

CENTRO DE INGENIERÍA GENÉTICA Y BIOTECNOLOGÍA

Etiología nutro-viral de la neuropatía epidémica

PhD. José de la Fuente,¹ PhD., Dra. María Pilar Rodríguez,¹ Dr. Jorge Berlanga¹ y Dr. Orlando Hayes¹

RESUMEN

Se amplificaron secuencias virales del LCR empleando líquido cefalorraquídeo de pacientes con el empleo de oligonucleótidos homólogos con la región 5' de los *Enterovirus*, los resultados arrojaron una gran variabilidad en las secuencias amplificadas, sugiriendo la presencia de cuasiespecies enterovirales con propiedades biológicas alteradas en los individuos estresados, que pueden desempeñar una función fundamental en el daño neurológico.

Descriptor DeCS: NEURITIS/ epidemiología; NEURITIS/ etiología; BROTES DE ENFERMEDADES; CUBA.

El hombre siempre ha estado expuesto a epidemias causadas por microorganismos (evidencias obtenidas a partir del estudio de la momia del faraón *Ramsés V* sugieren que éste pudo haber muerto de viruela hace más de 3 000 años).¹ Cuando hace aproximadamente 10 000 años el hombre comenzó a practicar la agricultura, se produjo la primera transición epidemiológica.¹ Los grupos humanos abandonaron la vida nómada y comenzaron a modificar la naturaleza y entraron en contacto con agentes transmisores de nuevos patógenos como el tífus.

El desarrollo de las sociedades clasistas, la aparición del comercio y el incremento en la producción agrícola y la domesticación de animales, hizo que crecieran y se relacionaran los grupos humanos entre sí y con nuevas especies vegetales y animales. Ello llevó a la aparición de grandes epidemias como la de influenza ocurrida en 1918, que causó la muerte a 21 000 000 de personas en pocos meses.¹

Desde entonces el hombre y los parásitos han evolucionado en su mutua relación. En algunos casos el hombre se va volviendo más resistente y el parásito menos virulento, garantizándose así la supervivencia de ambos, ya sea por beneficio mutuo (mutualismo) o por beneficio de uno de ellos sin daño al otro (comensalismo). En otros casos, como ocurre para el HIV y otros virus ARN, diferentes variantes del virus compiten por el mismo

hospedero y agotan al sistema inmune del organismo. De esa forma se seleccionan variantes más virulentas que logran vencer las defensas inmunológicas, establecer la infección y diseminarse con rapidez, e inclusive se dan el lujo de matar a sus víctimas.

La segunda transición epidemiológica se produjo cuando en los años 70 el hombre parecía haber controlado las enfermedades infecciosas.¹ Entonces se pensó que el hombre se moriría de ataques "internos" y no por agentes como los parásitos. Se inició la era de la lucha contra el cáncer, la arteriosclerosis, las enfermedades cardiovasculares, la obesidad y las enfermedades neurodegenerativas asociadas con el envejecimiento.

En las últimas 2 décadas, no obstante, la globalización del comercio, las relaciones internacionales y la destrucción de los ecosistemas han producido la tercera transición epidemiológica marcada por la aparición de enfermedades emergentes (no descritas con anterioridad) y reemergentes (anteriormente controladas) que están revirtiendo, en alguna medida, los efectos de la segunda transición.¹

Entre los agentes y enfermedades emergentes y reemergentes se pueden mencionar: la hepatitis C, el Ebola y los hantavirus que destruyen con rapidez y eficacia a sus víctimas; *Campylobacter* que causa miles de muertes por el consumo de carne de pollo contaminada;

¹ Grupo para el estudio de la neuropatía epidémica y División de Genética de Células de Mamíferos.

Escherichia coli 0157:H7, una variante mutada de una bacteria normalmente inofensiva; el HIV causante del sida; los priones causantes de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en humanos y de las "vacas locas"; *Legionella pneumophila*, causante de la enfermedad de los Legionarios; *Borrelia burgdorferi*, causante de la enfermedad de Lyme y la neuropatía epidémica (NE) que en fecha reciente afectó a nuestro país.

La NE se consideró una enfermedad emergente relacionada con el estrés nutricional y psicomental que se produjo en el país como consecuencia del agravamiento de la situación económica. La caída del campo socialista y la agudización del bloqueo norteamericano a Cuba condicionaron la disrupción del balance nutricional en el país, que posiblemente con la participación de un virus, causaron esta enfermedad.²

La dirección del país llamó a todas las instituciones científicas a estudiar y enfrentar la epidemia. Los aportes que han hecho los diferentes grupos al estudio de la NE han permitido esclarecer muchos de los elementos relacionados con su etiopatogenia. Ello constituye un reto para los grupos de investigación y un deber para con el país y el mundo, pues una situación como ésta pudiera repetirse en cualquier lugar del planeta.

Este artículo recoge un resumen de las hipótesis, experimentos y resultados de nuestro grupo de trabajo en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) y su relación con los resultados de otros grupos. Como habíamos hecho anteriormente,³ hemos seguido el enfoque de enfrentar la hipótesis viral a los postulados de Koch y de esta forma validar nuestros resultados y evidenciar la vía por la que se relacionan con los de otros grupos, para proponer una hipótesis etiopatogénica de la NE integrada y capaz de concebir medidas para su prevención y tratamiento.

POSTULADOS DE KOCH

En 1884, el bacteriólogo alemán *Robert Koch* definió un ensayo para probar que una determinada enfermedad es causada por un agente infeccioso.^{4,5} Este ensayo, conocido como los Postulados de Koch, se ha convertido en una regla general para la investigación biomédica.

Los postulados, según los definió el científico alemán, mantienen que:

1. El germen debe encontrarse creciendo o haber crecido en todo los pacientes.
2. El germen debe aislarse y multiplicarse en el laboratorio.
3. El germen purificado debe causar la enfermedad cuando se inocular en otro hospedero.

4. El germen debe ser reaislado de los animales experimentalmente infectados.

No obstante haberse demostrado su universalidad, varias enfermedades asignadas a infecciones virales como los virus lentos, el virus de la hepatitis C y el HIV-1 no cumplen con los postulados de Koch.⁶

EPIDEMIA DE NEUROPATÍA EN CUBA

Una epidemia de neuropatía que produjo síntomas centrales y periféricos ocurrió en Cuba entre 1991 y 1993, reportándose hasta octubre de 1993 alrededor de 50 000 casos. La enfermedad fue nombrada como neuropatía epidémica (NE) y presentó 3 cuadros clínicos: uno puramente ocular (neuropatía óptica), otro en forma de neuropatía periférica y casos mezclados. La caracterización clínica y epidemiológica de la enfermedad ha sido publicada con anterioridad.⁷ No se reportaron muertes y la incidencia de la enfermedad decreció de forma sustancial a partir de junio de 1993, esto coincidió con el comienzo del suministro de polivitaminas orales por el Ministerio de Salud Pública a toda la población, aunque en provincias como Ciudad de La Habana la administración de vitaminas a la población no se acompañó de una disminución en la incidencia de NE. No obstante, se reportan nuevos casos cada año.^{8,9}

Se sugirieron diferentes hipótesis sobre la causa de la enfermedad con la participación de factores tóxico-nutricionales y biológicos. La hipótesis tóxico-nutricional ha sido respaldada por evidencias de laboratorio, que demuestran la participación de factores generales, estacionales, de protección y de riesgo de estrés nutricional, oxidativo y ambiental,^{7,10,11} que pueden haber actuado como una condición de base para la enfermedad. Las evidencias sobre la participación de agentes infecciosos en la enfermedad fueron apareciendo desde los comienzos del estudio.¹²⁻¹⁴

Aunque varios hallazgos clínicos en la NE fueron consistentes con cuadros de neuropatías tóxicas o metabólicas, otros evidenciaron el compromiso de pequeñas fibras nerviosas en adición a las fibras largas de mielina, comúnmente involucradas en las neuropatías tóxico-metabólicas.¹¹ La epidemia cedió sin cambios en los factores de riesgo que fueron identificados en los estudios de campo (disponibilidad de alimentos y hábito de fumar),¹¹ lo que sugiere que otros factores pueden haber desempeñado una función en la epidemia.

La disminución en los casos de la epidemia puede explicarse por la eliminación del agente predisponente (con la administración de las vitaminas orales por ejemplo),

por la eliminación de susceptibles o por una combinación de ambos factores.

AGENTE INFECCIOSO

En la búsqueda de agentes infecciosos dentro del cuadro de la epidemia, se analizaron muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes y controles sanos. Se detectó un efecto citopático (ECP) ligero en el 93 % de las muestras de pacientes y en el 9 % de los controles cuando las muestras de LCR se inocularon en líneas celulares derivadas de riñón de mono verde africano.¹³ La terapia con interferón alfa-2b recombinante (Heberon-alfaR; Heber Biotec S.A., Habana, Cuba) redujo el porcentaje de LCR con ECP.¹⁵ Se detectaron además por amplificación de ADNc (RT-PCR) secuencias homólogas a *Enterovirus* en el 36 % (40/111) de los pacientes y en el 8 % (1/12) de los controles.¹⁶

Los virus aislados en la mayoría de los pacientes son de difícil multiplicación (con títulos entre 10^5 y 10^6 UFP/mL) con un efecto citopático lento en células de riñón de mono verde africano, con la formación de placas virales de menos de 1 mm de diámetro.^{3,13,14}

Por microscopía electrónica, el virus aparece en forma de partículas esféricas no envueltas con diámetros entre 28 y 30 nm con presencia de partículas vacías.^{13,17} Estas partículas tienen una densidad de flotación en CsCl de 1,30 g/mL.^{3,13} Los virus son resistentes al tratamiento con pH9 y 70-80 mg/mL de hidrócloruro de guanidina y sensibles frente al pH3, el calor en presencia de cloruro de magnesio 1M y el tratamiento por 1 h con 20 % de éter o 1 % de cloroformo.^{3,13}

La caracterización molecular del genoma de estos virus arrojó la presencia de cuasiespecies enterovirales en el LCR de los pacientes con NE (fig.).¹⁸

De estos análisis derivamos las siguientes reflexiones:

1. El agente viral es un *Picornavirus*.
2. Presenta similitudes y diferencias con los *Enterovirus* y aparece en forma de cuasiespecies enterovirales.
3. En el cuadro de la epidemia, el virus debe desempeñar una función fundamental en el daño neurológico en combinación con el daño producido por el estrés nutricional y oxidativo.

ENSAYO DE LOS POSTULADOS DE KOCH EN LA NEUROPATÍA EPIDÉMICA

Los resultados obtenidos con los virus aislados de pacientes con NE se enfrentaron a los postulados de Koch.

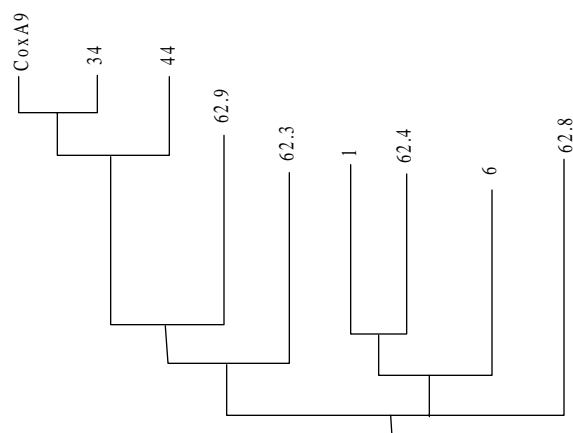


Fig. Dendrograma¹⁹ que representa la divergencia entre los aislamientos virales realizados a partir del líquido cefalorraquídeo de pacientes con NE y donde se evidencia la formación de cuasiespecies enterovirales. Como referencia se incluyó al CoxA9 (cepa Griggs).¹⁹ Se secuenció la región correspondiente al 5' no traducido del genoma, aislada por amplificación en cadena de la polimerasa con el empleo de oligonucleótidos capaces de amplificar esta región en los *Enterovirus*.¹⁶ Los aislamientos 62.3, 62.4, 62.8, y 62.9 fueron obtenidos del mismo paciente.¹⁸

Postulado 1. El virus se encontraba en la mayoría de los pacientes con NE:

- Obtuvimos 93 % de aislamientos virales en LCR de pacientes.¹³ Esto se considera sumamente alto para LCR. De forma adicional, la posibilidad de sobrediagnóstico durante la epidemia puede explicar en alguna medida la diferencia con el 100 %.
- Todos los sueros estudiados tenían anticuerpos contra la proteína VPO del C-47/IPK (aislamiento que presenta similitudes antigénicas con los aislamientos encontrados en la mayoría de los casos de NE).^{13,17,20-22} Sólo los sueros de los pacientes con NE mostraron anticuerpos tipo IgG y/o IgM/IgA contra la proteína VP1 del aislamiento C-47/IPK.²⁰
- El hallazgo de 9 % de ECP en los controles puede explicarse por las dificultades en seleccionar un verdadero control, pues como se demostró por estudios inmunológicos, el virus circuló en la población sin que ello se correlacionara con la aparición de síntomas clínicos.²⁰

Postulado 2. El virus se multiplicó *in vitro* y se caracterizó parcialmente:

- La caracterización físico-química y biológica de los aislamientos virales evidenció que estábamos en presencia de cuasiespecies enterovirales con propiedades biológicas alteradas (véase el acápite sobre el agente infeccioso).

Postulado 3. Resultados preliminares sustentan la posibilidad de que en monos verdes inoculados con los aislamientos IG-28/93 e IG-32/93 se reproduzcan algunos de los hallazgos hechos en pacientes con NE:

- Se diseñaron experimentos en monos verdes (*Cercopithecus aethiops*) en busca de un modelo experimental que reprodujera en lo posible las condiciones que según nuestra hipótesis, inciden de manera predominante en el desarrollo de la enfermedad: déficit vitamínico del complejo B y otros nutrientes, estrés oxidativo y presencia del agente infeccioso. Los monos se sometieron a una dieta deficiente en tiamina y otras vitaminas del complejo B, lípidos y proteínas, y una vez comprobada la depresión de vitamina B₁ y la instauración de un cuadro de estrés oxidativo, se inocularon por vía intratecal con los aislamientos virales IG-28/93 o IG-32/93¹³ o con solución salina para el caso de los controles, sometiéndose a los análisis de presencia del virus en el LCR varios días después de la inoculación, anatomopatológicos, genéticos, bioquímicos y de memoria a los 10 min, entre otros.³ Estos análisis arrojaron como resultados preliminares hallazgos distintivos de los monos inoculados con los aislamientos virales:³ muerte neuronal en la región mesaencefálica, vacuolización severa del sistema nervioso central y periférico y miocarditis (hallazgos de patología), aumento del índice de intercambio de cromátidas hermanas y disminución del número de células en segunda división y del índice mitótico (hallazgos genéticos), signos de estrés oxidativo (hallazgos bioquímicos) y pérdida de la memoria a los 10 min que se agrava después de la infección viral. Exceptuando los de patología, todos fueron hallazgos hechos también en los pacientes con NE.⁷

Postulado 4. El virus se reaisló de monos verdes africanos infectados con el aislamiento IG-26/93:

- En monos verdes africanos infectados por vía intratecal con 10⁵ DICT₅₀ partículas virales infectivas del aislamiento IG-26/93 se reaisló el virus de sangre, 72 h después de la infectación.²¹

HIPÓTESIS ETIOPATOGÉNICA DE LA NEUROPATÍA EPIDÉMICA

Nuestra hipótesis emplea 3 elementos fundamentales:

1. Participación del estrés nutricional y oxidativo. Muchas de las evidencias encontradas en los pacientes de NE son compatibles con neuropatías de origen nutricional.^{7,10,11} El estrés también puede aumentar la

susceptibilidad a enfermedades, incluso aquéllas provocadas por infecciones virales.^{23,24} Está demostrado que el estrés aumenta la posibilidad de generación de cuasiespecies virales con propiedades biológicas alteradas (patogenicidad, tropismo, etc.).²⁵⁻²⁹ Aunque estas cuasiespecies virales existen generalmente en equilibrio (el alto grado de mutagenicidad no siempre conduce a una rápida evolución pues no aparecen variantes mejor adaptadas que la original), condiciones como el estrés nutricional y oxidativo, que promueven el desequilibrio, pueden favorecer una rápida evolución aleatoria con el predominio de nuevas cuasiespecies virales.^{30,31}

2. Se han postulado 2 hipótesis principales sobre el origen viral de la NE: (a) la activación de genomas virales rearmados en personas estresadas³² y (b) la infección y generación en personas estresadas de cuasiespecies virales con propiedades biológicas alteradas.¹⁸ Nosotros consideramos que nuestros resultados refuerzan la segunda hipótesis como la más probable, pues el estrés oxidativo y nutricional que afectó a los pacientes de NE propicia la generación de cuasiespecies virales con propiedades biológicas alteradas, lo que resulta en un alto grado de variabilidad genética en los aislamientos virales.¹⁸ En el caso de la primera hipótesis, sin embargo, los virus "activados" deben ser menos competentes para la replicación y por tanto, menos capaces de generar cuasiespecies con un alto grado de variabilidad genética.¹⁸
3. Papel del virus en el daño neurológico. El virus puede compartir determinantes antigénicos con componentes del sistema nervioso^{3,33} que pudieran propiciar reacciones de tipo autoinmune como se ha postulado por algunos para la esclerosis múltiple.³⁴⁻³⁶ En efecto, recientemente se demostró la participación del mimetismo molecular en el desencadenamiento de la enfermedad autoinmune después de la infección por el virus del herpes simple tipo 1.³⁷ Otros virus, sin embargo, desencadenan la respuesta autoinmune a través de la "activación aberrada" del sistema inmune.³⁸ Otras causas relacionadas con el comportamiento biológico alterado del virus pudieran también ser responsables de este daño. Muchos virus, asociados con diferentes enfermedades, poseen mecanismos que interfieren con las defensas celulares antivirales.^{39,40}

INVESTIGACIONES FUTURAS

Las investigaciones futuras deben estar encaminadas a profundizar en la caracterización de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, y su evolución y curación, así como en los mecanismos etiopatogénicos.

Los grupos de investigación involucrados en el estudio de la NE abordarán diferentes aspectos. Nosotros, para esclarecer aún más los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad proponemos, en colaboración con otros grupos, encaminar nuestras investigaciones hacia:

1. Desarrollar y caracterizar un modelo animal que reproduzca algunos de los hallazgos hechos en la NE.
2. Realizar un ensayo que combine los aspectos nutricionales con los virológicos en zonas de baja, media y alta incidencia de la enfermedad en pacientes y controles.
3. Profundizar en la caracterización molecular de los aislamientos virales.
4. Estudiar "activación" vs. "circulación" dentro de la hipótesis viral de la NE.
5. Profundizar en el "mimetismo molecular" como mecanismo patogénico de la NE.

CONCLUSIONES

Nuestra hipótesis considera que el origen de la NE está relacionado con déficit nutricional y estrés que hicieron a la población más susceptible a la aparición de síntomas clínicos como resultado de la generación e infección por cuasiespecies enterovirales con propiedades biológicas alteradas. Aunque algunas evidencias sugieren un posible mecanismo patogénico a través de "mimetismo molecular", aún se desconoce cuánto del daño neurológico se debe al desbalance nutricional y cuánto a la infección viral. Lo más probable es que ambos contribuyan al daño.

No obstante, el elemento a controlar es el estrés nutricional y oxidativo como factor condicional de la enfermedad. Las medidas implementadas por el gobierno cubano están enfocadas en esa dirección.

AGRADECIMIENTOS

En las diferentes investigaciones realizadas por nuestro grupo hemos contado con la valiosa colaboración de investigadores del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, Centro de Investigaciones Biomédicas, Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", Instituto "Finlay", Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio, Instituto de Neurociencias, Instituto de Higiene, Epidemiología y Microbiología, la Dirección Nacional de Epidemiología y otras instituciones del Ministerio de Salud Pública.

SUMMARY

Viral sequences of the cerebrospinal fluid were amplified by using oligonucleotides that are homologous to region 5' of the Enteroviruses. The results showed a great variability in the amplified sequences, suggesting the presence of enteroviral quasi-species with altered biological properties in the stressed individuals that may play an important role in the neurological damage.

Subject headings: NEURITIS/epidemiology; NEURITIS/etiology; DISEASE OUTBREAKS; CUBA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Armelagos GJ. The viral superhighway. *Sciences* 1998;1:24-9.
2. Kuntz D. The politics of suffering: the impact of the U.S. embargo on the health of the Cuban people. Report of a fact-finding trip to Cuba, June 6-11, 1993. *Int J Health Services* 1994;24:161-79.
3. Fuente J de la, Rodríguez MP, Castro FO, Berlanga J, Riego E, Hayes O, et al. Los postulados de Koch y la neuropatía epidémica. *Biotechnol Aplicada* 1997;14:137-41.
4. Joklik WK, Smith DT, Wheat RW, Willett HP. Desarrollo histórico de la microbiología médica. En: Joklik WK, Willett HP, Amos DB, eds. *Zinsser Microbiología*. La Habana;1984:18-9 (Edición Revolucionaria).
5. Cohen J. Fulfilling Koch's Postulates. *Science* 1994;266:1647.
6. Duesberg PH. *Inventing the AIDS virus*. Washington: Regnery Publishing, 1996.
7. Autores varios. *Neuropatía epidémica en Cuba 1992-1994*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1995.
8. Santana E, Labarta V, González T, Fuente J de la. Relación entre infección por VIH y afecciones infecciosas y no infecciosas incluidas dentro del SIDA. *Biotechnol Aplicada* 1998;15:88-91.
9. Unidad de Análisis y Tendencias en Salud. *MINSAP. VacciMonitor* 1997;1:8.
10. Pérez Cristiá R, Verdura T, Fleites P. Etiopatogenia tóxico-nutricional: neuropatía epidémica y estrés oxidativo. Sesión científica "Neuropatía Epidémica". Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", Ciudad de La Habana, Cuba, mayo 26, 1998.
11. The Cuban Neuropathy Field Investigation Team. Epidemic optic neuropathy in Cuba-clinical characterization and risk factors. *N Engl J Med* 1995;333:1176-82.
12. Más P, Rodríguez MP, Guzmán MG. Resultados preliminares de laboratorio virológico en estudios de casos de neuropatía epidémica cubana. *Bol Epidemiol IPK* 1993;(Esp.):7-8.
13. Rodríguez MP, Álvarez R, García del Barco D, López-Saura P, Hernández F, Labarta V, et al. Characterization of virus isolated from the cerebrospinal fluid of patients with epidemic neuropathy. *Ann Trop Med Parasitol* 1998;92:97-105.
14. Más P, Pelegrino JL, Guzmán MG. Viral isolation from cases of epidemic neuropathy in Cuba. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:825-33.
15. López-Saura P, Hernández F, Labarta V. Group for the Study of the Epidemic Neuropathy. Interferon alpha-2b in epidemic neuropathy. *J Interferon Res* 1994;14 (Suppl 1):S120.
16. Álvarez M, Muzio V, Marrero M, Barro M, Rosario D, Jomarrón L, et al. Detection by polymerase chain reaction of enterovirus-like sequences in patients with epidemic neuropathy in Cuba. *Biotechnol Aplicada* 1995;12:46-51.
17. Falcón V, Reyes J, Ancheta O, Rodríguez P, Álvarez R, Baranosky N, et al. Study by transmission electron microscopy

- of virus strains isolated from the cerebrospinal fluid of patients with epidemic neuropathy. *Biotechnol Aplicada* 1994;11:151-9.
18. Fuente J de la, Hidalgo Y, Muzio V, Riego E, Rodríguez MP. Analysis of enterovirus sequences recovered from the cerebrospinal fluid of patients with epidemic neuropathy. *Ann Trop Med Parasitol* 1998 (en prensa).
 19. Riego E, Marrero M, Calvo E, Bringas R, Álvarez M, Muné M, et al. Sequence analysis of coxsackie A9 viruses isolated during 1990-1994 in Cuba from patients with meningitis, myocarditis and epidemic neuropathy. *Biotechnol Aplicada* 1994;11:145-50.
 20. Musacchio A, Herrera L, Rodríguez P, Álvarez R, González Griego M, Pentón E, Fuente J de la. Humoral immunological response of patients with epidemic neuropathy against a virus isolated from the cerebrospinal fluid of a clinical case. *Biotechnol Aplicada* 1995;12:141-51.
 21. Castro FO, Berlanga J, Alfonso Sabatier C, Rodríguez P, Hechevarría M, Hayes O, et al. Evaluation in animal models of the neurovirulence of isolates from patients with epidemic neuropathy. *Biotechnol Aplicada* 1994;11:138-44.
 22. Más P, Balmaseda A, Ávalos I, Castillo A, Guzmán MG, Llop A y Palomera R. Neuropatía epidémica cubana. Parte III. Anticuerpos neutralizantes a cepas aisladas y otros enterovirus en pacientes y personas sanas. *Rev Cubana Med Trop* 1995;47:21-5.
 23. Licinio J, Gold PW, Wong Ma-Li. A molecular mechanism for stress-induced alterations in susceptibility to disease. *Lancet* 1995;346:104-6.
 24. Inoue YK, Nishibe Y. Influence of feed on onset of disease in subacute myelo-optico-neuropathy virus infected mice. *Infect Immunol* 1976;14:309-10.
 25. Domingo E. Rapid evolution of viral RNA genomes. *J Nutr* 1997;127:958S-961S.
 26. Beck MA. Increased virulence of Coxsackievirus B3 in mice due to vitamin E or selenium deficiency. *J Nutr* 1997;127:966S-970S.
 27. Levander OA. Nutrition and newly emerging diseases: an overview. *J Nutr* 1997;127:948S-950S.
 28. Beck MA, Kolbeck PC, Rohr LH, Shi Q, Morris VC, Levander OA. Benign human enterovirus becomes virulent in selenium-deficient mice. *J Med Virol* 1994;43:166-70.
 29. Beck MA, Shi Q, Morris VC, Levander OA. Rapid genomic evolution of a non-virulent Coxsackievirus B3 in selenium-deficient mice results in selection of identical virulent isolates. *Nature Med* 1995;1:433-6.
 30. Steinhauer DA, Holland JJ. Rapid evolution of RNA viruses. *Ann Rev Microbiol* 1987;41:409-33.
 31. Fuente J de la. La biología cuántica. *Biotechnol Aplicada* 1988;15:191-200.
 32. Más P, Guzmán MG, Sarmiento L, Pérez AB, Álvarez M, Capó, V, Kourí G. Mecanismo de participación de los Enterovirus en la neuropatía epidémica. Hipótesis fisiopatológica. *Rev Cubana Med Trop* 1997;49(3):186-95.
 33. Más P, Guzmán MG, Capó V, Álvarez M, Resik S, Goyenechea A, Kourí, G. Neuropatía epidémica cubana. Parte IV. Relación antigénica de los aislamientos virales con estructuras del sistema nervioso central. ¿Posible mecanismo etiopatogénico? *Rev Cubana Med Trop* 1995;47:26-31.
 34. Rodríguez M. Multiple sclerosis: basic concepts and hypothesis. *Mayo Clin Proc* 1989;64:570-6.
 35. Cohen AD, Shoenfeld Y. The viral-autoimmunity relationship. *Viral Immunol* 1995;8:1-9.
 36. Berardelli P. Herpesvirus linked to Multiple Sclerosis. *Science* 1997;278:1710.
 37. Zhao ZS, Granucci F, Yeh L, Schaffer PA, Cantor H. Molecular mimicry by herpes simplex virus-type 1: autoimmune disease after viral infection. *Science* 1998;279:1344-7.
 38. Benoist C, Mathis D. The pathogen connection. *Nature* 1998;394:227-8.
 39. McFadden G. Even viruses can learn to cope with stress. *Science* 1998;279:40-1.
 40. Klenerman P, Zinkernagel RM. Original antigenic sin impairs cytotoxic T lymphocyte responses to viruses bearing variant epitopes. *Nature* 1998;394:482-5.

Recibido: 4 de junio de 1998. Aprobado: 16 de julio de 1998.
PhD. *José de la Fuente*. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Apartado Postal 6162, Ciudad de La Habana, Cuba.