

Los virus y el sistema inmunológico

Los virus en general se consideran buenos antígenos, pues si se recuerda su composición química, la sustancia más abundante es la proteína, bien en forma de glicoproteína, de lipoproteína o en forma pura. Estas proteínas son las mayores constituyentes de la cápside viral, o bien son proteínas no estructurales que pueden tener función enzimática o protectora del genoma (Fig. 1).

Como proteínas estas sustancias tienen la capacidad de inducir respuestas de tipo humoral y celular, cada una de las cuales en forma independiente o mancomunadamente, pueden detener la infección viral.

Sin embargo, antes de hablar de la respuesta inmune, deberíamos mencionar que para las infecciones virales como para las infecciones bacterianas o micóticas, también funcionan una serie de mecanismos no específi-

cos que limitan la infección, los cuales tradicionalmente se han dividido en tres categorías: mecanismos de tipo físico, químico y biológico. En el primero se consideran las barreras anatómicas como la piel, las ciliias y la conformación especial del tracto respiratorio, el parpadeo y la acción de barrido de la micción, etc.

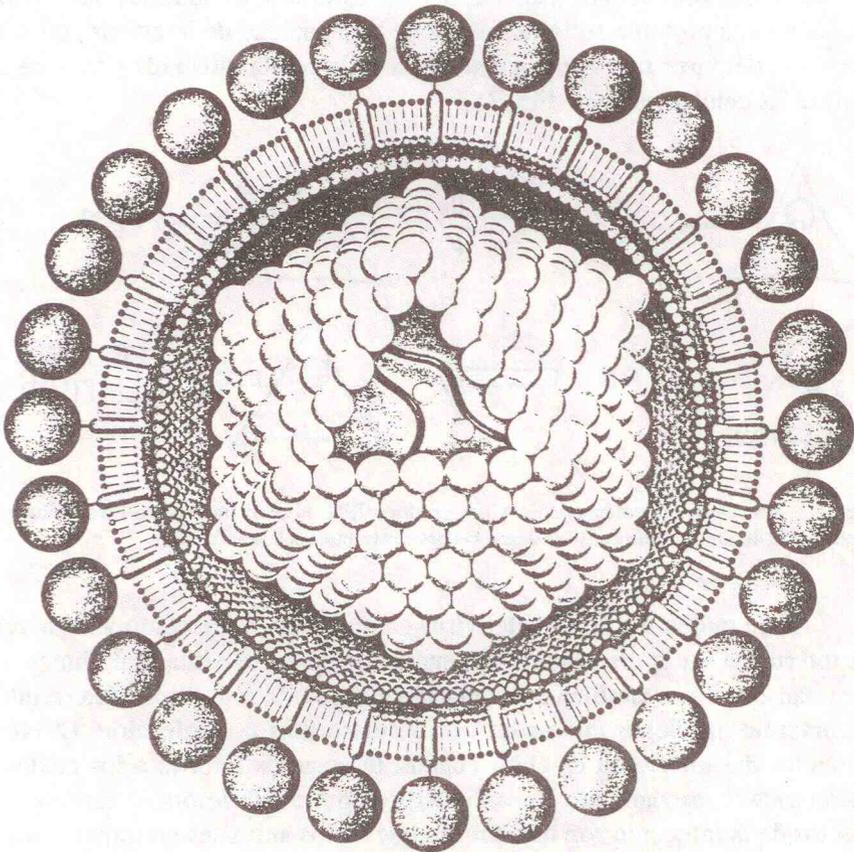


Fig. 1 Representación esquemática del virus de la Leucemia T del adulto (HTLV-I). Nótense las proteínas de la cápsida que conforman el hicosaedro, la transcriptasa reversa asociada al ácido nucleico y las proteínas asociadas a la envoltura. (Tomado de Gallo, Scientific American 1986).

Entre los mecanismos de tipo químico están el pH muy bajo del estómago y la vagina, y la actividad de enzimas como la lisozima. En cuanto a los mecanismos de tipo biológico, tenemos muy especialmente la interferen-

cia viral que consiste en la dificultad para infectar una célula con dos virus simultáneamente. Lo que ocurre en este caso, es que uno de los dos virus resulta inhibido por el otro. Por lo menos una forma de interferencia viral se explica por el interferón (IFN), una proteína descrita en 1957, que es producida por la célula infectada por un virus con el fin de servir de señal de alarma para las células vecinas. Ante este estímulo (o alarma) las células producen una proteína antiviral que tiene la capacidad de interferir con la replicación del virus una vez que éste salga de la célula infectada y trate de colonizar las células vecinas (Fig. 2).

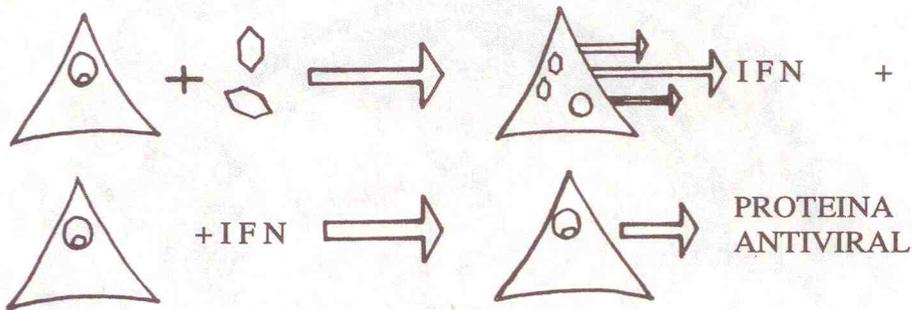


Fig. 2 La célula infectada por un virus produce IFN, el cual induce, en otras células, la producción de una proteína antiviral que las hace refractarias a la infección.

Si se miden los niveles del virus en un huésped infectado y los niveles de interferón en la circulación, se encuentra que a medida que aumenta la cantidad de virus, también aumenta la cantidad de interferón alcanzándose un máximo en dichas curvas en tres a cuatro días pos-infección. El efecto protector del interferón es claro cuando infectamos ratones a los cuales se les ha tratado previamente con anticuerpos contra interferón; en este caso los efectos de la infección son más graves que en los animales no tratados.

Hasta el momento se han descubierto tres tipos de IFN llamados alfa, beta y gamma, producidos por leucocitos, fibroblastos y linfocitos T respectivamente. Por otro lado, se han descubierto muchas otras acciones farmacológicas a esta sustancia, incluido un efecto antiproliferativo y antitumoral, razón por la cual la comercialización del interferón, producido por métodos de ingeniería genética, ha sido un objetivo muy codiciado por los laboratorios farmacéuticos en los últimos años. Infortunadamente se ha encontrado que además de los efectos benéficos del IFN, también hay efectos indesea-

bles, como náuseas, vómito, dolores musculares y hasta compromiso del sistema nervioso central. En este momento se trata de encontrar cuáles son los mejores esquemas terapéuticos para lograr el máximo de eficiencia y el mínimo de estos efectos colaterales (Tabla 1)

Tabla 1. Clasificación de los interferones

Clase	Tipo	Origen celular	Sensibilidad a pH2
ALFA	I	Leucocitos	Resistente
BETA	I	Fibroblastos	Resistente
GAMMA	II	Linfocitos T	Sensible

La actividad antiviral es una característica común a todos los interferones.

Debemos considerar entre los mecanismos inespecíficos de defensa de tipo biológico, a los macrófagos. Estas células tienen la capacidad de captar partículas virales en forma específica o inespecífica, sin permitir la replicación de algunos de ellos e inactivándolos; éste parece ser el caso del herpes simplex. Otros virus como el dengue, por ejemplo, sí son capaces de replicarse en macrófagos y en este caso, la acción fagocítica de esta célula puede facilitar la infección. Por esta razón, los macrófagos se consideran un arma de doble filo en el caso de la infección viral.

También debe considerarse como un mecanismo inespecífico a las células NK que tienen la capacidad de destruir directamente y en forma natural o espontánea a una célula modificada por una infección viral. Estas células desempeñan un papel muy importante en el caso de algunas infecciones y menos importantes en otras. El interferón gamma parece ser la principal sustancia involucrada en la regulación de la actividad de las células NK.

Los principales protagonistas de la inmunidad antiviral son los anticuerpos y los linfocitos T, respectivamente. Los anticuerpos, principalmente la IgM, la IgG y la IgA, pueden cumplir su papel protector neutralizando la infecciosidad de la partícula viral, bien sea por simple bloqueo de los receptores virales o por inhibición de ciertas funciones relacionadas con la replicación viral, pero los mecanismos no están completamente aclarados. Los anticuerpos también pueden opsonizar las partículas virales, lo cual puede ser provechoso en caso de que los macrófagos sean capaces de destruir los virus, pero puede ser nocivo si, como lo vimos anteriormente, los virus son capaces de replicarse dentro de estas células; tal es el caso del dengue, entre

otros (este mecanismo es el eje central en la patogénesis del dengue hemorrágico). Los anticuerpos también pueden ser efectivos contra los virus mediante la fijación de complemento. Este mecanismo es más eficiente en el caso de los virus con envoltura, pues los virus desnudos no tienen lípidos sobre los cuales se pueda ejercer la acción detergente del complemento; sin embargo la sola acumulación de anticuerpos y proteínas del complemento, o aun proteínas del complemento sin participación de anticuerpos (vía alterna) como ocurre con el virus de Epstein-Barr, podría bloquear la adherencia de la partícula viral a la célula susceptible.

Lo que hemos dicho sobre los anticuerpos contra la partícula viral, es también válido contra la célula infectada por un virus, pues la célula infectada expresa de alguna manera modificaciones en su membrana que la hacen reconocible por el sistema inmunológico, y entonces los anticuerpos pueden opsonizar dicha célula o lisarla con la ayuda del complemento. Otra forma adicional como los anticuerpos pueden ayudar a la defensa contra los virus es mediante la llamada citotoxicidad mediada por anticuerpos; ésta consiste en la reacción de una molécula de anticuerpo con una célula infectada y en la unión de una célula efectora a través del receptor Fc del anticuerpo (macrófagos, células NK, células K y granulocitos). En esta forma el anticuerpo sirve de puente para poner en contacto la célula infectada con la célula efectora (Fig. 3).

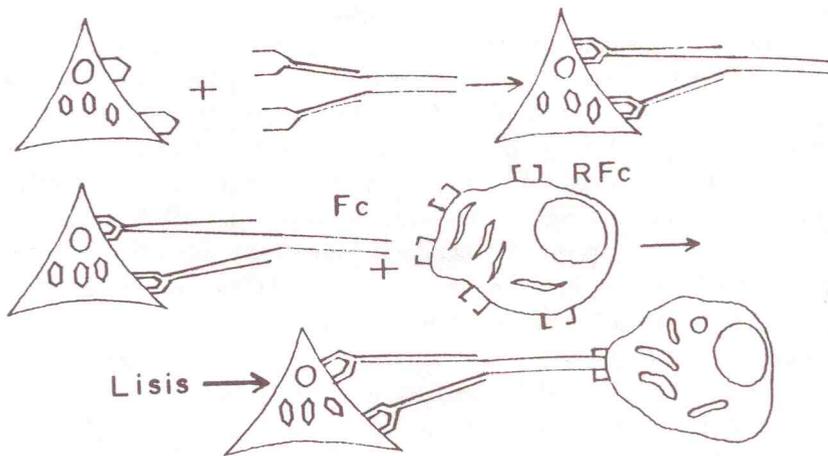


Fig. 3 Una célula infectada por un virus expresa antígenos virales en su membrana, los cuales son reconocidos por anticuerpos. A través de ellos (mediante el Fc) se unen células efectoras (con receptores para el Fc), que conducen a la lisis de la célula infectada.

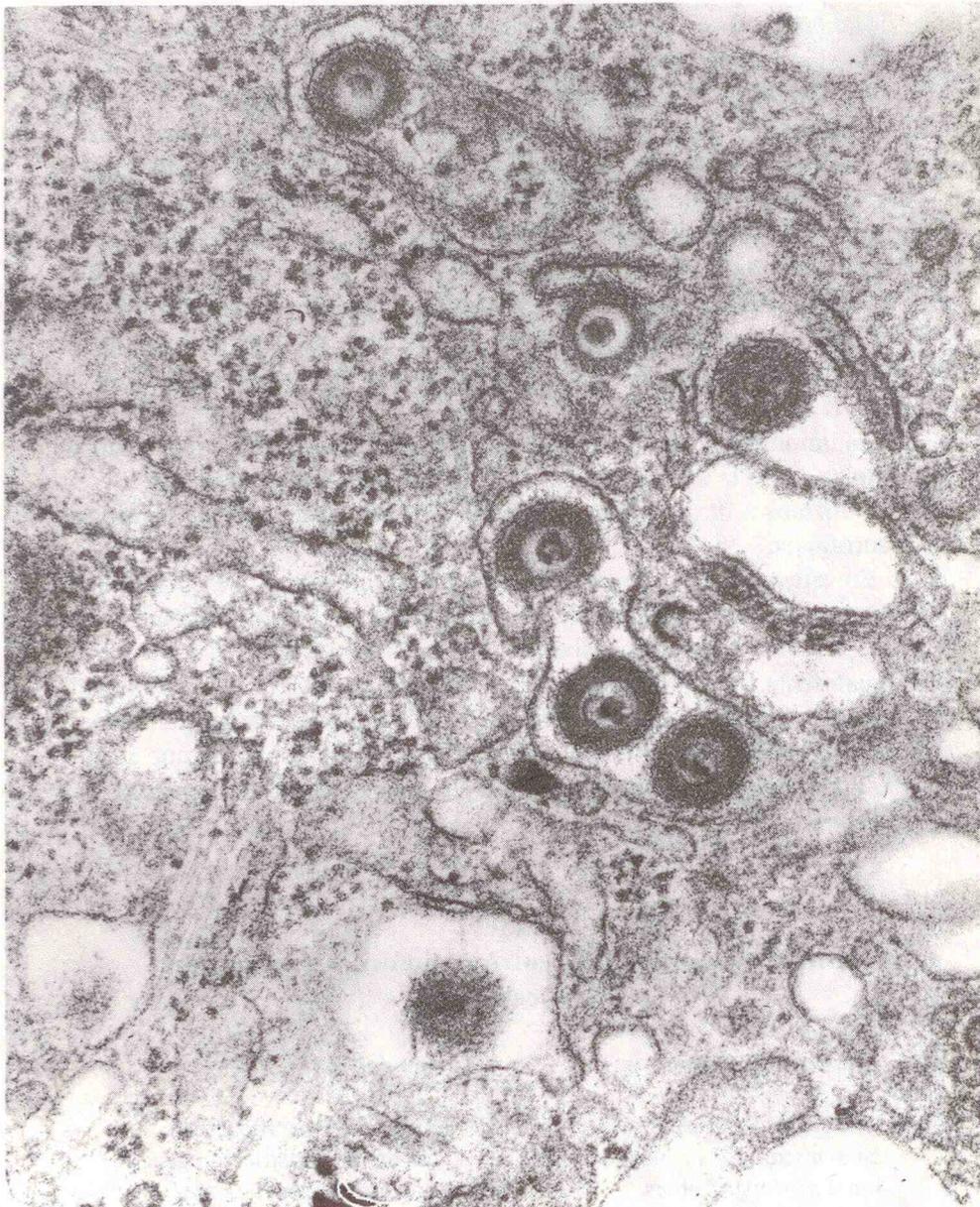


Fig. 4

Microfotografía electrónica del herpesvirus humano 6 en el núcleo de un linfocito. Atención de Mary Lane Martin, CDC, Atlanta, GA. 88.000 x.

Hablando ahora de la inmunidad celular, debemos recordar que los protagonistas principales en este caso son los linfocitos T y en el caso de los virus, los linfocitos T citotóxicos. Estas células a diferencia de las células NK requieren una memoria inmunológica, es decir son específicas y están restringidas genéticamente por antígenos de histocompatibilidad de clase I. Lo anterior significa que un linfocito T citotóxico dirigido contra el herpes simplex sólo actúa contra un fibroblasto infectado con este virus si el fibroblasto proviene de la misma persona de la cual proviene el linfocito (o bien de otra que comparta con la primera antígenos de histocompatibilidad de clase I). Hay pues dos grandes diferencias, la especificidad y la restricción genética, que distinguen la citotoxicidad mediada por los linfocitos T de las células NK (tabla 2).

La inmunidad celular también actúa contra la infección viral mediante linfoquinas como la interleukina dos y el interferón, que activan por diferentes mecanismos a otras células efectoras de la respuesta inmune, como son los macrófagos.

En este momento, después de ver el amplio espectro de posibilidades que tiene el huésped para defenderse, vale la pena preguntarnos cómo es que los huéspedes no han sido capaces de destruir a los virus de una vez por todas. Igualmente, podemos preguntar cómo es que los virus siendo tan patógenos no han exterminado a sus huéspedes. Y para terminar preguntemos si de pronto el sistema inmunológico no será un arma de doble filo que además de tratar de destruir el virus y frenar la infección, coadyuva en la patogénesis de la misma.

Tabla 2
Diferencias principales entre los linfocitos T citotóxicos y las células NK

Linfocitos T citotóxicos	Células NK
1. Actúan en forma específica	1. Actúan inespecíficamente
2. Están restringidos genéticamente	2. No exhiben restricción genética.
3. Son timo-dependientes	3. Son timo-independientes
4. No participan en reacciones de citotoxicidad mediada por anticuerpos	4. Poseen receptores para el fragmento Fc y participan en reacciones de citotoxicidad mediada por anticuerpos.

Las dos primeras preguntas son muy importantes, pues tocan aspectos fundamentales relacionados con la supervivencia y evolución de las especies. Tenemos que entender que los virus al igual que sus huéspedes, incluido el hombre, son especies biológicas cada una de las cuales tiene la misión de reproducirse y sobrevivir. Se ha dicho que los ácidos nucleicos son muy egoístas, precisamente por su afán de verse reproducidos a sí mismos. No hay excepción a esta regla, excepto quizá por una tendencia del hombre moderno el cual vive en un estrés de tal magnitud que hasta su deseo de reproducirse ha disminuido (un excelente tema para los sociólogos). En este orden de ideas, los virus son suficientemente inteligentes para “comprender” que si destruyen a todos sus huéspedes, también ponen en peligro su propia existencia (cosa que el hombre en múltiples circunstancias no ha podido entender); por lo tanto la tendencia en todos los casos de parasitismo es hacia una adaptación de la relación huésped-parásito donde el parásito se hace menos patógeno y el huésped más resistente. Por esta razón, los patrones clínicos de las enfermedades cambian con el tiempo, cosa que es difícil de observar en la patología humana, dada la larga vida media de las personas, pero fácilmente ilustrable en la medicina veterinaria donde las poblaciones de huéspedes y la composición genética de los mismos cambian con mayor celeridad.

El caso más interesante que ilustra esta situación es el de las mitocondrias y los cloroplastos los cuales se supone que fueron parásitos en un principio pero luego, huéspedes y parásitos se hicieron tan indispensables el uno para el otro que hoy son inseparables. En resumen, podemos decir que la tendencia de todos los parásitos es hacia la producción de menor daño. Tal vez el herpes simplex esté llegando a esa situación ideal; otros que estén más adelantados en este proceso serían difíciles de reconocer dado que la tecnología existente está orientada principalmente hacia la detección de los virus que producen daño.

Tal vez un mejor y más moderno ejemplo para ilustrar el caso, sea el herpesvirus humano 6, causante del exantema súbito y quizá el más universal de todos los herpesvirus del hombre pero asociado, hasta ahora, con el menor índice de patología. Este, lógicamente, fue el último de los herpes humanos en ser descubierto; otros que llegaren a descubrirse en el futuro serían mucho menos patógenos.

Los virus para resistir el ataque del sistema inmunológico han tenido que “idear” diferentes mecanismos, entre los cuales se cuentan:

a. La capacidad que tienen algunos virus de atacar directamente el sistema inmunológico, ejemplo de lo cual es el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), donde la célula huésped es precisamente el linfocito T ayudador y el virus produce una infección de tipo lítico en esta célula, paralizando todo el sistema; otro ejemplo en esta categoría lo constituye el virus de la enfermedad de Marek de las aves, donde la célula blanco es un linfocito T, pero en este caso no se produce lisis sino linfoproliferación (linfoma). Otros ejemplos son el virus de Epstein-Barr y los linfocitos B, el virus de la dehidrogenasa láctica de los ratones y los macrófagos, etc.

b. En segundo lugar tenemos virus que pueden producir un efecto inmunosupresor, sin afectar visiblemente las células del sistema inmune; es el caso del virus del sarampión, del virus de la influenza y el citomegalovirus en el hombre, el virus del moquillo del canino y el virus de la peste bovina en los animales.

c. Algunos virus, además, tienen una gran capacidad de mutar y de esta forma cambiar su composición fenóptica, de tal suerte que el virus puede recircular en la población de huéspedes ya que respuestas anteriores no lo van a afectar. Este es el caso de la influenza y de la anemia infecciosa equina. En el primer caso, el virus sufre pequeños cambios cada vez que se replica en un número grande de personas y estos pequeños cambios se van acumulando hasta que la composición fenóptica del virus es completamente diferente; así el virus puede volver a afectar a los individuos "inmunes". El caso de la anemia infecciosa equina es parecido, pero difiere en el sentido de que el virus sufre cambios no en la población sino en el individuo mismo; los equinos son afectados por primera vez y siguen siendo portadores del virus, algunas veces sanos, otras enfermos, durante toda su vida; los períodos sanos corresponden a momentos cuando el sistema inmunológico ha controlado la multiplicación del virus y los períodos de enfermedad corresponden a cambios antigénicos del virus para los cuales la respuesta inmune anterior ya no es adecuada y así sucesivamente.

d. Finalmente debemos considerar el caso de la latencia y de la integración como formas de evadir la respuesta inmune. En el primer caso, la latencia, el virus permanece oculto en algún sitio del organismo y su capacidad de replicación está de alguna manera restringida hasta cuando se presentan circunstancias favorables (algún tipo de inmunosupresión) para expresarse.

En el caso de la integración se trata de algo similar, pero cuando se habla de integración nos referimos solamente al genoma viral que se despoja

de su cápside y envoltura y se “mimetiza” entre el genoma del huésped. Algunos tipos de latencia ocurren con integración del virus; en otros el ácido nucleico puede persistir en forma episómica o sea como un ácido nucleico independiente del genoma celular; o bien el virus puede mantenerse en forma íntegra o sea con sus proteínas de la cápside y la envoltura. Realmente no se tiene mucha información sobre la biología de la latencia de los virus.

Antes de terminar este aparte, debemos recordar que el interferón siendo una sustancia antiproliferativa, también puede ejercer una acción inmunosupresora inhibiendo la multiplicación de los linfocitos B y T, necesaria para la producción de anticuerpos y de inmunidad celular.

En cuanto a la pregunta de por qué los virus no han acabado con los huéspedes, tenemos que apelar de nuevo a los cambios genéticos. En primer lugar recordemos que la población de huéspedes incluido el hombre es heterogénea genéticamente (si todos los humanos fuésemos altamente susceptibles al herpes simplex, ya la especie se hubiera extinguido!). Sabemos que, en gran parte, la información genética asociada a la capacidad inmunológica está codificada en el cromosoma seis del humano o en el cromosoma 17 del ratón; aquí reside el complejo mayor de histocompatibilidad y dentro de éste los genes de la respuesta inmune (en otros cromosomas también existe información relacionada con la resistencia a ciertas enfermedades). Sabemos también que éstos son los genes más polimórficos de que se tenga cuenta y grandes filósofos de la biología actual, como J. Klein, han asociado ese polimorfismo a la sobrevivencia de las especies.

El tema se hace mucho más profundo e interesante si pensamos que los individuos más susceptibles murieron mucho antes de que tuvieran la capacidad de reproducirse, por lo tanto, nosotros somos el producto de una selección en que los agentes infecciosos han jugado un papel preponderante. En este orden de ideas podríamos preguntarnos si el papel de esos agentes infecciosos ha sido necesariamente negativo. Yo no tengo una respuesta.

Por último, ¿contribuye el sistema inmunológico a la patogenicidad de las infecciones virales? La respuesta es positiva y algunos ejemplos lo pueden ilustrar claramente. El caso clásico de inmunopatología es el de la coriomeningitis linfocítica, una zoonosis que afecta principalmente al ratón, donde los efectos letales de la infección sólo se presentan cuando el ratón tiene un timo funcional. En ratones recién nacidos, o en ratones timectomizados al momento de nacer, la infección no conduce a la muerte sino a un estado de portador durante toda la vida del animal. Adicionalmente, si al ratón timectomizado se le inyectan linfocitos T de un ratón inmune contra el

virus, y luego se inocula el virus, el ratón muere en forma aguda, demostrándose de esta manera que es la inmunidad celular la responsable de la letalidad.

En general la respuesta inflamatoria causada por el daño celular en la infección viral, tiene que ver con la sintomatología de la enfermedad; pero en el caso de la rabia, por ejemplo, se cree que es precisamente la inflamación exagerada lo que conduce a la sintomatología y a la muerte del paciente.

En las infecciones crónicas, se pueden presentar problemas por complejos inmunes y esto se traduce en glomerulonefritis y en artritis. Igualmente se han involucrado los virus en la etiología de algunas enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso; los virus al atravesar la membrana de las células, bien para entrar, bien para liberarse, pueden causar daños a nivel de estas membranas que conduzcan a sensibilización del huésped contra sus propios antígenos. Igualmente debemos recordar que los virus envueltos llevan en su superficie más externa algunos componentes de origen celular; por lo cual se sospecha que estos antígenos podrían causar problemas de autoinmunidad. Hasta el presente la autoinmunidad y las infecciones virales son un tema más de especulación que de demostración de hechos contundentes, pero no debemos olvidarlo como tema de meditación y de investigación.

Para terminar mencionemos otra vez el IFN, para decir que los que antes se creía que eran efectos colaterales de preparaciones no puras de IFN, ya se consideran efectos directos del mismo y entre ellos se cuentan el malestar, las náuseas, la cefalea, etc., que son manifestaciones propias de la gran mayoría de infecciones virales; esto nos puede estar indicando que no son los virus los causantes directos de estos síntomas sino que la respuesta de IFN también contribuye a las manifestaciones clínicas de la infección.