

*Club de Revistas***El HVB-1 infecta linfocitos CD4+ activados**

Linda Eskra y Gary A. Splitter del departamento de Salud Animal y Ciencias Biomédicas
 Universidad de Wisconsin. Madison. Journal of General Virology; 1997; 78: 2159-2166

El HVB-1 es un patógeno del ganado asociado a una variedad de enfermedades entre las cuales se encuentran la Rinotraqueitis Infecciosa Bovina (VPI y BPI). Es común que en la presentación de la forma respiratoria, ocurran infecciones bacterianas secundarias que pueden llevar a bronconeumonía e incluso a la muerte. Sin embargo, los mecanismos de interacción entre este virus y el sistema inmune de los bovinos no son claros.

Se sabe que para el control de las infecciones virales se producen en el huésped una gran variedad de respuestas de tipo humoral y celular (además de las citocinas) de una manera orquestada.

La manera en que los herpes se dispersan intracelularmente y son capaces de persistir en presencia de anticuerpos específicos dirigidos hacia ellos, demuestran que para controlar el virus la inmunidad mediada por células es más importante que la respuesta humoral. Además, se ha observado que los herpesvirus tienen la capacidad de disminuir la inmunidad mediada por células. Específicamente, el HVB-1 disminuye la producción de IL-2, la respuesta a mitógenos y la respuesta citotóxica en el animal infectado. De esta manera, el microambiente del tracto respiratorio cambia a favor de los agentes oportunistas y se producen las complicaciones de la enfermedad.

Se han propuesto varias teorías para explicar la inmunosupresión inducida por los herpes:

1. Las células T pueden estar ejerciendo un nivel de ayuda inadecuado. La supresión de la respuesta inmune en células mononucleares de sangre periférica inducida por el HVB-1, puede deberse a la eliminación selectiva de ciertas poblaciones de linfocitos, por cambios en el tráfico de los mismos o por alteración en la expresión de moléculas esenciales en la respuesta inmune como la molécula CD4.

Se conoce el tropismo que presentan algunos virus por los linfocitos, así el VIH destruye linfocitos CD4+, los virus de la Estomatitis Vesicular y el Herpes simple lisan células T activadas, el herpesvirus 6 infecta y lisa las células T CD4+ y un pequeño porcentaje de linfocitos CD8+.

Después de la interacción linfocito T a través de su TCR y del CD4 con las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MCH) clase II y el péptido en la célula presentadora, se induce la activación del linfocito T CD4+, que lleva a la producción de citoquinas, las cuales son requeridas por las células T CD8+ por las células asesinas naturales, macrófagos, células B y células T activadas. Por lo tanto, la eliminación selectiva de Linfocitos CD4+ o la ausencia de moléculas CD4, afectan directamente la respuesta específica humoral, celular y la respuesta innata contra el HVB-1.

Estudios previos indican que tanto los monocitos como los linfocitos T activados se infectan con el HVB-1, en estas células la infección con el virus resulta en muerte celular. También se ha observado muerte celular y disminución en la respuesta proliferativa de linfoblastos pero no se ha logrado aislar el virus ni detectar proteínas virales en geles de poliacrilamida en células estimuladas y marcadas metabólicamente.

2. Algunos trabajos recientes han demostrado proteínas de los herpes que interfieren con la presentación antigénica mediada por moléculas clase I. Sin embargo, el mecanismo aún se desconoce, pero se sugiere que en las células infectadas la asociación de péptidos con moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MCH) clase I está afectada, por lo que la activación de las células T CD8+, estaría disminuida.

En este trabajo los autores demuestran la presencia de glicoproteínas del HVB-1 en linfocitos CD4+ infectados *in vitro* y que hubo iniciación de la traducción de genes tempranos inmediatos (IER2.9/ER2.6) y tempranos (gD) en linfocitos activados y no activados. Sin embargo, las células CD4+ en presencia del HBV-1 *in vitro* pierden la expresión de las moléculas CD4 y esto conduce a muerte celular por apoptosis. Se detectó también presencia de glicoproteínas virales en la superficie de estas células lo que es indicativo de reexpresión de genes virales tardíos.

No todas las células T CD4+ son infectadas, es posible que subpoblaciones de células T ayudadoras sean seleccionadas y persistan, de esta manera no se altera la función de toda la población de linfocitos T CD4+.

La eliminación de poblaciones celulares específicas o la pérdida de moléculas de la superficie celular necesarias para el

reconocimiento antigénico durante la infección tienen implicaciones biológicas importantes. Durante la infección del tracto respiratorio con el HVB-1 hay activación de linfocitos de sangre periférica, de nódulos linfáticos e infiltración de linfocitos dentro de la submucosa. Debe determinarse la interacción del HVB-1 y los linfocitos activados *in vitro*. Los datos de este trabajo indican que HVB-1 infecta selectivamente células CD4+, disminuyendo rápidamente la expresión de moléculas CD4 y lisando la célula.

Estos hallazgos indican que la supresión inmune durante la infección con HVB-1 puede ser el resultado de la eliminación selectiva de linfocitos CD4+, lo cual daría al virus una ventaja en los estados iniciales de la infección y brindan algunas bases sobre las preferencias iniciales del virus en el huésped, comprometiendo la función de los linfocitos T ayudadores.

Colaboración de Juan Carlos Zapata J. *Bact.*