

## RESPUESTA INMUNE A LAS INFECCIONES VIRALES

Maria T. Rugeles L.

**D**urante el contacto inicial con un virus, el sistema inmune del hospedero reconoce como extrañas las diferentes moléculas que componen el agente viral, en su mayoría proteínas y carbohidratos, las cuales pueden ser potentes inductores de la respuesta inmune. Esa respuesta tiene como función fundamental, eliminar el virus y prevenir la reinfección.

La respuesta inmune que se genera ante las infecciones virales puede ser tan rápida y efectiva que logra eliminar el agente infeccioso antes de que éste haya producido un daño sustancial en el hospedero; presentándose en este caso una infección subclínica o muy leve: éstas son las formas más comunes de las infecciones virales. En otras ocasiones, y dependiendo de múltiples factores, el sistema inmune es incapaz de controlar rápidamente la infección, con las consecuencias predecibles.

Los virus pueden producir daño y sintomatología clínica por medio de diferentes mecanismos patogénicos; unos propios del mismo virus y otros dependientes de la respuesta del hospedero. En el caso de los virus citopáticos, aquellos que lisan la célula huésped al completar su ciclo replicativo, se presenta un daño directo a los tejidos y órganos del hospedero; este daño explica parcialmente la sintomatología. En las infecciones por virus no citopáticos, la respuesta inmune es la responsable, en gran medida, del daño que se produce. De otro lado, e independiente de la naturaleza citopática de los virus, la respuesta inmune puede potenciar la infección y la enfermedad a través de algunos de sus componentes.

La respuesta inmune antiviral, al igual que la respuesta inmune a cualquier agente infeccioso, es de dos tipos: la respuesta inmune innata, natural o inespecífica y la respuesta inmune adquirida o específica. La respuesta inmune innata incluye barreras naturales, células asesinas naturales o NK, citoquinas, granulocitos, fagocitos mononucleares y complemento. En la respuesta inmune específica o adaptativa participan los linfocitos B y los linfocitos T. Sin em-

bargo, la respuesta inmune específica frecuentemente utiliza componentes de la inmunidad innata para ejercer el efecto antiviral. Así mismo, componentes de la inmunidad innata pueden modificar y regular la respuesta inmune específica, principalmente por medio de las citoquinas producidas durante las fases iniciales de la respuesta. (Ver figura 1).

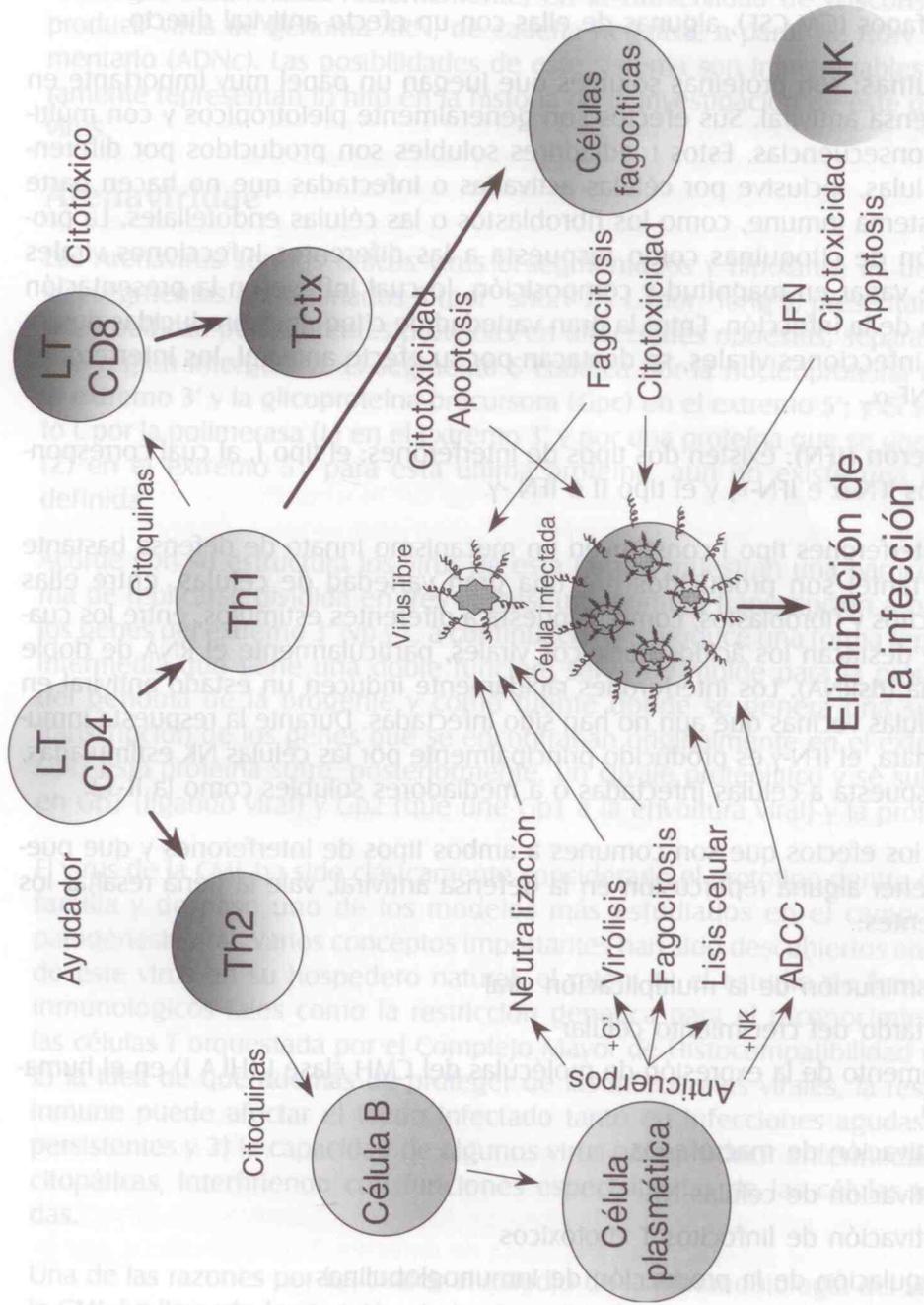
## Respuesta inmune innata

Esta es la primera línea de defensa contra las infecciones; se inicia de manera inmediata, no es específica de antígeno y lo que es más importante, no genera memoria inmunológica. Este tipo de respuesta es crítica en el control de la replicación viral y en la diseminación de la infección. Entre los elementos de este tipo de inmunidad que participan en la respuesta inmune antiviral se destacan:

**Barreras naturales:** pueden ser de tipo físico o químico. Entre las barreras físicas se destacan las anatómicas como la piel, las ciliadas y la conformación especial del tracto respiratorio. Entre los mecanismos de tipo químico están el pH ácido del estómago y la vagina y la actividad de enzimas como la lisozima.

**Células NK (asesinas naturales):** del 5% al 15% de los linfocitos circulantes corresponden a las células NK. Son linfocitos grandes, granulares, pertenecientes a un linaje celular que se caracteriza por la expresión en su membrana de moléculas como CD16 y CD56. No tienen un receptor de antígeno conocido y tampoco presentan restricción por el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), pero poseen la capacidad de destruir células tumorales o infectadas con virus, sin que se conozca hasta el momento, la naturaleza de esta selectividad. Estas células representan un mecanismo importante de defensa temprana, ya que su actividad se incrementa durante el primer y segundo día postinfección, particularmente como respuesta al interferón (IFN), tanto tipo I como II. Otras citoquinas que se producen durante el desarrollo de la respuesta inmune específica como la IL-2, también potencian su actividad.

El mecanismo principal por el cual las células NK destruyen las células infectadas con virus es la liberación de sus gránulos citoplasmáticos, los cuales contienen varias proteínas con capacidad citolítica. Una de estas proteínas es la perforina, que tiene la capacidad de producir poros en las células infectadas, las que finalmente mueren por un desequilibrio osmótico. Por medio de los anticuerpos, las células NK pueden lisar las células por un mecanismo adicional, como es la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). Finalmente, también se ha postulado que las células NK pueden eliminar células infectadas induciendo el mecanismo de apoptosis. Las deficiencias congénitas de células NK se caracterizan por una susceptibilidad aumentada a los herpesvirus.



**Figura 1.** Citoquinas producidas durante las fases iniciales de la respuesta.

Aparte de lisar las células infectadas con virus, las células NK producen una variedad de citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa ( $\text{TNF-}\alpha$ ), el interferón gamma ( $\text{IFN-}\gamma$ ) y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos ( $\text{GM-CSF}$ ), algunas de ellas con un efecto antiviral directo.

**Citoquinas:** son proteínas solubles que juegan un papel muy importante en la defensa antiviral. Sus efectos son generalmente pleiotrópicos y con múltiples consecuencias. Estos mediadores solubles son producidos por diferentes células, inclusive por células activadas o infectadas que no hacen parte del sistema inmune, como los fibroblastos o las células endoteliales. La producción de citoquinas como respuesta a las diferentes infecciones virales puede variar en magnitud y composición, lo cual influye en la presentación clínica de la infección. Entre la gran variedad de citoquinas producidas durante las infecciones virales, se destacan por su efecto antiviral, los interferones y el  $\text{TNF-}\alpha$ .

**Interferón (IFN):** existen dos tipos de interferones: el tipo I, al cual corresponden los  $\text{IFN-}\alpha$  e  $\text{IFN-}\beta$ , y el tipo II o  $\text{IFN-}\gamma$ .

Los interferones tipo I constituyen un mecanismo innato de defensa bastante importante; son producidos por una gran variedad de células, entre ellas leucocitos y fibroblastos, como respuesta a diferentes estímulos, entre los cuales se destacan los ácidos nucleicos virales, particularmente el RNA de doble cadena ( $\text{dsRNA}$ ). Los interferones rápidamente inducen un estado antiviral en las células vecinas que aún no han sido infectadas. Durante la respuesta inmune innata, el  $\text{IFN-}\gamma$  es producido principalmente por las células NK estimuladas, en respuesta a células infectadas o a mediadores solubles como la  $\text{IL-12}$ .

Entre los efectos que son comunes a ambos tipos de interferones y que pueden tener alguna repercusión en la defensa antiviral, vale la pena resaltar los siguientes:

- Disminución de la multiplicación viral
- Retardo del crecimiento celular
- Aumento de la expresión de moléculas del CMH clase I (HLA I) en el humano.
- Activación de macrófagos
- Activación de células NK
- Activación de linfocitos T citotóxicos
- Regulación de la producción de inmunoglobulinas

Entre los mecanismos antivirales de los interferones mejor caracterizados se encuentran la inducción de la enzima 2'5' oligoadenilato sintetasa y la proteí-

na quinasa R dependiente de dsRNA. En presencia de dsRNA, estas enzimas promueven la inhibición de la síntesis proteica celular, activando la RNasa L que degrada el RNA mensajero. De esta manera, la célula no puede sintetizar proteínas y se inhibe la replicación viral. Así mismo, se induce la síntesis de la proteína Mx que inhibe la RNA polimerasa viral, inhibiendo también el ciclo replicativo del virus.

Como efectos adicionales exclusivos del IFN- $\gamma$  se destacan el aumento de la expresión de moléculas del CMH clase II (HLA II) y el aumento en la expresión de los receptores Fc, lo cual a su vez conduce a que se desarrolle un mejor reconocimiento de los virus por parte del sistema inmune.

**Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ):** esta citoquina se produce durante ciertas infecciones virales. Su mecanismo antiviral es similar al exhibido por los interferones, aunque su efecto es mucho más débil. Pero tiene efecto sinérgico, particularmente con los IFN  $\alpha/\beta$ , para activar la vía del óxido nítrico sintasa inducible. Además incrementa la producción de la IL-12 y del IFN- $\gamma$ .

**Complemento:** el sistema del complemento consiste en una serie de proteínas séricas, las cuales son activadas de manera secuencial para ayudar a la eliminación de los agentes infecciosos. Existen tres vías de activación del complemento: la vía clásica, la cual es dependiente de la presencia de complejos inmunes, la vía alterna o de la properdina, y la dependiente de receptores de manosa. Las dos primeras son las más estudiadas y se ha demostrado que ambas son importantes para el control de las infecciones virales. La activación del complemento puede llevar a la destrucción de viriones y de las células infectadas por el virus; además, mejora la respuesta inflamatoria fundamental para el control de cualquier agente infeccioso.

La destrucción de viriones se favorece por medio de la opsonización o cubrimiento de los viriones con factores del complemento como el C3b y el C3bi. Los viriones opsonizados son fagocitados más fácilmente y eliminados de la circulación, especialmente por parte de los fagocitos mononucleares (macrófagos). Por otra parte, al activarse el complemento, se generan anafilotoxinas (C3a y C5a), responsables de la acumulación de leucocitos y de la amplificación de la inflamación que ocurre durante la respuesta inmune.

La vía alterna del complemento actúa principalmente durante las infecciones ocasionadas por virus envueltos, los cuales maduran y salen de la célula a través de la membrana plasmática sin destruirla. Como esta vía no requiere la presencia de anticuerpos, el complemento puede ser activado inmediatamente después de la invasión viral. Sin embargo, las deficiencias congénitas en el sistema del complemento no se asocian con un aumento en la frecuencia o severidad de las infecciones virales, lo que no permite concluir que este mecanismo sea fundamental para la respuesta antiviral.

## Respuesta inmune adquirida

La inmunidad propiamente dicha juega un papel muy importante en el control de las infecciones primarias y secundarias. Su característica más importante es que es específica de antígeno y genera memoria inmunológica. La inmunidad específica puede ser de tipo humoral o celular.

**Inmunidad humoral:** la célula responsable de la respuesta inmune humoral es el linfocito B. Esta célula se caracteriza por la presencia, en su membrana plasmática, del receptor específico de antígeno o inmunoglobulina de superficie, acompañado por receptores para la fracción C3 del complemento y para la porción Fc de las inmunoglobulinas (Igs). Estas células reconocen los antígenos en su forma nativa (sin ser procesados), por lo cual interactúan en forma directa con los viriones, con las proteínas virales o con las células infectadas. Los determinantes antigénicos que son reconocidos por las células B se conocen como epítopes conformacionales. Una vez las células B reconocen el antígeno y reciben la señal apropiada de las células T, se inicia la división celular y la diferenciación hacia células plasmáticas para comenzar la producción de los anticuerpos.

Los anticuerpos pueden ejercer su efecto antiviral por medio de diferentes mecanismos:

- **Neutralización:** en general los anticuerpos neutralizantes están dirigidos contra ciertos epítopes que se encuentran en la superficie de los viriones y que están involucrados en la interacción con la célula blanco.
- **Oponización:** al actuar como opsoninas favorecen la fagocitosis y la destrucción de los viriones por parte de los fagocitos mononucleares.
- **Virólisis:** al unirse directamente a los viriones pueden activar el complemento por la vía clásica, induciendo la destrucción de las partículas virales.
- **Lisis celular mediada por complemento:** cuando los anticuerpos se unen a los antígenos virales expresados en las células infectadas, pueden activar la vía clásica del complemento y de esta manera inducir la lisis celular.
- **Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC):** las células infectadas cubiertas por anticuerpos son blanco de la citotoxicidad celular mediada por células que expresan receptores para la porción Fc de las Igs, como son los macrófagos y las células NK.

Adicionalmente, existe evidencia experimental que demuestra que la unión de los anticuerpos a glicoproteínas virales, en la superficie de las células infectadas, regula negativamente la expresión de genes virales en el interior de estas células. Sin embargo, no se conoce el mecanismo por medio del cual los anticuerpos ejercen esta acción.

**Inmunidad celular:** la respuesta inmune celular es mediada por los linfocitos T; estas células sólo reconocen el antígeno cuando éste se encuentra asociado con las moléculas del CMH, lo que implica que no tienen capacidad de reconocer partículas virales en circulación. Los linfocitos T son de dos tipos: los linfocitos T ayudadores que poseen la molécula CD4+ y los linfocitos T citotóxicos que presentan el marcador CD8+. Los linfocitos T CD4+ reconocen los antígenos en el contexto del CMH clase II (HLA II en el humano), mientras que los linfocitos citotóxicos CD8+ reconocen los antígenos cuando son presentados por las moléculas del CMH clase I.

Al igual que en toda respuesta inmune, las células T CD4+, juegan un papel central en la inmunidad antiviral. Pueden actuar como células efectoras directas, produciendo citoquinas como IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ , con efectos antivirales. Son necesarias para que los linfocitos T citotóxicos y los linfocitos B puedan cumplir una función efectora eficiente. Se han descrito al menos dos tipos de células CD4+, las células Th1 mediadoras de la respuesta de hipersensibilidad retardada, las cuales secretan citoquinas tales como IL-2, IFN- $\gamma$  y TNF- $\beta$  y las células Th2 que secretan, entre otras, IL-4, IL-5 e IL-10, que favorecen la respuesta de tipo humoral. En algunos sistemas se han descrito células CD4+ citotóxicas que pueden jugar un papel importante en la defensa antiviral *in vivo*.

De otro lado, las células T citotóxicas (CTL), que son predominantemente CD8+, se constituyen en la principal línea de defensa contra las infecciones virales. La citotoxicidad ejercida por estos linfocitos comprende básicamente cinco pasos principales:

- Presentación del antígeno por la célula infectada por medio del CMH clase I y formación del complejo CTL-célula blanco.
- Activación de las células citotóxicas.
- Liberación de perforinas desde los gránulos citoplasmáticos o activación de la vía apoptótica, lo cual puede ocurrir por la vía Fas-Fas ligando o por proteínas como la granzima que ingresa al citoplasma de la célula blanco a través de los poros generados por las perforinas.
- Separación del linfocito efector.
- Muerte de la célula blanco por desequilibrio osmótico o por apoptosis.

A diferencia de las células NK que mueren durante el proceso de lisis de la célula infectada, las células citotóxicas tienen la capacidad de separarse de la célula blanco inmediatamente después de que liberan los gránulos citoplasmáticos, evitando su propia muerte.

Finalmente, las células citotóxicas también pueden controlar las infecciones virales, gracias a la producción de citoquinas antivirales como IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ .

## Cinética de la respuesta antiviral

Los principales elementos de la respuesta inmune antiviral actúan a diferentes tiempos. Es así como los interferones  $\alpha$  y  $\gamma$  y las células asesinas naturales inician su acción casi simultáneamente con la infección viral y tienen su acción máxima entre 3 y 4 días. Al cuarto día empiezan a aparecer los linfocitos T citotóxicos y a los 8 ó 9 días post-infección, se inicia la producción de anticuerpos específicos: inicialmente se producen anticuerpos de tipo IgM y unos pocos días más tarde (3 a 4 días) empieza la producción de IgG e IgA. Esta respuesta tiene lugar básicamente en tres compartimentos: en las mucosas, donde actúan principalmente el IFN y la IgA; en el compartimento sanguíneo, donde los principales elementos son el complemento y los anticuerpos IgG e IgM; y, en las vísceras donde, además de los anteriores elementos, juega un papel muy importante la inmunidad específica mediada por células.

## Inmunidad a la reinfección

Mientras que muchos fenómenos participan durante la respuesta inmune inicial a una infección viral, el mecanismo inmunológico de respuesta ante las reinfecciones es mucho más simple. Las infecciones virales agudas inducen memoria tanto de células B como de células T. Los anticuerpos se siguen sintetizando por muchos años después de la infección viral primaria. Al ocurrir la reinfección, la respuesta humoral es mucho más rápida y más intensa que la ocurrida durante la infección primaria, sólo se requiere de 3 a 4 días para que se aumenten los anticuerpos, principalmente del isotipo IgG; por lo tanto, el grado de inmunidad adquirida generalmente se correlaciona con el título de anticuerpos presente en circulación. Por el contrario, la fase efectora de los linfocitos T tiene una duración de pocas semanas después de la primera infección; los linfocitos T de memoria se generan rápidamente durante esta infección viral primaria y persisten por un tiempo variable, dependiendo del tipo de virus.

## Evasión de la respuesta inmune

Por la presión de la selección inmunológica, los virus han desarrollado una serie de estrategias que les permiten evadir diferentes aspectos de la respuesta inmune y persistir en la población de hospederos y algunas veces en un individuo. Entre las diferentes estrategias utilizadas se destacan las siguientes:

- **Variación antigénica:** esto ocurre en particular en los virus RNA como consecuencia de una alta tasa de mutaciones durante la replicación, debido principalmente a la falta de mecanismos correctores de la RNA polimerasa o de la transcriptasa reversa viral. Esta variación da origen a variantes antigénicas o cuasiespecies y se convierten en un mecanismo para evadir la

neutralización por parte de los anticuerpos producidos durante infecciones previas.

- **Inmunosupresión:** los virus pueden infectar células del sistema inmune durante alguna fase de su replicación. Los linfocitos, los monocitos/macrófagos o los polimorfonucleares pueden ser las células blanco de la infección viral, como en el caso de las infecciones por algunos herpesvirus, retrovirus, morbilivirus y flavivirus. De esta manera, estos virus pueden hacer daño al sistema inmune en forma diferente. Sin embargo, el daño también puede ser indirecto; esto es, sin una aparente relación entre el virus y los ciclos del sistema de defensa. Las alteraciones inmunológicas inducidas por estos agentes pueden incluir supresión de la respuesta tipo hipersensibilidad retardada a antígenos de memoria *in vivo* y alteración de la respuesta a mitógenos *in vitro*. Estas alteraciones pueden permanecer por largos períodos en infecciones virales persistentes.
- **Regulación de la expresión del CMH:** algunas proteínas de ciertos virus, como la Gp19 de los adenovirus, se unen a moléculas del CMH clase I, previenen su expresión en la membrana plasmática e interfieren con la presentación antigénica y el reconocimiento de las células infectadas por parte de los linfocitos T citotóxicos.
- **Resistencia a citoquinas:** proteínas virales, como la E3 de los adenovirus, confieren resistencia al efecto del TNF a las células infectadas.
- **Expresión restringida de genes virales:** este mecanismo es particularmente utilizado por los virus que establecen infecciones latentes como los herpesvirus; durante la latencia no hay producción de partículas virales. El genoma del virus persiste sin expresarse o con una expresión limitada. Los virus en fase de latencia no son susceptibles a la acción de la respuesta inmune.
- **Infección de sitios inmunológicamente "privilegiados" o en otros términos con menor actividad inmunológica:** la barrera hematoencefálica limita el tráfico de células a través del sistema nervioso central y la ausencia o expresión baja de moléculas del CMH, por parte de las neuronas, dificulta la presentación antigénica y el reconocimiento de las células infectadas por parte de los linfocitos T.

## Inmunopatogénesis

El daño tisular es inevitable durante la respuesta inmune y normalmente se asocia con el control de la infección viral. Sin embargo, en algunas situaciones el daño es considerable y la sintomatología es más por un efecto de los componentes de la respuesta inmune, que por un efecto o daño directo del virus. Por ejemplo, durante las infecciones crónicas por retrovirus y otros virus como

los de hepatitis C, la producción continua de anticuerpos favorece la formación de complejos inmunes, los cuales se depositan en el glomérulo y arteriolas, causando una inflamación considerable. En el caso de la infección por otros virus, como el de la hepatitis B, el mayor daño de los hepatocitos es responsabilidad de la actividad de las células citotóxicas lo cual está también asociado a la generación del carcinoma.

Así mismo, en algunas ocasiones, ciertos componentes de la respuesta inmune promueven la infección viral. Por ejemplo, si el virus tiene como célula blanco para su replicación, aquellas células que poseen receptores Fc (como los macrófagos), la formación de complejos inmunes virus-anticuerpos, facilita la infección de la célula al favorecer su ingreso por medio de la endocitosis mediada por receptor. Esta potenciación inmunológica es bastante conocida y frecuente en la infección por el virus dengue, en la cual la presencia, en el hospedero, de anticuerpos inducidos por infecciones previas, con otro serotipo, predispone al individuo a sufrir el dengue hemorrágico y el síndrome de choque por dengue.

De otro lado, existe una larga lista de proteínas virales que comparten secuencias con proteínas humanas y animales. Este fenómeno de mimetismo molecular explica, en parte, que respuestas inmunes inicialmente generadas contra el virus, eventualmente se tornan contra las proteínas propias del hospedero, generando procesos autoinmunes.

## Bibliografía

- Fenner, F, et al. The immune reponse to viral infection. *In*: Veterinary Virology. Academic Press. Orlando. 161-181. 1987.
- Braciale TJ. Viruses and the immune system. *Semin Virol.* 4: 81-84. 1993.
- Zinkernagel RM. Immunity to viruses. *In*: Fundamental Immunology, Paul WE. 3rd ed. Raven press, New York. 1211-1250. 1995.