

Editorial

Una cronología de episodios científicos revela, cuando arrecia la pandemia por el SARS-COV-2, las ignoradas bondades de los virus. Reflexión de un maestro.

Daniel Villanueva Torregroza

Reflexionando alrededor de la pandemia actual, la COVID-19, y de su agente patógeno, el SARS-COV-2, el maestro colombiano que esto escribe, un apasionado por el método científico, se auto cuestionó sobre la bondad de los virus. Como respuesta surge este escrito de divulgación científica que exhibe evidencias de la benevolencia de los virus, en especial la que no tiene precio, la generación de conocimiento. Por estrategia pedagógica la reflexión se presenta como la cronología de algunos hitos científicos acaecidos durante el siglo anterior.

Nunca imaginaron los hermanos Eduard Buchner (Premio Nobel, 1907) y Hans Buchner que, machacar levaduras, obtener el extracto, agregarlo al azúcar que tenían en el tubo de ensayo y comprobar que sí había fermentación, fuera a constituir un hito científico que daría nacimiento a la bioquímica en 1896. Desde entonces se sabe y se aplica que las enzimas catalizan reacciones *in vitro*. Y lo que hoy se sabe de los virus se lo debemos a los Buchner por habernos mostrado el camino de ese saber.

En 1898, el botánico Martinus Beijerinck, siguiendo la metodología Buchner, prensó hojas de plantas de tabaco víctimas de la enfermedad llamada “mosaico del tabaco”, pasó el jugo a través de filtros que sí retenían a las bacterias y luego inoculó el filtrado a plantas sanas. Al observar que las plantas sanas se infectaron concluyó que el agente infeccioso no era una bacteria y lo llamó “virus filtrable”. Había nacido la virología como ciencia.

En 1911, Peyton Rous inoculó a pollos sanos un filtrado obtenido a partir de células de sarcoma de pollos, un tumor sólido, y demostró que el tumor se transmitía. Su experimento estableció la asociación virus cáncer. Así que, por tan crucial aporte a la ciencia, Rous fue galardonado con el Nobel en

1966, 55 años después. Afortunadamente, vivió 91 años, los suficientes para ir a Estocolmo a recibir el premio cuando ya cifraba los 87.

En 1915, el inglés Frederick Twort observó que al cultivar micrococcos aparecían zonas transparentes en las cuales no se evidenciaban las células bacterianas, pero sí pequeñísimos gránulos cristalinos. Impulsado por la intuición comprobó que una gota del filtrado, obtenido al pasar los cristales por un filtro fino de porcelana, bastaba para lisar un nuevo cultivo bacteriano. Entonces, Twort supuso que la lisis bacteriana se debía a la presencia de un virus. Su hipótesis la confirmó Félix D'Herelle, dos años más tarde, al observar el fenómeno de la lisis en cultivos de *Shigella dysenteriae*. Así, ambos investigadores demostraron, por separado, que ciertos virus pueden infectar a una bacteria, replicarse dentro de ella y matarla. Con toda razón los llamaron *bacteriófagos*, es decir, devoradores o depredadores de bacterias. Son los homicidas bacterianos. Ese es su papel ecológico en la biosfera.

La cristalización y purificación de la ureasa, obra de James Sumner, en el año 1926 (Nobel en 1946), fue un impacto científico porque estableció la naturaleza proteica de las enzimas y, además, abrió la senda para obtener macromoléculas purificadas.

La senda la siguió, en 1935, Wendell Stanley (Nobel 1946) quien aisló y purificó en forma cristalina el virus causante de la enfermedad del mosaico del tabaco. Por su parte, Charles Bawden redondeó la faena al demostrar, en 1937, que los componentes moleculares del virus aludido eran proteína y ácido ribonucleico, ARN. Luego se aclararía que hay virus ARN y virus ADN.

La siguiente década del siglo XX, la de los años 40, sería crucial para ahondar en el conocimiento de los virus ya que la ocurrencia previa de hechos científicos abonó el terreno. De hecho, avances tecnológicos físicos como la invención del microscopio electrónico – el nombre alude al uso de electrones en vez de fotones o luz visible para formar imágenes del objeto observado- por Ernst Ruska (Nobel, 1989); la creación de la técnica de difracción de los rayos X a través de cristales, por William Henry Bragg y William Lawrence Bragg (Padre e hijo, Nobel en 1915); el invento de la ultracentrífuga por parte de Theodor Svedberg (Premio Nobel, 1926); y, la ideación de la técnica de trazabilidad de las moléculas en sus rutas metabólicas mediante el empleo de isótopos radiactivos, de la cual fue pionero Georg von Hevesy (Premio Nobel, 1943), facilitaron notables avances en el conocimiento de la biología. Ya en el siglo anterior, el XIX, científicos no biólogos, como Mendel, Helmholtz y Pasteur, habían hecho notables contribuciones a su desarrollo.

Un hecho que favoreció el estudio de los virus fue la integración, en 1940, de un grupo de científicos de varias disciplinas quienes convergieron alrededor del objetivo de explorar la función y la naturaleza físico química del gen. “El Grupo del Fago”, vigente durante 25 años, usó fagos de *Escherichia coli* como modelo experimental, en especial el fago lambda y los fagos de la serie T, desde T1 hasta T7, conocidos como los siete enanitos. La cabeza visible del grupo fue Max Delbrück (Discípulo del eminente físico Niels Bohr) y le acompañaron como pioneros Salvador Luria y Alfred Hershey. Los tres compartieron el Nobel, en 1969, “por sus descubrimientos relativos al

mecanismo reproductor y la estructura genética de los virus”. Desde luego, no fueron los únicos laureados, fueron muchos, entre ellos James Watson (Discípulo de Luria), en 1962, por su descomunal propuesta del modelo de la doble hélice del ADN.

En el año 1952, Alfred Hershey, Nobel en 1969, y Martha Chase, demostraron de manera contundente que el ADN es el material genético. El experimento es un clásico en el contexto del método científico por la forma como se concibió y se realizó. Luego hubo avances tales como la identificación de una fase lítica y una fase lisogénica durante la infección viral; la primera demostración física de la existencia del ARN mensajero; la entronización del concepto de transducción; y, la comprobación del carácter semi-conservador de la replicación del ADN. En todos los avances se usaron fagos como insumos experimentales.

En los sesenta, Werner Arber (Nobel en 1978), en Suiza, descubrió las enzimas de restricción, coloquialmente señaladas como las “tijeras moleculares”. Lo logró cabalgando sobre el lomo del fago lambda.

La revista *Nature* del día 27 de junio de 1970 sorprendió a la comunidad científica por algo inusual: publicó, de manera consecutiva, sendos artículos de Martin Temin y David Baltimore (Ambos Nobel en 1975), dando cuenta del mismo descubrimiento: la transcriptasa inversa, retrotranscriptasa o enzima “antiparadigma”, bautizada así por usar ARN como molde para la síntesis de ADN, en contravía del dogma central de la biología que predica lo opuesto. Ambos trabajaron con retrovirus, Temin con el del sarcoma de Rous y con el de la mieloblastosis aviar; mientras, Baltimore lo hizo con el de la *leucemia murina* de Rauscher.

De nuevo los virus fueron actores principales cuando en 1972 Paul Berg (Nobel en 1980) se inventó la primera molécula de ADN recombinante, esto es, una molécula portadora de partes de ADN de dos especies diferentes, el virus animal SV40 y el fago lambda. Al año siguiente, Stanley Cohen (Nobel en 1986) y Herbert Boyer consiguieron que un plásmido recombinante insertado en *E. coli* se replicara dentro de ella y se expresara en sus subsiguientes generaciones. Había nacido la ingeniería genética.

En 1977, Frederick Sanger secuenció los 5 375 desoxirribonucleótidos que constituyen el ADN del fago ϕ X174. El método inventado se ha aplicado en la secuenciación del genoma humano, de muchos organismos y de muchos virus, incluido el del SARS-CoV-2. Lo curioso del hecho, en el marco del método científico, es que Sanger ya tenía la experiencia de haber dilucidado la estructura primaria de la insulina, en el año 1953, y, también, la experiencia de haber sido laureado con el Nobel en 1958. Por secuenciar el fago ganó su segundo lauro en el año 1980.

En los años ochenta la comunidad científica aplaudió la invención de la técnica molecular conocida como **Reacción en Cadena de la Polimerasa**(PCR) por **Polimerase Chain Reaction**. El inventor fue Karl Mullis, Nobel en el año 1993. Aunque la PCR no se inventó a expensas de los virus, se

destaca en esta crónica porque es la prueba erigida como el estándar de oro para diagnosticar la infección producida por el virus SARS-CoV-2.

En 1984 fueron descubiertos los oncogenes y con ello se avanzó en el conocimiento de la base molecular del cáncer; somos portadores de protooncogenes que al ser activados pueden causarlo. Como quien dice, portamos las semillas de nuestra propia destrucción. Los experimentos se hicieron con retrovirus y le merecieron el Nobel en 1989, a John Bishop y Harold Varmus.

Finalmente, en enero de 2020 mediante secuenciación y microscopía se identificó el SARS-CoV-2. Hoy se sabe que: es un coronavirus cuyo tropismo radica en la proteína S de su espícula; reconoce al receptor ECA2 (Enzima Convertidora de Angiotensina 2) de la célula hospedante, para iniciar la infección; posee ARN+ monocatenario que actúa como mensajero para la expresión de una replicasa amplificadora de sí misma; y, que usa la maquinaria metabólica de la célula infectada para ensamblar nuevos viriones que la abandonarán en busca de otra, y así sucesivamente. Alguna molécula será hallada, de la mano de las BIOCIENCIAS, para bloquear el ciclo infectivo; o una vacuna proveerá inmunidad. Entonces sonreirá el autor del escrito quien bien pudo haberlo titulado: "Bioquímica de hoy, medicina de mañana" (A. Sols, 1958).

Tiempo es de concluir diciendo que, como Jano, el dios romano, los virus tienen una cara positiva y una negativa. La negativa se asocia con enfermedades. La positiva se asocia con su papel ecológico en la naturaleza al mantener el equilibrio de las bacterias y al facilitar la transmisión horizontal de genes entre ellas; su papel en el desarrollo de la biología molecular y en la generación de nuevas biotecnologías, tal como lo sustenta esta cronología; su papel en la aplicación de la fagoterapia como estrategia antibacteriana; su papel en la técnica *phage display*, tecnología de presentación de proteínas en la superficie de fagos, aplicable a la producción de anticuerpos monoclonales; su papel en la dilucidación de la inmunidad adquirida de bacterias para defenderse de virus, avance que desembocó en la creación, en 2012, de la revolucionaria tecnología de las CRISPR/Cas9 destinada a editar genomas, es decir, copiar, pegar, cortar, reparar, cambiar e insertar información en cualquier genoma. ¡Hay aroma de Nobel a costa de virus!