

FLOSSIE WONG STAAL. SUS HALLAZGOS SOBRE EL VIH



Flossie Wong Staal falleció el 8 de julio en San Diego, California, Estados Unidos, a la edad de 73 años, víctima del covid-19.

Se refería a Robert Gallo (con quien mantuvo una relación sentimental, muy conocida en el ámbito científico) con la frase: *First came God, then came Gallo* (“primero vino Dios, luego llegó [Robert] Gallo”).

En su condición de bióloga molecular desentrañó el mecanismo infeccioso del virus VIH (Virus Inmunodeficiencia Humano), clonándolo, y sentando los pilares farmacológicos del tratamiento, gracias a los que una enfermedad irremisiblemente mortal se ha convertido en una patología *crónica*, si bien la mortandad continúa siendo importante.

Flossie Wong Staal era miembro de la [National Academy of Medicine](#), y fue incluida en la [National Women's Hall of Fame](#) en 2019.

F. Wong Staal se incorporó al grupo de trabajo de Robert Gallo durante la década de 1970 tras comenzar a estudiar lo que entonces se consideraba una extraña clase de virus conocido como retrovirus. Los retrovirus trastocaron un dogma de la biología molecular, según el cual el flujo de información era unidireccional, $ADN \rightarrow ARN \rightarrow \text{proteína}$. A diferencia de los virus habituales, los retrovirus invaden el núcleo de las células que infectan, retrotranscribiendo sus genes ARN hasta ADN, que se inserta a continuación en el genoma celular. Hasta los hallazgos de Robert Gallo se consideraba inviable que los retrovirus (conocidos en aves y roedores) pudiesen infectar al hombre. La teoría [de Robert Gallo] de un retrovirus humano no era *científicamente aceptable*. El grupo de trabajo descubrió el primer retrovirus humano designado HTLV-1 (Human T [cells] Lymphotropic Virus) responsable de un tipo de leucemia. Los estudios de F. Wong Staal se focalizaron en descubrir cómo este virus interfería con el ADN humano mediante la activación de determinados genes causantes del cáncer (oncogenes). Gracias a sus investigaciones se comprendió mejor cómo operan los [virus oncogénicos](#).

Un año después del descubrimiento del HTLV-1, Robert Gallo y Flossie Wong Staal sospecharon que otro retrovirus humano podía ser responsable de un conjunto de neumonías debidas a gérmenes *atípicos* (por cuanto *solo* eran patógenos en personas inmunodeprimidas) que afectaban sobre todo a la comunidad homosexual. La nueva enfermedad, designada con el acrónimo SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) tenía similitudes con la causada por el retrovirus leucémico HTLV-1. En ambos casos, la infección se transmitía por vía sanguínea, sexual (sobre todo por contacto homosexual) y materno-fetal (transmisión vertical). Además, en ambos virus las células diana eran una estirpe de leucocitos, los linfocitos T.

Andanto el tiempo, este virus se terminó designando con el acrónimo VIH (1984) (Virus Inmunodeficiencia Humana).

Un grupo francés de investigación dirigido por Luc-Montagnier (Instituto Pasteur, París) reivindicó su descubrimiento, generándose una agria disputa con Robert Gallo sobre los créditos del descubrimiento del virus. Mientras la polémica traspasaba el ámbito científico llegando a la prensa de divulgación, Flossie Wong Staal se centró en comprender el funcionamiento del nuevo virus.

El virus del SIDA tiene más genes de los esperados. Destruye los linfocitos T CD4+, una estirpe de glóbulos blancos inmunitarios que expresan el epítipo CD en su membrana celular [CD es el acrónimo de *Cluster of Differentiation*]. Más tarde se descubrió que el virus VIH también infecta a otros tipos celulares; e incluso es capaz de permanecer silente (condición compartida por otros virus a la que nos referimos como «marcos de lectura abiertos»). Bajo determinadas circunstancias el virus se reactiva.

Los primeros casos de la enfermedad [[SIDA](#)] en Occidente debutaron en el año 1981, principalmente entre la comunidad homosexual californiana que lo importó desde Haití, un lugar de turismo común en la comunidad *gay* estadounidense. En aquel año solo se habían identificado dos retrovirus humanos (HTLV-1 y HTLV-2), por lo que al *nuevo* retrovirus se le asignó el siguiente número de serie: HTLV-3. Dos años después de que apareciesen los primeros casos en Europa, se evidenció su existencia (1983) por el grupo de Luc Montaigner del Instituto Pasteur de París.

Los retrovirus son virus ARN. Llevan en su estructura proteínica una enzima (retrotranscriptasa o «transcriptasa inversa») que transcribe su ARN en ADN (*transcripción inversa*). El ADN vírico así formado se integra en el ADN celular. Los genes víricos se transcriben (ADN → ARN) junto a los genes celulares. Algunos genes del genoma vírico transcrito se traducen en proteínas víricas. Éstas, junto con el ARN, conforman nuevas partículas víricas infecciosas (viriones). La célula infectada muere, liberando los nuevos virus que infectan otras células, propagándose de esta manera la infección.

Mientras los retrovirus animales tienen tres genes (*pol.*, *env.*, y *gag*), el virus VIH tiene no menos de ocho. Uno de los 5 genes adicionales [en relación a los retrovirus animales] es el denominado *tat*, descubierto de forma independiente por Haseltine y Wong Staal. Este gen (*tat*) actuaría como el *botón de avance rápido de un aparato de grabación o reproducción*: acelera extraordinariamente la producción de nuevas partículas víricas.

Aun cuando la destrucción de los linfocitos T CD4+ son la diana preferente del VIH, la enfermedad (SIDA) se ha mostrado cada día más compleja. El listado de estirpes celulares susceptibles de infectarse con el VIH va mucho más allá

de los linfocitos T-CD4+, incluyendo otras del sistema inmunitario (macrófagos, monocitos), junto a células de glía y células endoteliales de numerosos órganos.

Como se ha escrito antes, el virus puede infectar células, manteniéndose inactivo hasta que algún acontecimiento haga que la célula se active y con ello la producción de un enjambre de nuevos virus.

Además las células infectadas con el virus pueden fusionarse con otras células no-infectadas creando agrupaciones denominadas sincitios (un único soma celular alberga dos núcleos). Este mecanismo contribuye a que la expansión del virus sea más rápida.

La formación de estos sincitios es común entre linfocitos T infectados y otros no-infectados. Es una estrategia perversa que permite al virus una multiplicación geométrica (exponencial). A partir de esta observación, se han buscado, sin éxito, medicamentos que bloqueen la formación de sincitios.

Los linfocitos T-4 se subclasifican por la presencia en sus membranas de una proteína que parece ser crucial en su interacción con otras células del sistema inmune, del cual se aprovecha el virus para infectar las células. Esta proteína de membrana se designa de varias maneras (OKT4, CD4). [OKT4 es acrónimo de Oktamer Binderder Transkriptionsfaktor-4; y CD4 es acrónimo de Cluster of Differentiation-4).

Se consideró la opción terapéutica de desarrollar anticuerpos contra el receptor CD4. Sin embargo, la idea se desechó porque este proceder debilitaba aún más el sistema inmune.

Diversos experimentos mostraron que cualquier célula (no solo inmunitaria) que porte en su membrana el receptor CD4 es susceptible de ser infectada por el virus VIH. Muchas células inmunes (sobre todo [células de glía](#)) expresan en su membrana el receptor CD4, razón por la que el virus afecta al cerebro humano desencadenando encefalitis con elevado compromiso vital.

En un arduo trabajo Flossie Wong Staal fue despijando el virus, cual si de un puzzle se tratase. Siguiendo esta metodología de trabajo halló dos trascendentes dianas farmacológicas: una proteína enzimática (*retrotranscriptasa*) se convirtió en el objetivo de un fármaco ya conocido desde

la década de 1960, la azidotimidina (AZT) comercializado bajo «patente de uso» con el nombre de Retrovir®. De hecho la «patente de uso» se creó para otorgar derechos de exclusividad a una molécula con la patente inicial ya expirada. La otra diana farmacológica fue la enzima *proteasa*, contra la que se han desarrollado un notable número de fármacos, designados genéricamente «inhibidores de la proteasa».

En el libro de Robert Gallo: *Virus Hunting AIDS, Cancer, and the Human Retrovirus: A Story of Scientific Discovery*, publicado en 1991, Flossie Wong Staal se refería al VIH afirmando que *trabajar con este virus es como urgar en el cofre del tesoro; cada vez que buscas extraes una gemma (Working with this virus is like putting your hand in a treasure chest. Every time you put your hand in, you pull out a gem)*. En el libro, Robert Gallo se exonera de las acusaciones de fraude al afirmar haber descubierto el virus del SIDA, en respuesta a un extenso y pormenorizado artículo publicado en el periódico [Chicago Tribune](#) por el periodista [John Crewdson](#), que dio origen a una investigación federal, nunca resuelta.

Siempre se acusó a Robert Gallo de haber *robado* el virus [del SIDA] estudiado por el grupo de Luc Montagnier en el Instituto Pasteur de París. En su defensa arguyó que muestras de cultivo celular contaminadas con el virus fueron enviadas desde Francia a su laboratorio en Estados Unidos, debido a la dificultad de mantener el virus en cultivos celulares al uso. Adució [Robert Gallo] haber proporcionado orientación técnica fundamental a sus colegas franceses, sin las que sus investigaciones se habrían frenado o retrasado durante bastante tiempo. La potencial colaboración se tornó en hostilidad cuando Luc Montaigner decidió romper toda relación científica; deseaba reservar al Hexágono (Francia) todo el mérito de su descubrimiento.

Durante algún tiempo, Robert Gallo creyó (erróneamente) que el virus causante del SIDA estaba estrechamente relacionado con los otros dos retrovirus humanos que había descubierto: HTLV-1 y HTLV-2 responsables del desarrollo de leucemia y enfermedad del sistema nervioso respectivamente.

El error se explica en base a que el retrovirus causante del SIDA, al igual que los dos primeros retrovirus descubiertos, infectan leucocitos, y contienen en su

genoma un par de genes *inusuales* que incrementan notoriamente la virulencia. La equivocación le llevó a designarlo como HTLV-3, si bien a partir de 1984 se denominó VIH, el mismo al que en Francia se le había denominado inicialmente L.A.V. (*Lymphadenopathy Associated Viruses*).

Una cuestión importante era porqué las cepas de virus informadas en 1984 por los grupos de investigación francés y estadounidense estaban tan estrechamente relacionadas genéticamente. Esta cuestión dio pié a la teoría del robo o la contaminación (¿deliberada?). El debate irresuelto del descubrimiento del virus del SIDA ha sido una de las polémicas científicas más notables de finales del siglo XX.

Flossie Wong Staal se hallaba en la actualidad trabajando sobre el [SARS-CoV-2](#), causante de la pandemia covid-19, el virus que la ha matado.

Las experiencias obtenidas con el VIH están siendo fundamentales en el estudio frente al covid-19. Tal vez sean de utilidad para desarrollar tratamientos eficaces y desarrollar una [vacuna](#) en un tiempo excepcionalmente breve.

Yee Ching Wong había nacido el 27 de agosto de 1946 en Guangzhou (Cantón en su transliteración al español), República Popular China. La familia se mudó a Hong Kong en el año 1952, entonces colonia británica, una vez recuperada del dominio japonés (1941-1945) durante la Segunda Guerra Mundial. Yee Ching Wong asistió a un colegio femenino católico, donde sus docentes, le instaron a adoptar un nombre en inglés que le permitise desarrollarse académicamente en el extranjero. Finalmente eligió Flossie como nombre de pila, tal como se bautizó a un tifón que había afectado a Hong Kong en aquellos días.

Con su nuevo nombre se mudó a Estados Unidos para estudiar bacteriología en la UCLA ([Universidad de California Los Ángeles](#)) graduándose en el año 1968, y doctorándose en 1972.

Se integró más tarde en el equipo de Robert Gallo, dirigiendo un grupo de biólogos moleculares. Cuando el laboratorio centró sus investigaciones en el VIH, Wong Staal comenzó un exhaustivo trabajo que condujo a la clonación del virus. La clonación resultó fundamental para comprender el mecanismo de infección.

Gracias a su trabajo, hoy sabemos que la diversidad genética del VIH es sorprendente, razón del [fracaso de todos los intentos para desarrollar una vacuna](#).

Esta diversidad genética fue inesperada, a diferencia de otros retrovirus, una peculiaridad que le permitía eludir la respuesta inmunitaria.

En el año 2002 Flossie Wong Staal se convirtió en co-fundadora y directora científica de Immusol, una empresa de biotecnología. La empresa, siguiendo su propia estela existencial, cambió su nombre por iTherX Pharmaceuticals, cuando redirigió su investigación hacia la [hepatitis C](#). La empresa terminó desapareciendo.

Robert Gallo había afirmado en un principio que el virus causante del SIDA era el HTLV-3 (distinto del HTLV-1 leucémico y del HTLV-2 encefalopático). El equipo francés de Luc Montagnier distentó, afirmando que el virus causante del SIDA era el designado L.A.V. Esta última versión fue la correcta, redenominándose el virus como VIH. [Luc Montagnier](#) fue galardonado con el [Premio Nobel de Fisiología o Medicina en el año 2008](#) *ex aequo* el alemán [Harald zur Hausen](#) y [Françoise Barré-Sinoussi](#). [Harald zur Hausen fue reconocido por el descubrimiento del [virus del papiloma humano](#)].

Se entabló una disputa entre Robert Gallo y Luc Montagnier acerca de la autoría del descubrimiento. El asunto se plasmó en un extenso libro de más de 600 páginas escrito por el periodista John Crewdson titulado [A Scientific Mystery, a Massive Coverup, and the Dark Legacy of Robert Gallo](#), publicado en el año 2002. La polémica nunca se resolvió.

Zaragoza, a 10 de agosto 2020

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza