

el crecimiento del tumor depende de su vascularización (Norrby, 2002, *APMIS*, 110, 355-71).

Con esta breve exposición, esperamos haber ampliado un poco la visión del lector en cuanto al mastocito, un

tipo celular poco considerado por la comunidad científica durante gran parte del siglo XX que, como hemos visto, posee una singular importancia en muchos procesos normales y patógenos, y no sólo en las alergias.

VIRUS RNA: VIEJOS PATÓGENOS PARA NUEVAS ENFERMEDADES

Ester Lázaro

Investigadora del Centro de Astrobiología (INTA-CSIC), Madrid

Recientemente, nos hemos visto sorprendidos con las noticias sobre la aparición de nuevas enfermedades, en muchos casos causadas por virus desconocidos. Entre los ejemplos más llamativos tenemos el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) del que se comenzó a tener noticia en el año 1981 y cuyo agente causante resultó ser un virus con RNA como material genético: el virus de la inmunodeficiencia humana o VIH. Resulta sorprendente que, a pesar de los innegables avances científicos de las últimas décadas, no se haya conseguido ni una vacuna ni un tratamiento efectivo para erradicar esta enfermedad. Más recientemente, a finales del año 2002, surgió el síndrome respiratorio agudo y grave (SARS), también causado por un virus RNA, esta vez de la familia de los coronavirus. Casi al mismo tiempo que se inició la epidemia de SARS, comenzaron a producirse infecciones en nuestra especie debidas a otro virus RNA, el subtipo H5N1 de un virus de la gripe específico de las aves, que ocasionalmente puede infectar humanos, comportándose como un virus muy agresivo (más de la mitad de las infecciones registradas han resultado mortales). Aunque la gripe es considerada una enfermedad benigna de la que resulta fácil recuperarse, a lo largo de la historia se han producido varias pandemias (epidemias generalizadas a escala mundial) causadas por diversos subtipos del virus que eran nuevos para nuestra especie. La pandemia más grave de gripe que ha tenido lugar en el siglo XX ocurrió en 1918 y causó del orden de 50 millones de muertos. Posteriormente se registraron otras más leves en los años 1957 y 1968. El temor de que el virus H5N1 consiga transmitirse eficazmente entre humanos y causar una nueva pandemia cuyas consecuencias no se pueden predecir ha reavivado el interés por entender las razones que convierten los virus RNA en los patógenos que pueden establecerse con más éxito en distintas especies y adaptarse fácilmente a multiplicarse en presencia de inhibidores o de anticuerpos neutralizantes producidos por el sistema inmune del hospedador.

La posibilidad de que un organismo o un tipo celular sean infectados por un virus concreto depende de la existencia en la superficie celular de moléculas receptoras que faciliten la penetración del virus. La presencia de estos receptores es lo que determina el margen de especificidad del virus, es decir, los organismos que pueden actuar como sus hospedadores. Existen virus que se han especializado en la infección de un único hospedador,

cómo los causantes de la viruela o el sarampión. Sin embargo, existen otros, cómo el de la gripe, que poseen varios hospedadores y, aunque existan variantes mejor adaptadas a un hospedador concreto, la infección de las otras especies susceptibles es un proceso que puede ocurrir con relativa facilidad.

Además del proceso de multiplicación intracelular, para poder mantenerse en la naturaleza, los virus necesitan establecer cadenas de transmisión estables entre los organismos. En este proceso, es frecuente que el virus atenúe su virulencia, al mismo tiempo que el hospedador también evoluciona para hacerse más resistente al virus. De este modo, puede llegarse a una coexistencia pacífica entre el virus y el hospedador en la que éste último puede comportarse como un reservorio viral que permite la multiplicación del virus dentro de sus células sin desarrollar síntomas de enfermedad. El establecimiento de una interacción de este tipo es un proceso lento, que en muchos casos es el resultado de millones de años de evolución conjunta del patógeno y el hospedador. Aunque normalmente los virus no se salen de sus ciclos de transmisión habituales, a veces existen circunstancias que propician la infección de especies alternativas. Entre ellas, las más frecuentes son todas aquéllas que favorecen los contactos del virus con especies diversas y la gran capacidad de variación genética de los virus RNA, lo cual se traduce en la generación de variantes víricas con nuevas capacidades, entre las que puede encontrarse la posibilidad de infectar hospedadores alternativos. En estos casos, la ausencia de una respuesta inmunitaria eficaz en la nueva especie puede provocar la aparición de una enfermedad con síntomas graves.

En la mayoría de las ocasiones en las que se produce un cambio de hospedador, el virus no puede propagarse eficazmente entre los organismos de la nueva especie y los individuos infectados representan un punto muerto en la cadena de transmisión. Sin embargo, la gran capacidad de variación de los virus RNA puede facilitar que el virus adquiera los cambios genéticos necesarios que faciliten su transmisión. Esto es lo que ha ocurrido en numerosas ocasiones y es lo que se teme que suceda ahora con el virus de la gripe H5N1.

Por lo que se ha descrito hasta ahora, es fácil deducir que muchos de los virus que consideramos nuevos, en realidad, pueden no serlo tanto. Hay muchos virus que pueden permanecer ocultos, multiplicándose en su

reservorio animal sin afectar a nuestra especie. Estos virus sólo se manifiestan a nuestros ojos cuando adquieren la capacidad de causar infecciones en humanos.

A continuación haremos un breve resumen de las dos causas principales que se han mencionado como responsables de la aparición de nuevas enfermedades debidas a virus RNA.

Alteraciones en las relaciones que el virus establece con diferentes especies en la naturaleza.

Entre estas alteraciones tenemos algunas circunstancias típicas de los siglos XX y XXI, cómo el gran aumento en el número y rapidez de los desplazamientos humanos, lo que facilita que un virus que causa una infección en un lugar remoto pueda extenderse rápidamente por todo el planeta. La concentración de gran parte de la población humana en grandes ciudades también favorece el mantenimiento de virus que en poblaciones reducidas no habrían podido establecer una cadena de transmisión. Otros factores que merece la pena destacar son los cambios ecológicos, cómo la destrucción de los bosques tropicales y el cambio en las actividades agrícolas, que facilitan el contacto de las personas con animales que pueden ser portadores de diversos virus. El clima también influye en la extensión de algunos virus a otras regiones geográficas, debido a su influencia en la concentración y distribución de animales que actúan como reservorios virales o de mosquitos que actúan como vectores intermediarios en la transmisión de muchos virus. Algunos comportamientos humanos, como el uso de drogas por vía intravenosa o la utilización de jeringuillas reutilizables pudieron tener un papel relevante en la extensión del SIDA o la hepatitis C, cuando todavía no se conocía el modo de transmisión de los agentes causantes de estas enfermedades.

Variabilidad vírica.

Los virus RNA replican sus genomas con una tasa de error varias veces superior a la de la replicación del DNA. Este hecho es consecuencia de la falta de actividad correctora de las enzimas que copian el RNA vírico (RNA replicasas y transcriptasas inversas). Actualmente, se cree que la tasa de error de la copia del material genético es un carácter seleccionable que depende de la variabilidad del ambiente. Los virus tienen que enfrentarse con frecuentes cambios ambientales ya que cada nuevo hospedador supone un cambio en las condiciones en las que debe llevar a cabo su replicación. Además, el sistema inmunitario de los vertebrados produce moléculas para impedir la multiplicación del virus, un hecho al que los virus deben adaptarse para poder persistir. Como consecuencia, los virus RNA han potenciado el generar diversidad genética como estrategia evolutiva, en detrimento del mantenimiento de una alta fidelidad de la copia.

La elevada tasa de error de la replicación del RNA vírico es la causa de que prácticamente cada nuevo genoma generado sea diferente del genoma progenitor. Este hecho, unido al corto tiempo de generación viral y al elevado

número de individuos que componen las poblaciones víricas, se traduce en una gran heterogeneidad genética. Una población vírica puede estar compuesta por entre 10^9 y 10^{12} individuos cuyos genomas difieren en uno o varios nucleótidos. Esto constituye un enorme reservorio de variantes que podrán emerger (hacerse mayoritarias) cuando las circunstancias ambientales lo requieran.

Las poblaciones víricas no son conjuntos desorganizados de genomas distintos, sino que presentan una estructura interna determinada por el acoplamiento entre los distintos mutantes que componen la población. La secuencia con mayor eficacia biológica (definida como la capacidad para dar lugar a descendientes viables en un ambiente concreto) es lo que se denomina secuencia maestra. El resto de los genomas constituye el espectro de mutantes. Cuando se determina la secuencia de los nucleótidos de una población de este tipo, lo que se obtiene es lo que se denomina la secuencia consenso, que corresponde a los nucleótidos más representados en cada posición del conjunto heterogéneo de genomas. Estas poblaciones constituyen estructuras muy dinámicas en las que continuamente están actuando los procesos de generación de nuevos mutantes, selección de los mejor adaptados y eliminación de los menos viables. Hay estudios teóricos que predicen que, dado el suficiente tiempo de evolución en un ambiente estable, una población de este tipo llegaría a alcanzar un estado estacionario en el que cada mutante representa una fracción constante del conjunto de la población. Esta estructura poblacional se conoce como cuasiespecies y se ha propuesto como modelo de organización de las poblaciones de virus RNA. Sin embargo, como ya se ha mencionado, las cuasiespecies víricas están continuamente siendo desplazadas del equilibrio, un hecho al que pueden hacer frente gracias a su elevada heterogeneidad. Cuando se produce un cambio en el ambiente, como puede ser la infección de un nuevo hospedador o el tratamiento con un antiviral, los virus que presenten alguna ventaja en las nuevas circunstancias se multiplicarán más efectivamente y originarán una nueva población con características distintas de la anterior.

Además de la variabilidad genética que tiene lugar durante la replicación del RNA, existen otros virus como el de la gripe que, debido al hecho de tener el genoma dividido en varios segmentos, poseen una fuente adicional de generación de variabilidad que se denomina reorganización de los segmentos genómicos. Estos reordenamientos tienen lugar cuando se encapsidan en la misma partícula vírica segmentos procedentes de virus progenitores distintos. En el caso del virus de la gripe este tipo de reorganizaciones genéticas entre virus de aves y virus de mamíferos ha dado lugar a la aparición de virus muy patógenos, responsables de algunas de las pandemias de gripe que han sucedido periódicamente a lo largo de la historia.

Como conclusión de todo lo mencionado se puede afirmar que, normalmente, no existen causas aisladas que

conduzcan a la aparición de una nueva enfermedad. En general hay una gran interrelación entre las alteraciones en el medio físico y social que unidas a la gran capacidad

de variabilidad de los virus RNA pueden determinar la emergencia de una nueva enfermedad o dificultar la erradicación de otras ya existentes.

CRECIMIENTO FRENTE A SALINIDAD EN LOS PECES TELEÓSTEOS

Francisco Jesús Arjona*, Ignacio Ruiz-Jarabo#, Luis Vargas-Chacoff*, María del Pilar Martín del Río y Juan Miguel Mancera

Becarios predoctorales (*), alumno de Tercer Ciclo (#) del Programa de Doctorado «Ciencias del Mar» y Profesores Titulares del Departamento de Biología, Facultad de Ciencias del Mar y Ambientales, Universidad de Cádiz.

Introducción a los problemas osmóticos de los teleósteos

Los peces teleósteos viven en ambientes con una composición distinta a la del medio interno, existiendo un flujo pasivo de agua e iones entre ambos medios. En el caso de los teleósteos eurihalinos, éstos presentan la capacidad de poder vivir en distintas salinidades ambientales. El teleósteo presenta, en función de la salinidad del medio en el que se encuentre, dos estrategias osmorreguladoras diferentes para mantener la homeostasis en su medio interno: a) una regulación hipoosmótica en los animales adaptados a un ambiente hiperosmótico que contrarresta la ganancia pasiva de iones y la pérdida osmótica del agua, y b) una regulación hiperosmótica en los animales adaptados a un ambiente hipoosmótico que contrarresta la entrada pasiva de agua y la pérdida de iones hacia el ambiente. Ambas modalidades de osmorregulación son posibles gracias a diferentes órganos osmorreguladores (branquias, riñón, tubo digestivo, etc.), cuya actividad se encuentra controlada por un elevado número de hormonas hipofisarias (prolactina, hormona del crecimiento, etc.) y extrahipofisarias (cortisol, hormonas tiroideas, etc.) [Evans, *The physiology of fishes*. CRC Press, Boca Raton, Fla: 315-341 (1993)].

Salinidad y acuicultura

Las diversas actividades o funciones fisiológicas, entre ellas la capacidad de crecimiento, de los peces teleósteos las controlan o sincronizan tanto factores internos (nerviosos, endocrinos y neuroendocrinos) como externos (ecológicos). Dentro de los factores ecológicos se pueden distinguir dos tipos: a) factores determinantes (temperatura, salinidad, fotoperíodo) que influyen directamente sobre el crecimiento aumentándolo o disminuyéndolo, y b) factores limitantes para los cuáles existe un determinado umbral (NH_4^+ u oxígeno disuelto) o un margen de tolerancia específico (pH) [Bouef y Payan, *Comp. Biochem. Physiol. Part C* **130**: 411-423 (2001)].

Entre los factores ecológicos, la salinidad es un factor específico del medio acuático y que, por tanto, constituye una variable susceptible de ser modulada en el sector acuícola. La mayoría de los cultivos en la región suratlántica española (costas de Cádiz y Huelva) se desarrollan en esteros, los cuáles están sometidos a variaciones de

la salinidad ambiental que suponen situaciones de estrés osmótico e iónico para las especies cultivadas. Sin embargo, las especies eurihalinas cultivadas en los mismos (dorada, lenguado, lubina) pueden hacer frente a los cambios en la salinidad ambiental gracias a la actividad de su sistema osmorregulador. Los procesos osmorreguladores requieren mucha energía y aquellas salinidades ambientales que disminuyan las necesidades energéticas derivadas de los procesos osmorreguladores podrían salvar energía y ayudar a maximizar el crecimiento. El conocimiento de la salinidad óptima de cultivo para las especies cultivables supone una herramienta muy útil para que el acuicultor pueda elegir la mejor ubicación geográfica para su instalación acuícola, con el objetivo de mantener dicha salinidad óptima durante la mayor parte del año.

Muchos autores han demostrado la influencia de la salinidad ambiental sobre el crecimiento de los teleósteos eurihalinos de interés en acuicultura. Laiz-Carrión y cols [*Aquaculture* **250**: 849-861 (2005)] han descrito que los ejemplares juveniles de *Sparus auratus* crecen mejor en las salinidades intermedias (12 ‰), cercanas al punto isoosmótico del medio interno de esta especie, en comparación con el agua del mar (38 ‰) o el agua salobre (6 ‰). Por el contrario, Arjona y cols (datos no publicados) han descrito que los juveniles inmaduros de *Solea senegalensis* crecen de forma similar en salinidades de 25 ‰ y 39 ‰, mientras que en la salinidad cercana al punto isoosmótico (15 ‰) crecen menos. De esta forma, la salinidad óptima de cultivo, aparentemente, va a depender de la especie estudiada, aunque la mayoría de los estudios reflejan un mayor crecimiento en las salinidades intermedias (cercanas al punto isoosmótico) [Bouef y Payan, *Comp. Biochem. Physiol. Part C* **130**: 411-423 (2001)].

¿Qué provoca un mejor crecimiento en determinadas salinidades ambientales?

La existencia de un mayor crecimiento en una determinada salinidad puede ser debida a distintos factores [Bouef y Payan, *Comp. Biochem. Physiol. Part C* **130**: 411-423 (2001)]: a) la existencia de una tasa metabólica estándar menor, b) un aumento de la ingestión de alimento o de la eficacia en la conversión del mismo,