



Vivim en un món dominat pels microorganismes. No tots són patògens, però sovint els microbis ens avisen de la nostra fragilitat. El virus de la grip A (H1N1) ha fet posar la màscara a mig món.

Un món de microbis

“Ni - bri - bo: - mi - cro - bi.” El poema de Pere Quart, escrit en vertical amb els seus microversos sil·làbics, ens dona bona idea de la percepció general. “És –apunta Juli Peretó– un bon exemple de la visió que es té dels microbis com a agents patògens.” I no és que no ho siguin, de nocius, destaca aquest bioquímic i membre de l’Institut Cavanilles de Biodiversitat i Biologia Evolutiva de la Universitat de València, amb qui resseguiem bona part dels quès i els coms dels microorganismes que poblen –i fan– el món, però el cas és que massa sovint oblidem l’existència de l’altra cara de la Lluna: que ells són (àmplia) majoria i, sobretot, des del nostre multicel·lular punt de vista, que sense ells no existiríem.

No cal dir que el prejudici no ve d’ara: des del segle XIX, quan es van associar a les malalties infeccioses, que ens els mirem amb òbvia prevenció. I “Charles Darwin mateix, potser perquè tirava a hipocòndric –somriu i destaca Peretó– va topar amb el prejudici: no tenir en compte els microorganismes el desconcertava a l’hora d’explicar-se l’origen dels animals a la Terra: li compareixien a escena, de manera sobtada, 500 milions d’anys enrere”. Aquesta aparent inexistència de fòssils previs no casava ni mica ni gaire amb la constatació de l’evolució lenta i gradual, per la qual cosa Darwin va deixar escrit que de segur que a la Terra hi havia hagut una ebullició de vida anterior, però que de moment no s’havia sabut trobar. “No se li va acudir que aquesta vida anterior fora microscòpica. I que els fòssils, per tant, també eren microscòpics. Els hem trobats, és clar.”

Sense tu jo no sóc res. D’entrada, per tant, i abans de passar a cap més consideració, Juli Peretó ens abaixa els fums: “La vida existeix, en la seua plenitud, abans de l’aparició de plantes i animals. Nosaltres som, com si diguéssim, mers afegitons de complexitat. Però sense la contribució dels microorganismes, la vida a la Terra seria impossible.” Des

Des que va saltar la notícia, i es va declarar l’alerta de la grip (porcina o nova o A H1N1) esdevinguda pandèmia, se’ns han fet nítidament presents els qui, probablement, són els veritables amos del planeta: els microbis. Avui parlarem de virus, però n’hi ha més.

dels treballs de l’escola soviètica, amb l’ucraïnès Vladímir Ivanovic Vernadsky (1863-1945) al capdavant, considerat el pare del concepte actual de biosfera, tenim tota una altra visió del món micro: “perquè coneixem molts dels fenòmens de la biosfera dels quals són responsables els microorganismes. No hem d’oblidar que els elements químics que ens conformen (carboni, oxigen, nitrogen, etc.) han d’estar permanentment reciclats. Si se n’exhauria un, la vida no podria continuar”. Juli Peretó fa una pausa després de la constatació, i reprèn el raonament: “Els principals motors del moviment d’aquests elements a la biosfera, els principals responsables dels cicles biogeoquímics, són els metabolismes dels microorganismes: la fixació de nitrogen és patrimoni exclusiu dels bacteris, també ho és la síntesi del metà... I encara que la nostra macrovisió general associe preferentment l’oxigen a les plantes, no podem oblidar que són els microorganismes marins, els que mouen la part més important de la fotosíntesi. Si en un moment determinat feres desaparèixer... No: no és imaginable el funcionament

de la vida a escala planetària sense la monumental i fabulosa tasca química dels microorganismes”.

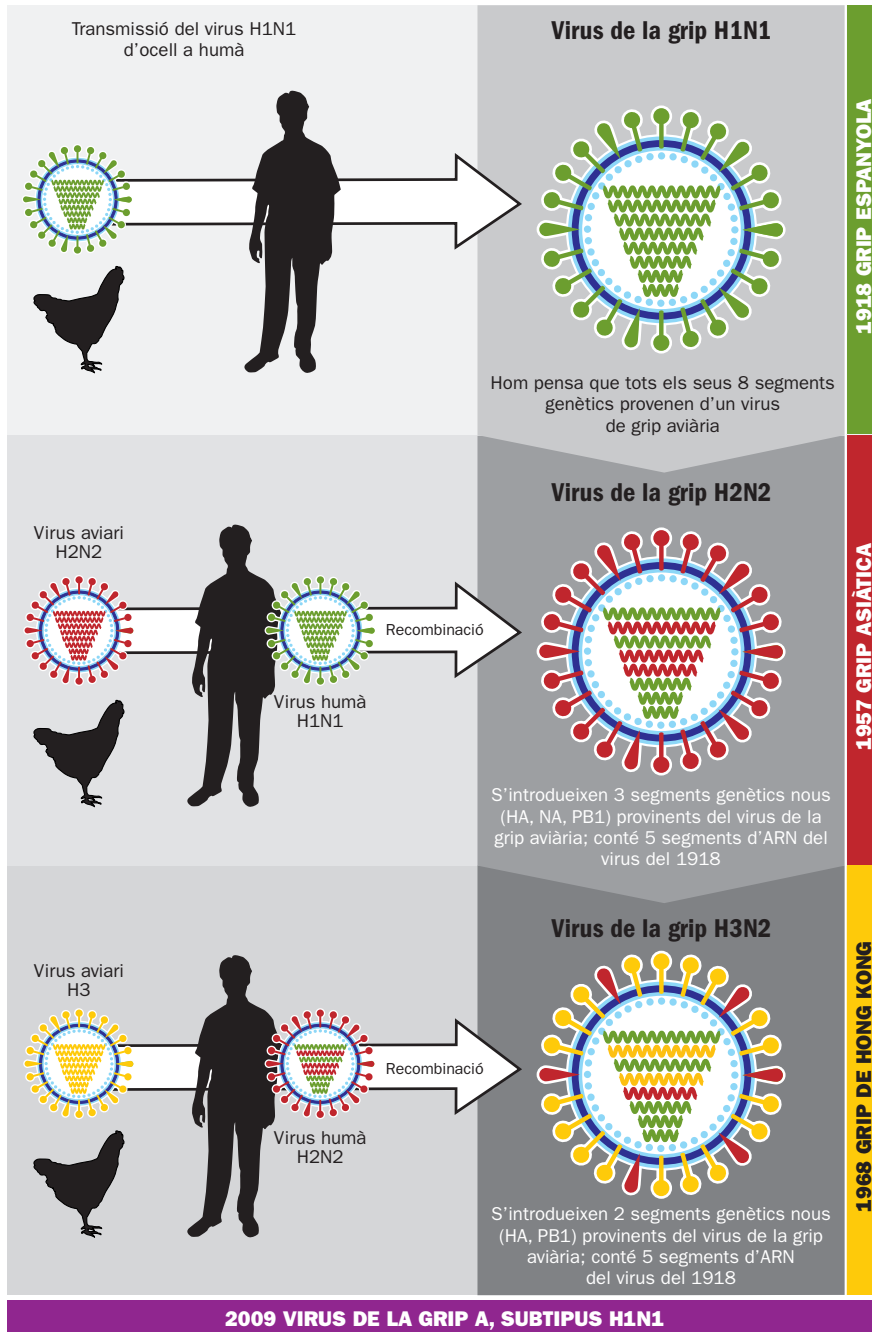
Per tant, i concretament, tampoc nosaltres no som imaginables sense ells. “Si a una persona li elimines tots els microorganismes que té instal·lats a la seua superfície interna o externa, no pot sobreviure”, sentència Peretó. De fet, “avui dia encara descobrim aquestes relacions fisiològiques, però cada vegada és més clar que hi ha una relació molt íntima, una necessitat. En alguns altres organismes ho veiem ben clarament: en els tèrmits, per exemple, que necessiten tot l’ecosistema microbià instal·lat simbiòticament a l’intestí per poder digerir la fusta. Però n’hi ha moltíssims, d’exemples que posen de manifest que els nouvinguts a la biosfera hem fet ús d’aquests metabolismes i d’aquests estratagemes per a poder sobreviure. Ells, els microorganismes, són els primers que ho van inventar. Nosaltres hem fet una mena d’utilització oportunista d’aquestes funcions”.

Bon dia, senyor virus. Un microbi, o microorganisme, no és sinó, en definició de diccionari –i des de l’escala humana–, un organisme molt petit. Tan àmplia descripció permet d’abastar una també molt àmplia gamma d’éssers. A grans trets, i abans de centrar-nos definitivament en els protagonistes de l’alarma pandèmica que aquest abril ens ha sotragat pràcticament tot el món, Peretó ens divideix el conjunt en tres sacs: bacteris, virus i viroides. És a dir, i “per a simplificar, d’una banda, els bacteris, que són microorganismes que tenen estructura cel·lular, amb una membrana i tots els components interns, i, d’una altra banda, els no cel·lulars o subcel·lulars: els virus i els viroides”. Aquests darrers, “l’estructura més simple que pot causar parasitisme cel·lular”, són petites partícules d’àcid nucleic que “ni tan sols tenen genoma en el sentit estrict del terme”.

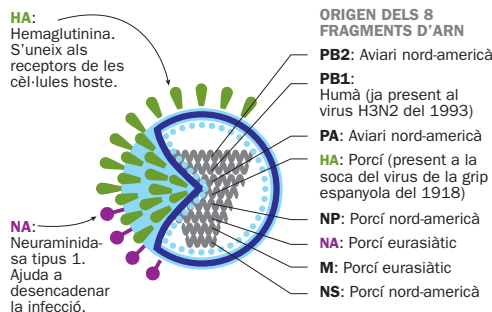
Sigui com sigui, de totes les possibilitats microbianes, ens quedem ara en el món dels virus. Pel que fa a la complexitat –i capacitat per a mutar: després en parlarem, d’això–, si els haguéssim de classificar quedarien entre els viroides (més simples, més mutables) i els bacteris (més complexos, menys mutables que els virus però més que els organismes multicel·lulars).

D'oca a oca

Salt entre espècies i recombinació genètica dels virus de la grip



La capacitat de mutació dels virus li facilita el salt entre espècies. Un cop dins d'un hoste, el material genètic de dos virus diferents es pot recombinar. Les gripes analitzades al gràfic superior mostren l'origen i successives recombinacions de tres virus humans de la grip. Les previsions apuntaven que la propera pandèmia s'originaria arran d'un nou salt d'un virus aviari a un hoste humà o bé d'una nova recombinació. Però el virus de la grip A H1N1 (al gràfic de la dreta), ha saltat dels porcs als humans. Els 8 fragments de l'ARN ens mostren els camins recorreguts fins ara, amb un còctel fet de fragments de virus de procedència diversa: aviari nord-americà, humà, porcí nord-americà i porcí eurasiàtic.



Què és un virus, però, més enllà de les comparacions? Sense entrar en detalls, el podríem definir com un organisme que no té capacitat autònoma d'auto-replicació i que és constituït per una o diverses molècules d'ADN o bé d'ARN envoltades per una coberta de proteïna (o de proteïna i lípids), la *càpsida*. Aquella seva incapacitat de replicar-se autònomament és, precisament, allò que en dificulta la classificació entre els éssers vius. O allò que, si més no, manté obert el debat científic sobre la qüestió.

Tal com raona Juli Peretó, “ara per ara no podem dir ni que siga viu ni que siga mort. És una qüestió d'opinió sobre què significa ser viu, sobre quines són les característiques que atorguem a un objecte per a qualificar-lo com a ésser viu. Segons la frontera i els límits que hi marques, el virus hi entrarà o no. Cosa que no afectarà, evidentment, la seua vida (o la seua *no-vida*) quotidiana”.

Paràsit per obligació. L'existència dels virus, sigui com sigui, no podria anar endavant sense els hostes. Els virus, recorda Peretó, “han d'entrar necessàriament en una cèl·lula i aprofitar-ne la maquinària, perquè ells no tenen capacitat ni tan sols d'utilització d'aliment, per dir-ho d'alguna manera, per a fer-se a ells mateixos (que és el que realitza una cèl·lula: agafar les molècules que li serveixen de font de matèria o d'energia i construir els seus propis elements): per a fabricar les seues còpies, els virus necessiten la maquinària de la cèl·lula. Per això podem dir que són paràsits per obligació”.

El mecanisme és efectiu: els virus es fixen a la superfície de la cèl·lula viva o hi entren a dins, i li injecten el seu ADN o ARN, el qual incita la maquinària cel·lular a fer-ne còpies. Les noves còpies d'ADN o ARN víric fabriquen, amb el material que li forneix la cèl·lula, una capa de proteïnes que els recobreixi —la càpsida— i au, ja poden sortir de la cèl·lula a colonitzar-ne de noves i repetir el procés (que es multiplica exponencialment: d'on n'entra un en surten molts i narinant). En alguns casos, a més, el cicle d'entrada i replicació és tan ràpid que fa esfereir: cada virus que infecta el bacteri *Escherichia coli*, per exemple (perquè cal tenir present que els virus no prenen tan sols per hostes éssers multicel·lulars: qualsevol organisme més gran que ells

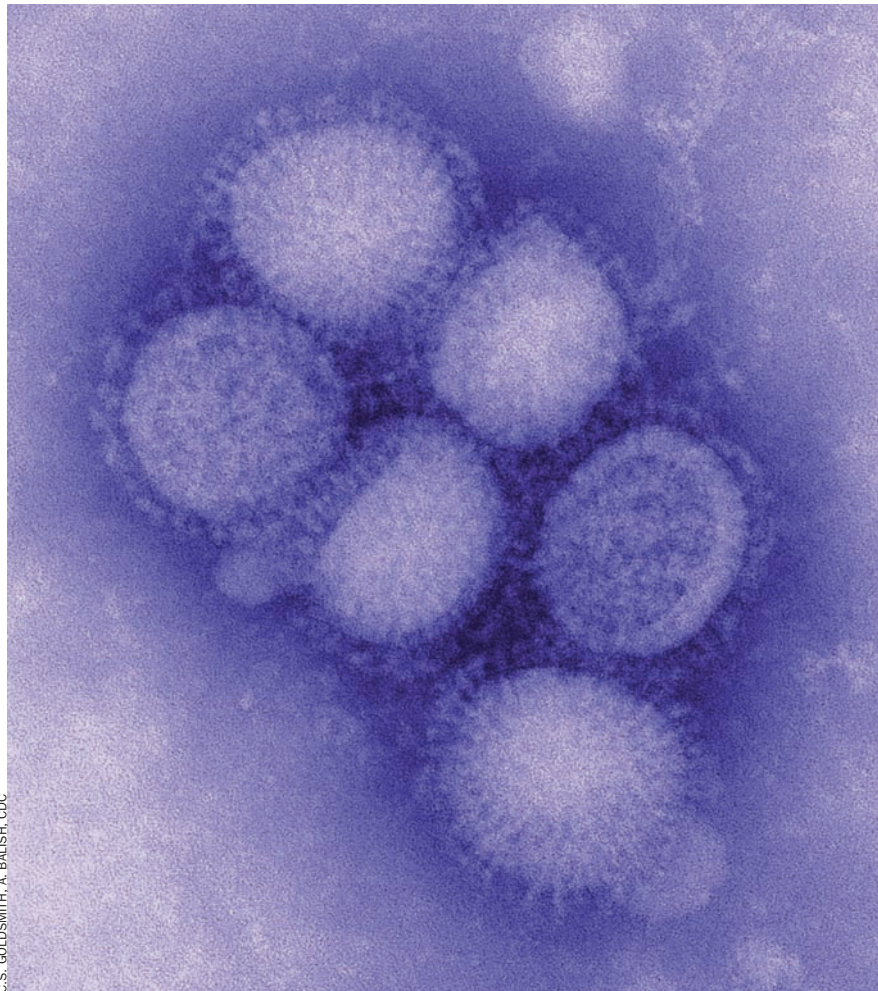
Font: Centre Europeu per a la Prevenció i el Control de les Malalties (ECDC) // Gràfic: V. PRIETO

és susceptible d'esdevenir-ne hoste, i fins i tot els bacteris pateixen, per tant, les seves pròpies malalties víriques), pot fer que es fabriquin centenars de nous virus en mitja hora. De fet, alguns virus són capaços de prendre tant el control de la cèl·lula parasitada, que, com si en duguessin les regnes, la fan moure cap a unes altres cèl·lules no contaminades per tal de tenir més fàcil i més ràpid el pas entre l'una i l'altra.

Val a dir que aquest procés, destaca també Peretó, “no sempre acaba malament per a l'hoste. O no sempre acaba fatalment. És a dir, que hi ha virus més agressius i més patògens que uns altres. Alguns fins i tot poden entrar en una cèl·lula i hi poden romandre temporades més o menys llargues en estat latent i sense cap afectació”. De fet, la majoria dels virus coneguts no són pas patògens, sinó persistents i innocus.

I és que hi ha virus classificats de *virulents* i uns altres que, en canvi, reben la categoria de *temperats*. Els uns, poden sortir de la cèl·lula parasitada de manera tan traumàtica que la maten: és el cas, per exemple, del VIH (virus d'immunodeficiència humana), que destrueix les anomenades cèl·lules T col·laboradores; sense aquestes peces fonamentals del nostre sistema immunitari, l'organisme esdevé extremament vulnerable a qualsevol malaltia que en condicions normals tindria una resposta de les pròpies defenses que ara, en canvi, no poden actuar (d'aquesta vulnerabilitat en diem *sida*). També n'hi ha que poden combinar l'agressivitat en la destrucció cel·lular amb un grau més o menys alt de propagació. El cas de l'Ebola és en aquest sentit paradigmàtic: un virus amb un molt alt grau de mortalitat en els grups humans infectats (entre un 70% i un 85% de mitjana) i que té també una transmissió molt ràpida. Precisament perquè mata molt, i ràpid, s'expandeix molt lentament: els hostes no tenen temps de propiciar-ne la transmissió.

Els altres, però, els virus *temperats*, no provoquen la mort de la cèl·lula en la seva sortida. La cèl·lula infectada, a més, pot mantenir, dins el propi ADN, l'ADN víric incorporat. I transmetre'l en conseqüència a les seves cèl·lules *filles*. Aquest ADN víric pot romandre en estat latent (com que no produeix cap efecte aparent, a la pràctica és com si no hi fos), pot induir les cèl·lules filles a produir



C.S. GOLDSMITH, A. BALISH, CDC

Els causants de la darrera pandèmia: una imatge tintada en negatiu dels virus de la grip nova.

noves còpies i, per tant, nous virus (amb la qual cosa, i com que ja ha fet el *salt* de l'una cèl·lula a l'altra, la capacitat de replicació del paràsit es multiplica per molt), tot activant-se després de moltes generacions –víriques– d'inactivitat, o pot generar fins i tot canvis evolutius a la mateixa cèl·lula. No s'està de res.

Tots som virus. El científic és, en aquest aspecte, taxatiu: “Els virus són un factor d'evolució importantíssim.” No es tracta només del fet que ells evolucionin, que també, sinó que fan evolucionar l'organisme colonitzat: “La flexibilitat i mobilitat genòmica que tenen fa que de vegades serveixen per a alterar la informació genètica de l'hoste.”

És a dir, el virus es pot integrar eventualment en un lloc del genoma i afectar-ne l'estructura de manera que produeixi canvis en el comportament de l'hoste. Canvis permanents. I això, que en principi sembla un fet negatiu (i que, tot cal dir-ho, normalment ho és, i la

interferència provoca trastorns greus), de vegades implica tan sols una diferència. I aquesta diferència pot ser innòcua, amb la qual cosa l'individu continuarà fent la seva vida i reproduint-se –i, per tant, transmetent la variació– com si res. “Sense anar més lluny –destaca Peretó, i torna a somriure–, al nostre genoma hi ha moltíssimes antigues seqüències de virus que s'hi han quedat.” Però també pot ser un avantatge adaptatiu en determinat ambient, amb la qual cosa la diferència serà seleccionada (l'individu que la tingui viurà més, o millor, i aconseguirà un èxit reproductiu més gran).

I atenció, perquè, com diria el ratolí d'aquells dibuixos animats, “no us n'aneu encara, que n'hi ha més”: en aquest cas, més maneres de transvasar ADN amunt i avall. Fins i tot d'un hoste a un altre. Com ho fan? Per transducció. És a dir: pot passar que, accidentalment, en el procés d'entrar a la cèl·lula, deixar anar l'ADN, fer-lo replicar i encapsular les còpies per crear nous virus que sur-



**DIPUTACIÓ
POSEM
L'ACCENT**

tin al seu torn a escampar-se pel món, s'encapsuli també una part de l'ADN de la cèl·lula. D'aquesta manera, quan el nou virus entri en una nova cèl·lula per a replicar-se, no hi injectarà només el seu ADN, sinó també la part d'ADN cel·lular que duia incorporada.

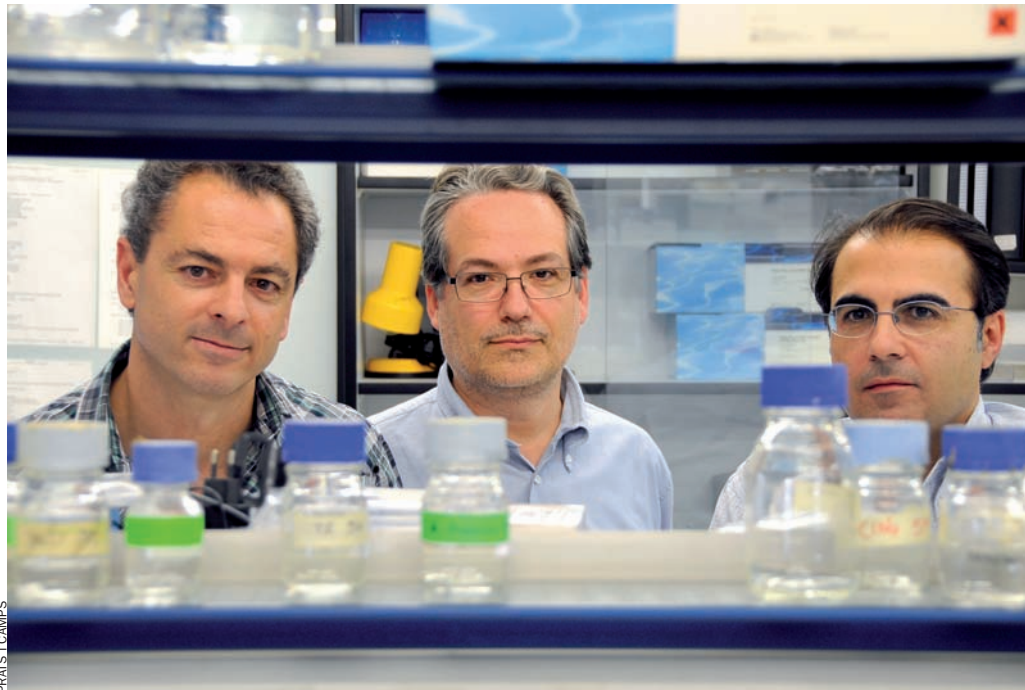
D'aquí ve, recorda Juli Peretó, "l'aplicació biomèdica dels virus com a transportadors de material genètic. L'ús de virus –convenientment modificats per eliminar-ne la patogènia– per a moure trossos de gens és una tecnologia que s'empra de fa dècades".

Sigui com vulgui, i per reblar el clau quant a allò de ser factor gens menyspreable d'evolució: "Estem acostumats a pensar només en informació genètica que passa de generació en generació, però resulta que entre els individus també hi ha una transferència horitzontal de gens, i els virus hi tenen una contribució importantíssima. Des del punt de vista evolutiu s'els ha de tenir molt en compte".

Acció mutant. Una altra de les característiques dels virus és la gran capacitat de mutació. Hi ha, bàsicament, tres factors que van a favor d'aquesta seva dèria mutant. D'una banda, el fet que es multipliquin tan ràpidament, de manera que en poc temps se succeeixen diverses generacions víriques, amb la qual cosa l'evolució també té un ritme accelerat respecte a uns altres casos: si, per exemple, cal que passi un segle per a tenir tres o quatre generacions d'humans, hi ha rotavirus (un gènere de virus que anomenem així pel seu aspecte de roda de carro) que es repliquen a una velocitat des del nostre punt de vista inimaginable: deu rotavirus poden esdevenir-ne milions en tan sols 24 hores!

El segon factor té una relació directa amb el primer, i és el gran nombre d'individus que formen les poblacions virals: molts individus (moltíssims), que es reproduïxen molt ràpidament i amb una inevitable taxa d'error en la còpia té un resultat fàcil de predir: una altíssima taxa de variació.

Finalment, cal tenir en compte l'alt grau d'error en la còpia del material genètic en aquesta seva accelerada *reproducció*. Per aquesta raó hi ha molt sovint *espècies* o soques diferents d'un mateix tipus de virus. Com sempre, les noves soques poden dur incorporades característiques negatives per al virus



D'esquerra a dreta, Fernando González, genetista; Juli Peretó, bioquímic; i Xavier López, microbiòleg; tots tres, de l'Institut Cavanilles de Biodiversitat i Biologia Evolutiva.

(amb la qual cosa la soca desapareix i no les transmet), indiferents (va fent sense conseqüències) o positives. I en aquest darrer cas hi entraria, per exemple, la resistència a determinats medicaments: ja té, el virus en qüestió, un nou període d'expansió garantida.

Els errors en la còpia es poden produir per mutació, per reordenació dels propis segments genètics en fer-ne el nou acoblament, o bé per la creació de genomes vírics fruit de la barreja de parts procedents de dos virus diferents. I és això que ens trobem, per exemple, en el virus de la grip.

Coctelera porcina. Alguns virus, de fet, són organitzats de tal manera que n'augmenta encara més la variabilitat addicional. El de la grip, posem per cas, ens recorda Fernando González Candela, genetista de l'Institut Cavanilles i també del Centre Superior d'Investigacions en Salut Pública de la Generalitat valenciana, és segmentat en vuit trossos, cosa que en facilita la barreja.

Només cal pensar, continua Juli Peretó, que entrin en una cèl·lula "centenars de partícules virals, cadascuna amb els seus fragments; que dins de la cèl·lula, tots aquests fragments es multiplicaran i que després, en recompondre's, no hi haurà exactament el mateix tipus de fragments. A més a més, hi ha virus d'origens dife-

rents que poden conviure en el mateix hoste, i s'hi barregen. És el que ha passat ara en el porc". Els porcs, en aquest cas –o els humans mateix, en uns altres–, han actuat de, diguem-ne, coctelers víriques. L'A (H1N1) és format, de fet, per fragments de virus de grip aviària, de grip porcina i de grip humana.

De tota manera, puntualitza Fernando González, "aquesta nomenclatura fa referència només a l'hoste on s'han detectat, perquè, al capdavant, tots els virus de la grip són d'origen aviari. Els humans, per exemple, ens infectem secundàriament per contacte amb ocells infectats, cosa que ha passat algunes altres vegades i continua passant regularment".

I cal recordar que han estat els ocells, precisament, que ens han passat, durant el segle XX, les tres soques conegudes fins ara que, en cada cas, en trobar el virus la manera de transmetre's també d'humà a humà, han provocat una pandèmia: H1N1, el 1918, amb 50 milions de morts; H2N2, el 1957, amb un milió de morts; H3N3, el 1968, amb 750.000 morts (les xifres només indiquen la correlació infectat-mort: la fatal conseqüència es pot produir per les anomenades *malalties oportunistes*, que actuen en un organisme debilitat –i per a moltes de les quals, val a dir-ho, tenim actualment remeis que no es coneixien, per exemple, el 1918).

En tot cas, i per tornar a la situació actual, cal tenir present que després d'haver passat dels ocells a una altra espècie (perquè els ocells poden transmetre virus gripals a cavalls o balenes, a dofins, porcs, conills o humans, etcètera), aquesta pot propiciar també un nou salt. I tot apunta que ara han estat els porcs que ens han tornat un *regal* víric que els humans els vam transmetre temps enrere.

De flor en flor. Així doncs, de tant en tant, un virus que afecta una espècie pren les característiques necessàries per poder infectar les cèl·lules d'una altra espècie. D'entrada, el fet només afecta els individus contaminats. Fins que es produeix (si es produeix) una mutació al virus que li permet la transmissió entre individus de la nova espècie que li serveix d'hoste.

Això ha succeït en el cas d'aquest A (H1N1) i que, recorda González, “és el que afortunadament no passa –o no ha passat a penes– amb el darrer virus de la grip aviària. Tot i que això no implica que no pugui passar en qualsevol moment, de manera totalment imprevisible: demà, d'ací a cinc anys o trenta o qui sap. Amb ben poques mutacions seria possible aquesta transmissió, però si no es produeixen no hi ha cas. I tampoc no cal que es produeixen”.

El problema d'un nou tipus de virus és també que pot agafar l'hoste, literalment, desprevingut. Ens ho resumeix Juli Peretó: “Els tenen l'habilitat de reconeixement de la superfície d'unes cèl·lules, i de fer-hi vies d'entrada. Mentre això passa, però, els individus infectats (humans inclosos, és clar), tenen un sistema de defensa, el sistema immunitari, que reconeix les partícules que li són estranyes i prova de neutralitzar-les”. Això passa en les reaccions al·lèrgiques, per exemple, quan el sistema reacciona contra partícules que no haurien de provocar aquesta resposta. Més enllà d'aquestes disfuncions, però, sense moure'ns d'una marxa positiva del sistema immunològic de cadascú, no s'ha de perdre de vista l'advertiment que apunta Peretó: “El sistema immunitari té una velocitat de resposta desacobrada a la velocitat d'infecció i reproducció del virus.” Ras i curt: ells són més ràpids. Nosaltres hi acabem responnent. Però els virus, amb la seva variabilitat, acaben agafant noves formes que, d'entrada, els nostres controls

no detecten. I així anem fent via, sempre jugant al gat i a la rata.

És en aquest sentit que el microbiòleg Xavier López, també de l'Institut Cavanilles i del CSI en Salut Pública, apunta el terme *coevolució*: “És un procés continu entre humans (i més espècies, és clar) i virus, entre humans i bacteris...” I recorda acte seguit per què cada any cal refer les vacunes contra la grip (provant d'endevinar cap a on tirarà un enemic tan mutable per tal de pal·liar aquell decalatge que dèiem bo i preparant el sistema immunitari amb anticipació): perquè cada any els virus presenten variacions que tornen ineficaces les vacunes anteriors, atès que ja s'han seleccionat positivament els que han mutat i poden esquivar les defenses que fins aleshores els havíem interposat.

I sobre aquesta base de la “curia armentística” que mantenim virus i humans, Xavier López explica per què s'ha prohibit la venda directa dels antivirals que s'han demostrat efectius contra aquesta grip nova (i que són els mateixos que també ho eren contra el darrer brot de grip aviària, un virus molt més perillós, pel grau de mortalitat, del que actualment és l'A (H1N1): “Un ús en excés d'aquests antivirals ajudaria a l'aparició de mutacions de resistència en el virus, les mutacions es podrien estendre després a uns altres virus més perillosos i hauríem gastat debades una eina que ja no tindríem quan realment ens fes falta.”

No és possible, en tot cas, predir com evolucionarà aquest A (H1N1). Igual com no es pot tampoc predir què passarà amb cap altre virus. A posteriori, els científics poden mirar d'entendre els camins que s'han recorregut per arribar a un punt determinat. És impossible d'assenyalar cap camí a un virus. “Pots observar, vigilar-ho de prop i prendre mesures”, resumeix López. “De cap manera no pots controlar com evolucionarà”, rebla González. L'A (H1N1) podria mutar en un virus més patogen? Podria barrejar-se amb un virus de la grip aviària? Podria fer-ho. “Però els canvis també el podrien mantenir en uns nivells baixos d'extensió i patogènia. No sabem per on anirà.” Juli Peretó recorda amb un altre somriure la “segona llei d'Orgel”: “L'evolució sempre és més llesta que tu.”

Núria Cadenes



PRATS I CAMPS

Més que éssers vius, els virus “són viscuts”, diu el microbiòleg Ricard Guerrero. “Són substàncies químiques molt espavilades”, afirma el biòleg Juli Peretó. Per descriure els virus, els científics han de fer servir imatges més pròpies dels registres literaris que no dels científics, perquè els virus presenten aquesta màgica dualitat d'éssers inerts que es reproduïxen després d'enviar una cèl·lula. Es podria dir que, en instal·lar-se en una cèl·lula, esdevenen paràsits llestos per comandar-la, anul·lar-ne la voluntat i reproduir-se, però als virus no se'ls pot atribuir una característica tan humana –tan d'ésser viu, si més no– com la voluntat. És gairebé impossible de descriure els virus sense dotar-los de vida i, malgrat això, s'imposen les tesis científiques que els expulsen de l'arbre de la vida i els diferencien dels bacteris, de les cèl·lules procariotes i les eucariotes. L'únic recurs lingüístic científicament acceptable seria la passiva que fa servir el doctor Guerrero: els virus “són viscuts” per les cèl·lules.