago T4. *Current Opinion in Structural Biology*, 14(2): 171-180, <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2004.02.001>.

- [10] van Raaij, M.; Schoehn, G.; Burda, M.; Miller, S. (2001). Crystal structure of a heat and protease-stable part of the bacteriophage T4 short tail fibre. *Journal of Molecular Biology*, 314(5): 1137-1146, <http://dx.doi.org/10.1006/jmbi.2000.5204>.
- [11] Desheva, Y., editor. (2019). *Adenoviruses*. intechopen, <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.74757>).
- [12] Dhingra, A.; Hage, E.; Ganzenmueller, T. et al (2019). Molecular Evolution of Human Adenovirus (HAdV) Species. *scientific reports*, 9:1039, <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37249-4>.
- [13] Kulanayake, S.; Tikoo, SK. (2021). Adenovirus Core Proteins: Structure and Function. *Viruses*, 13(3):388, <https://doi.org/10.3390/v13030388>.
- [14] Mese, K.; Bunz, O.; Schellhorn, S. et al. (2020). Identification of novel human adenovirus candidates using the coxsackievirus and adenovirus receptor for cell entry. *Virol J*, 17(1):52, <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01318-w>.
- [15] Heegaard, E.D.; Brown, K.E. (2002). Human Parvovirus B19. *Clinical Microbiology Reviews*, 15(3):485-505, <https://doi.org/10.1128/CMR.15.3.485-505.2002>.
- [16] Leppard, K.; Dimmock, N.; Easton, A. (2007). *Introduction to Modern Virology*. Blackwell, Sixth Edition, 516 pp.
- [17] Cotmore, S.F.; Agbandje-McKenna, M.; Canuti, M. et al. (2019). ICTV Virus Taxonomy Profile: Parvoviridae. *Journal of General Virology*, 100(3): 367–368, <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001212>.
- [18] Marchini, A.; Bonifati, S.; Scott, E.M. et al. (2015). Oncolytic parvoviruses: from basic virology to clinical applications. *Virology Journal*, Open Access, 12(6), <https://doi.org/10.1186/s12985-014-0223-y>.

- [19] Deng, X.; Yan, Z.; Cheng, F. et al (2016). Replication of an Autonomous Human Parvovirus in Non-dividing Human Airway Epithelium Is Facilitated through the DNA Damage and Repair Pathways. *PLoS Pathog*, Open Access, 12(1), <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005399>.
- [20] Ongrádi, J, editor. (2016). *Herpesviridae*. IntechOpen, Open Access, <http://dx.doi.org/10.5772/61923>).
- [21] Machón, C.; Fàbrega-Ferrer, M.; Zhou, D., et al (2019). Atomic structure of the Epstein-Barr virus portal. *Nat Commun*, 10(1):3891, <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11706-8>.
- [22] Liang, T.J. (2009). Hepatitis B: the virus and disease. *Nat Commun*, 49(5): 13-21, <https://doi.org/10.1002/hep.22881>.
- [23] Lamontagne, R.J.; Bagga, S. Bouchard, M.J. (2016). Hepatitis B virus molecular biology and pathogenesis. *Hepatoma Res.*, 2: 163-186, <https://doi.org/10.20517/2394-5079>.
- [24] Garcia-Saez, I.; Lacroix, F.B.; Blot, D. (2011). Structural characterization of HBXIP: the protein that interacts with the anti-apoptotic protein survivin and the oncogenic viral protein HBx. *J Mol Biol.*, 405(2):331-40, <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2010.10.046>.
- [25] Moreno, D.; Alegre, F.; García-González, N. (2004). Virología, epidemiología y mecanismos de transmisión del VHB. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, Licencia Creative Commons, 27(2):331-40, [SciELO](https://doi.org/10.1016/j.jmb.2010.10.046).
- [26] Dietrich, M.H.; Ogden, K.M.; Katen, S.P. (2017). Structural Insights into Reovirus $\sigma 1$ Interactions with Two Neutralizing Antibodies. *J Virol*, Licencia Creative Commons, 91(4):e01621-16, <https://doi.org/10.1128/JVI.01621-16>.

- [27] Bernstein, D. (2009). Descripción general del rotavirus. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 28(3): S50-S53, <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181967bee>.
- [28] Grimwood, K; , S.B. (2009). Rotavirus vaccines: Opportunities and challenges. *Human Vaccines*, 5(2): 57-69, <https://doi.org/10.4161/hv.5.2.6924>.
- [29] Coffin, J.; Blomberg, J.; Fan, H. et al. (2021). ICTV Virus Taxonomy Profile: Retroviridae 2021. *Journal of General Virology*, 102(12): 57-69, <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001712>.
- [30] Madej, T.; Lanczycki, C.J.; Zhang, D. et al. (2014). MMDB and VAST+: tracking structural similarities between macromolecular complexes, *Nucleic Acids Research*, 42(D1): D297–D303, <https://doi.org/10.1093/nar/gkt1208>.
- [31] Acuña, G. (2014). Influenza: Historia y amenazas. *Revista chilena de infectología*, 21(2): 162-164, <https://doi.org/10.4067/S0716-10182004000200012>.
- [32] Noda, T. (2012). Native morphology of influenza virions. *Frontiers in Microbiology*, 2: 269, <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00269>.
- [33] Einav, T.; Gentles, L.E.; Bloom, J.D. (2020). SnapShot: Influenza by the Numbers. *Cell*, 182 (2): 532–532, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.004>.
- [34] Lang, S.; Xie, J.; Zhu, X. (2017). Antibody 27F3 Broadly Targets Influenza A Group 1 and 2 Hemagglutinins through a Further Variation in VH1-69 Antibody Orientation on the HA Stem. *Cell*, 20(12):2935-2943, <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.08.084>.

- [35] Dawood, F.; Luliano, A.D.; Reed, C. et al (2012). Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. *The Lancet*, 12(9), [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70121-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70121-4).
- [36] Fujimura, S.F. (2003). Purple Death: The Great Flu of 1918. *Perspectives in Health Magazine*, 8(3), [PAHO.org](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70121-4).
- [37] Li, J.; Zhang, Y. (2012). Messenger RNA Cap Methylation in Vesicular Stomatitis Virus, a Prototype of Non-Segmented Negative-Sense RNA Virus. *Methylation - From DNA, RNA and Histones to Diseases and Treatment*, Open Access, <https://doi.org/10.5772/54598>.
- [38] Gérard, F.C.A.; Bourhis, J.M.; Mas, C. et al. (2022). Structure and Dynamics of the Unassembled Nucleoprotein of Rabies Virus in Complex with Its Phosphoprotein Chaperone Module. *Viruses*, 14(12): 2813, <https://doi.org/10.3390/v14122813>.
- [39] Hughes, A.L.; Irausquin, S.; Friedman, R. (2010). The evolutionary biology of poxviruses. *Infection, Genetics and Evolution*, 10(11): 50-59, <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2009.10.001>.
- [40] Herrero, S. (2016). *Poxvirus: características y enfermedades producidas. Importancia en el desarrollo de vacunas*. Fondo Editorial ITM, Memoria trabajo de Fin de Grado, Universidad de Salamanca, 29 pp.
- [41] Peng, Q.; Xie, Y.; Kuai, L. et al. (2023). Structure of monkeypox virus DNA polymerase holoenzyme. *Science*, 379(6627):100-105, <https://doi.org/10.1126/science.ade6360>.

- [42] Murphy, F.A. (2020). *The Foundations of Virology. Discoverers and Discoveries, Inventors and Inventions, Developers and Technologies*. American Society for Virology, 616 pp.
- [43] Tan, Y.B.; Chmielewski, D.; Law, M.C.Y.; et al. (2022). Molecular architecture of the Chikungunya virus replication complex. *Sci Adv*, 8(48): eadd2536, <https://doi.org/10.1126/sciadv.add2536>.
- [44] Kuhn, J.H.; Amarasinghe, G.K.; Basler, C.F. et al. (2020). ICTV Virus Taxonomy Profile: Filoviridae. *Journal of General Virology*, 100(6): 911-912, Open Access, <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001252>.
- [45] Zhang, Y.; Dasgupta, J.; Ma, R.Z. et al. (2007). Structures of a human papillomavirus (HPV) E6 polypeptide bound to MAGUK proteins: mechanisms of targeting tumor suppressors by a high-risk HPV oncoprotein. *Journal of Virology*, 81(7):3618-26, <https://doi.org/10.1128/JVI.02044-06>.



