

# CONVERSACIONES



# CONCIÈNCIA



CASA  
DE LA  
CIÈNCIA  
VALÈNCIA

## Una charla con Santiago Elena

Profesor de investigación del CSIC en el Instituto de Biología Integrativa de Sistemas (CSIC-UV)

### «Los virus buscan un equilibrio entre la virulencia y la transmisión»

El virólogo Santiago F. Elena, nuevo miembro de la American Academy of Arts & Sciences, estudia los mecanismos por los que los virus se adaptan a sus nuevos huéspedes

**E**l virólogo Santiago F. Elena busca desentrañar los mecanismos que gobiernan la evolución de los virus. Su trabajo es conocer los procesos genéticos que determinan la aparición de nuevos virus. Es una labor que no acaba nunca, puesto que estos microorganismos evolucionan constantemente y a gran velocidad. Desde su laboratorio en el Instituto de Biología Integrativa de Sistemas (I2SysBio, centro mixto del CSIC y la Universitat de València), Elena trabaja infectando plantas, que proporcionan un entorno seguro y conocido para observar el comportamiento de los virus. Ahora, la Academia Americana de las Artes y las Ciencias (*American Academy of Arts & Sciences*) lo ha reconocido como miembro en el área de Biología, una distinción que solo han compartido otros dos investigadores españoles: la bioquímica Margarita Salas (1938-2019), y el biólogo Antonio García Bellido. «Ha sido una sorpresa y sobre todo un honor porque supone el reconocimiento de los colegas americanos a todos estos años de trabajo», señala Elena. La pandemia mundial de la COVID-19, causada por el coronavirus SARS-CoV-2, ha vuelto a poner el foco en el trabajo de los virólogos para escudriñar los secretos de estos microorganismos, que necesitan parasitar las células para vivir y que han puesto de rodillas al mundo.



## ¿Qué es lo que lo hace tan peligroso al SARS-CoV-2?

Que se transmite fácilmente. Y que tiene un periodo de incubación relativamente largo en el que sin mostrar síntomas aún se transmite fácilmente. Hay otros virus que tienen un periodo de incubación largo, pero no son transmisibles hasta que el paciente muestra síntomas, como por ejemplo estornudar. O, como en el caso de la varicela o la viruela a través de las vesículas que se forman en la piel. O con el ébola, que se transmite mediante los fluidos, mayoritariamente sangre, de los infectados. Pero este virus no: este coronavirus, sin llegar a provocar síntomas que reduzcan la movilidad de las personas, ya se puede transmitir. Eso hace que una persona infectada pueda transmitirlo a bastante gente antes de tener síntomas. Y, además, en la mayoría de los casos, la sintomatología del virus no es muy severa. Según los datos de seroprevalencia que se están conociendo, solo un 5% de la población, en promedio, ha estado expuesta al virus y ha desarrollado anticuerpos. Eso serían unos 2,4 millones de infectados, de los cuales solo un 9,7% (unos 230.000) han sido confirmados por PCR y poco más de la mitad de éstos ha requerido de hospitalización. Aun así, la cifra de muertos es escalofriante: un total de 27.321 según los datos del Ministerio de Sanidad hechos públicos ayer jueves.

En virología y en otras enfermedades infecciosas se habla del equilibrio que tienen que lograr los patógenos entre su nivel de virulencia (el daño que se ejerce sobre el huésped) y su transmisibilidad. Si piensas en estrategias evolutivas para un virus, simplificando el problema, hay dos opciones opuestas: si es muy virulento y afecta muy negativamente a los pacientes, estos dejan de moverse y, por lo tanto, el virus se transmitirá con menor probabilidad. Pero esta es una mala estrategia evolutiva, ya que limita la capacidad del virus de expandirse en una población de huéspedes susceptibles. La otra opción es ser poco virulento, no dañar al huésped, permitiendo su movilidad, y por tanto una mejor transmisión. De modo que, si aparece un mutante menos virulento del virus, se transmitirá y se seleccionará de forma natural. En resumen: a más virulencia, menos transmisibilidad. Por ejemplo, el ébola es terrible, muy virulento, pero se transmite mal ya que requiere contacto muy estrecho con los pacientes enfermos. Si el ébola se transmitiese igual de fácilmente que el SARS-CoV-2, sería una catástrofe planetaria.

## ¿Por qué es importante conocer cómo evolucionan?

Por diversas razones. En primer lugar, es importante saber de dónde viene, conocer su origen evolutivo, si viene de un murciélago –que es un reservorio habitual de muchos virus–, como el SARS-CoV de 2002, o de un camello como el MERS-CoV de 2012. Es fundamental saber qué reservorios de virus existen en la naturaleza para hacer una evaluación de su prevalencia y de la probabilidad de que se transmita directamente a humanos o a nuestros animales de granja. Si quieres prevenir lo que va a venir, tienes que evaluar lo que ya hay. En segundo lugar, una vez que el virus ha hecho el salto de especies del reservorio a nosotros o nuestros animales de granja, hay que saber qué

procesos son los que hacen que el virus se adapte al nuevo huésped, qué es lo que cambia en el genoma del virus y en su comportamiento. Ahora se está hablando mucho de mutaciones en la proteína S del SARS-CoV y si están implicadas en aumentar su transmisibilidad, pero va a haber otras mutaciones para que replique mejor en nosotros, y si tenemos suerte disminuir su virulencia. Eso puede pasar o no, la evolución de un sistema complejo siempre es difícil, sino imposible, de predecir. Necesitamos saber cómo cambiará cuando tengamos una vacuna y a medida que nuestro sistema inmune empiece a aprender a manejarlo, a producir anticuerpos específicos que generen una respuesta inmune potente.

### **En la carrera internacional por la vacuna, ¿cuáles son los proyectos más prometedores?**

Desarrollar una vacuna tiene mucho de ciencia, pero también de arte. Hay protocolos muy estandarizados. Está, por ejemplo, el método clásico de las vacunas atenuadas vivas, como las de la polio de Salk, la fiebre amarilla, el sarampión, la rubéola, las pape-ras o la varicela. Consiste en adaptar experimentalmente el virus a un huésped alternativo y esperar que con ello disminuya su virulencia en nosotros. Es un sistema clásico de generación de vacunas, que lleva un tiempo y se consiguen por prueba y error. Tú atenúas el virus, pero a veces te pasas y el virus atenuado no genera respuesta inmune, o a veces revierte; en cualquier caso, hay que hacer muchas pruebas. Una vez tienes el candidato lo tienes que probar en monos, luego en personas, y ver si funciona. Hay otras estrategias, como la de las vacunas inactivadas que están formadas a partir de virus muertos o fragmentos de estos, como por ejemplo la gripe, la rabia o la hepatitis A. El problema de éstas es que, al no ser capaz de replicar, a veces generan poca respuesta inmune o poco duradera en el tiempo y es necesario vacunar periódicamente. Otra estrategia, la que se desarrolla ahora en el CNB-CSIC, es la de generar un virus al que le falta una proteína, que lo hace incompetente y no puede replicarse por sí solo, pero sí que lo puedes reproducir en laboratorio en células que le proporcionan esa proteína. Se produce así un virus que será el que usarás en la vacuna, que inyectarás en las personas; entrará en las células, hará el ciclo de replicación, pero no podrá salir de las células; pero lo importante es que sí generará una respuesta inmune. Pero todo hay que comprobarlo; primero tienes que generar la vacuna y luego comprobar que funciona. Si no te funciona, tienes que volver atrás y volver a empezar. El proceso es lento. ¿Cómo se consigue eso? A base de fuerza bruta: tienes que tener a muchos laboratorios atacando el problema, para que haya muchos errores, para que mucha gente fracase por vías distintas pero al menos una encuentre la solución óptima. ¿De qué depende la fuerza bruta? De la cantidad de dinero, experiencia, recursos y equipamiento. Y los países con tradición de inversión en ciencia tienen los mejores recursos y son los mejor posicionados. Una vez generada y probada la vacuna, viene la segunda parte: hay que producirla a escala industrial para inocular a millones de personas. Ese es otro problema distinto: el escudo industrial. Si queremos que la vacuna sea pública y gratuita, se requiere una gran empresa farmacéutica pública para producirla, y si no me equivoco, en España no tenemos.

## **¿La búsqueda de antivirales es más asequible que la de una vacuna?**

Es más posible tener antes antivirales que la vacuna. De hecho, el Remdesivir, del que se habla mucho ahora, se diseñó originalmente para tratar a pacientes de ébola. Pero su mecanismo de acción es tan básico que puede fácilmente adaptarse para su uso contra otros virus. Pertenece a una clase de antivirales que son los llamados análogos de nucleótidos. Los nucleótidos son las piezas con las que se construye el genoma de los virus (y el nuestro, claro). Los análogos portan modificaciones químicas que una vez incorporados al genoma en replicación impiden que esta continúe. Es como si estuviésemos apilando piezas de *Lego* y de repente introducimos una defectuosa; a partir de ahí ya no podemos seguir añadiendo más. Esto no quiere decir que Remdesivir vaya a funcionar óptimamente con cualquier virus, habrá algunos que respondan mejor que otros al tratamiento. Parece que las pruebas con SARS-CoV-2 son prometedoras. No obstante, hace poco leía en la web de la NIH que este fármaco reduce el tiempo de ingreso de los pacientes de 15 días a 11 días en promedio, algo que puede ser beneficioso para el sistema sanitario porque permite liberar antes camas en las UCI, pero en términos individuales, no parece tampoco una gran mejoría.

## **Otra vía de conseguir antivirales es rediseñar fármacos que ya existen y aplicarlos a este coronavirus.**

Muchos de los fármacos antivirales que ya existen se someten a un rediseño. Tienes una molécula que sabes que funciona contra un virus relacionado o no con el que quieres atacar ahora y haces estudios *in silico* para ver qué modificaciones tendrías que hacerle a esa molécula para que aumente su actividad contra el nuevo virus. Por ejemplo, los antivirales que se desarrollaron en su día contra el SARS-CoV de 2002, los puedes rediseñar en el ordenador, sintetizarlos químicamente –que es relativamente fácil o rápido–, y aplicarlos al SARS-CoV-2. Probándolos en cultivos celulares como primera fase, luego en animales y luego en pacientes. Eso, en principio, es más rápido que una vacuna, ya partes de una estructura molecular que sabes que funciona contra algo que se parece al SARS-CoV-2.