

INFECCION E INMUNIDAD: VIRUS Y CANCER

Jorge E. Ossa L., M.V., M.S., Ph.D.*

VIRUS

Por su naturaleza intracelular, los virus, con mayor razón que las bacterias no se pueden dar el lujo de exterminar a sus huéspedes ni de dejarse expulsar de la totalidad de ellos. En la relación de los virus con los huéspedes es aún más clara la necesidad de que los virus evolucionen para adaptarse a un medio ambiente relativamente hostil como es el de un huésped con un sistema inmune normal. En este proceso de evolución de los virus, también los huéspedes son seleccionados de tal suerte que finalmente sobreviven los menos susceptibles a sufrir la enfermedad.

Una enfermedad viral nueva en una población, como sería la Peste Porcina Africana en Colombia, tendría la tendencia a ser aguda y altamente letal, pero la letalidad tendría la tendencia a disminuir gradualmente, a medida que los cerdos más susceptibles mueren y los sobrevivientes reemplazan a la población anterior.

Enfermedades del tipo de la Panleucopenia felina y del Moquillo canino, donde generalmente se sufre una infección aguda, ocurre que el animal afectado

finalmente muere o se recupera completamente sin dejar un estado portador. En este tipo de infecciones, las vacunas son generalmente muy efectivas. Cuando se trata, sin embargo, de una infección donde el grado de adaptación de la relación huésped-parásito es mayor, si bien la enfermedad puede ser aguda, la mortalidad generalmente no es muy alta; este es el caso de la Influenza y de la Fiebre Aftosa. En estos casos el virus no es eliminado completamente de la población y los huéspedes convalecientes son susceptibles a nuevas variedades antigénicas del virus. En este caso las vacunas apenas son medianamente eficientes

Finalmente, un tipo de relación más perfecta, que implica una convivencia más antigua entre el huésped y el parásito, como es el caso del Herpes Simplex en humanos, de la Anemia Infecciosa Equina en los Equinos, se establece un verdadero estado de latencia o persistencia después de la infección primaria; para estos casos no se ha podido desarrollar vacunas.

Los virus están constituidos por un genoma (ácido nucleico), proteínas no estructurales como enzimas, proteínas de cáspide y lipoproteínas que conforman la envoltura viral. Las proteínas de los virus (muchas de ellas glicoproteínas) son generalmente buenos antígenos, pero se considera que los anticuerpos

* Profesor Asociado. Facultad de Medicina, U. de A. Profesor Asociado, Cátedra. Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia. Universidad Nacional de Colombia

producidos contra los antígenos internos del virus no tienen una importancia crucial en la defensa del huésped.

También aquí es necesario hacer algunas consideraciones generales sobre la patogenicidad de los virus. Los virus penetran en las células mediante receptores específicos y alteran las propiedades de la célula huésped en diferentes grados: el daño puede ser mínimo de tal suerte que no hay interferencia con la vida y normal funcionamiento de la célula; o bien los cambios pueden ser mayores y conducir a la lisis o a la transformación neoplásica de la célula.

En cuanto a los mecanismos de defensa contra la infección viral, además de los mecanismos no específicos ya mencionados cuando hablamos de las bacterias, debemos mencionar la interferencia viral que consiste en la propiedad que tienen algunos virus de interferir con la replicación de otros cuando una célula sufre una doble infección (los mecanismos moleculares responsables de este tipo de interferencia no está claramente establecidos). Otro mecanismo no específico, que algunos investigadores consideran como el principal mecanismo de defensa contra la enfermedad viral es el interferón. Esta es una proteína de unos 20.000 a 34.000 daltones según la especie estudiada, y que es producida por una célula infectada por un virus. Esta proteína tiene la capacidad de estimular las células vecinas al sitio de la infección para que produzcan una **proteína antiviral** que las hace resistentes al virus. Ultimamente se ha establecido que existen por lo menos tres clases de interferones: Alfa, Beta y Gama, según sean producidos por leucocitos (principalmente macrófagos), por fibroblastos o por linfocitos T respectivamente.

Además de los virus que siguen siendo considerados los mejores inductores de interferón, también pueden inducir la producción de esta proteína, las endotoxinas bacterianas, ácido nucleicos sintéticos y en general todo antígeno que sea capaz de estimular los linfocitos T (linfocinas).

Recientemente se ha establecido, además, que el interferon no tiene solamente una actividad antiviral, sino que también cumple un papel en la regulación de la respuesta inmunológica y en la estimulación de las células citotóxicas naturales (o células asesinas naturales).

Entre los mecanismos específicos tenemos que considerar a los anticuerpos en primer lugar, especialmente aquellos dirigidos contra los determinantes antigénicos más superficiales (encolтура o cáspide); estos anticuerpos pueden impedir la penetración de los virus a la célula, neutralizando los receptores específicos del virus a través de los cuales se lleva a cabo la adhesión y penetración. La unión de anticuerpos y virus no destruye la actividad de los virus; esta unión virus-anticuerpo es reversible y los virus liberados son perfectamente viables e infecciosos. Además de la neutralización, los anticuerpos actúan contra el virus opsonizándolo y/o estimulando la actividad del complemento, o aglutinando las partículas virales.

Los anticuerpos tienen además otra función que cumplir en las infecciones virales, pues en algunos casos las células infectadas expresan en su superficie antígenos virales y en este caso los anticuerpos actúan contra la célula infectada destruyéndola mediante la fijación del complemento o con la colaboración de otras células, macrófagos,

linfocitos y eosinófilos que se unen al complejo antígeno -anticuerpo a través de los receptores Fc.

Entre las Inmunoglobulinas que participan más activamente en la actividad contra los virus están la IgG y la IgM, en la circulación, y la IgA en las mucosas. Es posible que la IgE también participe en forma importante, puesto que en pacientes humanos con deficiencias de esta clase de anticuerpo parece haber más susceptibilidad a infecciones virales de tipo respiratorio.

La inmunidad celular se ha considerado clásicamente, como el mecanismo inmunológico más importante contra los virus, especialmente desde cuando se reconoció la agamaglobulinemia de Ruton que consiste en la incapacidad de producción de anticuerpos en algunos pacientes humanos de sexo masculino. Estos pacientes no parecían ser más susceptibles a las infecciones virales; por lo tanto se concluyó que la inmunidad celular era la más importante en estos casos. Por el contrario en casos de inmunodeficiencias de tipo celular, los pacientes son exquisitamente susceptibles a los virus, hasta el punto de que infecciones tan inocuas para personas normales como la vacuna contra la viruela, podría desencadenar una forma generalizada de vaccinia y producir la muerte.

En general se considera que los anticuerpos son importantes para eliminar el virus, pero la inmunidad celular es importante en la eliminación de las células infectadas; y en éste último caso, los linfocitos T citotóxicos son los principales protagonistas.

Otro mecanismo de gran importancia en la defensa contra las infecciones

virales son las células citotóxicas naturales (o células asesinas naturales) que ya hemos mencionado anteriormente y las cuales tienen la propiedad de destruir las células infectadas en una forma espontánea, es decir, sin necesidad de un contacto previo. La sustancia activadora de estas células parece ser el interferón y posteriormente nos referiremos a este tema cuando consideremos la inmunidad contra los tumores.

Como en el caso de las infecciones bacterianas, no todo es color de rosa en la defensa contra las infecciones virales. Los virus han tenido que "idearse" mecanismos que les aseguren su sobrevivencia, y también tenemos casos en que la respuesta inmune contra la infección viral contribuye significativamente a la exacerbación de la patología de la enfermedad.

En primer lugar, tenemos virus que para evadir la respuesta inmune han hecho de las células de este sistema su objetivo principal: es el caso de la enfermedad de Marek o la enfermedad de Gumboro. Otras infecciones virales pueden inducir inmunosupresión, sin necesidad de atacar directamente a las células linfoides; este es el caso del moquillo canino y la influenza. En otros casos los anticuerpos pueden ser utilizados para una mejor penetración del virus en células que poseen receptores Fc; tal parece ser el caso del Dengue y otros Togavirus donde los anticuerpos pueden facilitar la infección.

La acción del interferón sobre las células tumorales ha sido reconocida desde varios años, y por esta razón el interferón ha sido ensayado como tratamiento en casos de neoplasia; sin embargo, así como el interferón disminuye la tasa de división de las células tumora-

les, también puede disminuir la rata de división de las células linfoides (linfoproliferación), interfiriendo de esta manera con la respuesta inmunológica.

La variación antigénica que ya hemos mencionado para las bacterias, también es un mecanismo eficiente para la evasión de la respuesta inmune por parte de los virus; ejemplo de ello son la Fiebre Aftosa y la Influenza que pueden acumular cambios antigénicos de generación en generación y así, eventualmente, reinfectar un huésped "inmune". Sin embargo, un caso más interesante de este fenómeno lo presenta la Anemia Infecciosa Equina, que basa su capacidad de permanecer en un mismo huésped durante toda la vida (del huésped), mediante cambios antigénicos periódicos.

En el peor de los casos, algunos virus pueden optar por integrarse a la célula huésped, lo que equivale a decir que se deshacen de sus antígenos para quedar convertidos en ácido nucleico, el cual pueden insertar en el genoma de la célula huésped y allí esperar pacientemente, un momento oportuno.

CANCER

Inicialmente no se concedía mayor importancia al sistema inmunológico en el problema del cáncer, debido principalmente a que las ideas iniciales de la inmunología habían nacido alrededor de los agentes infecciosos, y porque aparentemente, el sistema inmune permitía el crecimiento del tumor hasta terminar con la vida del huésped. Pero a medida que se fue comprendiendo mejor la función del sistema inmune y especialmente con el desarrollo de los trasplantes de órganos y la terapia inmunosupresora necesaria para asegurar el éxito de los

mismos, se demostró que los pacientes inmunosuprimidos tenían una mayor incidencia de neoplasias que los pacientes normales y entonces se sugirió que el sistema inmune desempeñaba una función de vigilancia contra el desarrollo de las neoplasias.

En el área de la Medicina Veterinaria la evidencia fué aún más contundente, cuando mediante el Herpesvirus del pavo se pudo inducir inmunidad contra los linfomas producidos por la Enfermedad de Marek. Posteriormente se han encontrado una serie de mecanismos inmunológicos que actúan contra los tumores y en la actualidad nadie duda de que el sistema inmunológico tiene que ver, y en efecto es muy eficiente contra las neoplasias.

El tumor en forma natural, tiene su origen en la mutación de una célula del huésped. El estímulo responsable de esta mutación puede ser muy variado, desde radiaciones, virus y una larga lista de sustancias químicas que tienen un comprobado efecto mutagénico o que en este momento son altamente sospechosas de tenerlo. Lo importante para esta corta discusión es comprender que la célula mutante o transformada, adquiere características diferentes a la célula normal en cuanto su funcionamiento, su rata de crecimiento y sus características antigénicas. Ya hemos dicho que un huésped normal es tolerante de sus propios antígenos pero un "neoantígeno" es capaz de estimular el sistema inmunológico. Estos neoantígenos o antígenos tumorales son el blanco de la acción del sistema inmune contra los tumores.

Se han caracterizado varios antígenos tumorales, pero para nuestro caso uno de especial importancia es el antígeno

no tumoral de la enfermedad de Marek, contra el cual está dirigido el poder protector de la vacuna a base de Herpesvirus de pavo. Este antígeno se conoce con la sigla MATSA (Marek's Disease Tumor Specific Antigen).

La respuesta inmune contra los tumores está dada en función de anticuerpos y de la inmunidad celular. Tradicionalmente se ha considerado que la inmunidad celular es de la mayor importancia en estos casos, pero la actividad de los anticuerpos y el complemento juegan también un papel importante, especialmente cuando en forma combinada con células actúan para la destrucción de la célula tumoral, como es el caso que ya mencionamos antes, de la toxicidad mediada por anticuerpos. En cuanto a la inmunidad celular, son de primordial importancia los linfocitos citotóxicos y las células citotóxicas naturales; estas últimas como lo mencionamos antes son capaces en forma espontánea (sin previa sensibilización), de destruir las células neoplásicas de tal suerte que este tipo de células han atraído la atención de la inmunología en los últimos años, pues ellas podrían ser las encargadas de

mantener el sistema de vigilancia inmunológica capaz de destruir la célula neoplásica antes de que el tumor alcance un umbral de replicación incontrolable por los demás mecanismos inmunes.

El hecho de que los tumores ataquen con más frecuencia a huéspedes inmunosuprimidos, y el hecho de que muchos tumores pueden atacar directamente células del sistema inmune, nos dan una idea de porqué también los tumores pueden evadir la respuesta inmune. También se han demostrado factores bloqueadores, entre ellos anticuerpos, en presencia de los cuales los tumores crecen más rápidamente. Finalmente, debemos mencionar que hay evidencia

en el sentido de que los tumores pueden alcanzar grandes tamaños y matar a los huéspedes, porque se presenta una selección de las células tumorales menos antigénicas (las más antigénicas serían destruidas prontamente por el sistema inmune) y en esta forma, los tumores de células menos diferentes o, en otros términos mejor camufladas, serían los que finalmente evaden la respuesta inmune y dan cuenta de la vida del huésped.