

Capítulo 1

EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA. INMUNOPATOGENIA

Alvaro Pascual Hernández y José Luis Corral Arias

CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL VIH

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pertenece a la familia de los retrovirus, subfamilia lentivirus (1). Estos virus tienen una serie de características específicas que son determinantes en la compleja patogenia de la infección por el VIH:

- Gran diversidad genética (virus ARN) y genoma muy complejo (lentivirus)
- En su ciclo vital hay 2 fases: virión infectante (ARN) y provirus (ADN). Esta fase intermedia de integración en el genoma huésped le permite prolongados periodos asintomáticos (latencia), a pesar de una viremia persistente.
- Se replica mediante un mecanismo inverso al habitual en los virus ARN. El papel fundamental lo juega una enzima llamada transcriptasa inversa (TI).
- Sus células huésped son los linfocitos CD4+, macrófagos, células nerviosas de la microglía y células dendríticas residentes en mucosas (células de Langerhans).

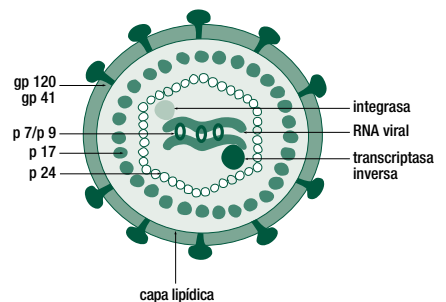
ESTRUCTURA y GENOMA (1) (figura 1)

• *Envoltura externa*: capa lipídica que contiene 72 prolongaciones glucoproteicas (gp120 y gp41) que juegan un papel fundamental en la unión con la célula huésped.

• *Nucleocápside*: proteínas (p) y ácido nucleico estructurados de fuera a dentro como una matriz (p17), y un "core". Este último forma una cápside cónica (p24) en cuyo interior se encuentra el genoma viral (2 cadenas idénticas de ARN unidas por la p7) y proteínas con función enzimática (transcriptasa inversa, integrasa, proteasa) o reguladora.

Esta estructura está codificada por un genoma muy complejo del que se conocen 3 genes estructurales: gag (matriz y cápside), pol (enzimas), env (envoltura) y 6 reguladores (vif, vpr, vpu, tat, rev, nef) de otras funciones entre las que destacan la infectividad y liberación de viriones.

Figura 1. Estructura del VIH

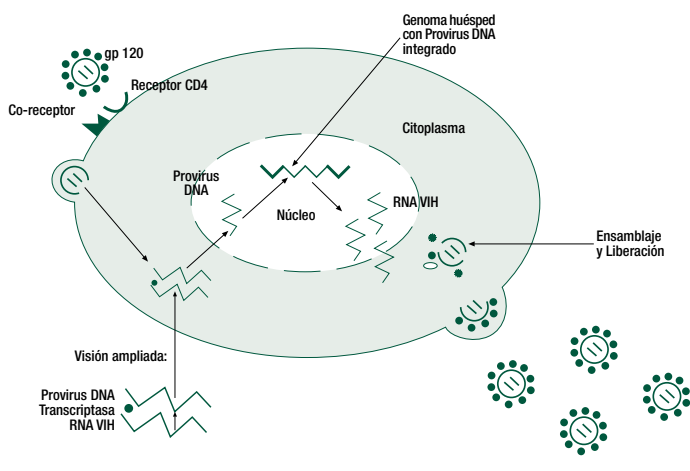


CICLO DE REPLICACIÓN (figura 2)

Unión de la gp120 del virión con el receptor CD4, presente en los linfocitos Th (CD4+), macrófagos y alguna otra célula (2). Se requiere la unión simultánea a un correceptor de quimiocinas que en los linfocitos es CXCR4 y en los macrófagos CCR5. Algunos virus podrían utilizar ambos correceptores. Actualmente se están investigando fármacos que inhiban la unión virión-huésped. A continuación se produce la fusión (gp41), penetración y denudación de la cápside: el ARN queda libre.

La transcriptasa inversa utiliza este molde y fabrica una doble cadena de ADN que

Figura 2. Replicación del VIH



emigra (translocación) hacia el núcleo de la célula donde queda integrado en su genoma. Los dos grupos de fármacos inhibidores de la transcriptasa actúan a este nivel. Lo característico del VIH es que una vez integrado en el genoma de la célula huésped puede replicarse masivamente (viremias altas) tal como ocurre en la primoinfección y en los estadios finales, hacerlo de forma controlada (viremias bajas persistentes) o permanecer latente (presencia del virus sin replicación: provirus). En la infección por el VIH ocurren estos tres hechos.

Cuando existe replicación, el provirus ADN transcribe su molde a ARN. Este emigra hacia el citoplasma, "construye" nuevos viriones que se ensamblan y liberan. Los fármacos inhibidores de la proteasa actúan a este nivel.

VARIABILIDAD GENÉTICA



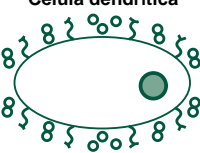
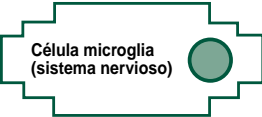

Como virus ARN que es, su genoma presenta muchas variantes (cuasiespecies). En relación con la envoltura (gen env) se conocen al menos 9 genotipos con una clara distribución geográfica: en Occidente predomina el B, en África subsahariana el A y C, y en el Sureste asiático el C, B y E. En relación con el gen gag se conocen 7 subtipos. Aunque existe cierta controversia, esta distribución geográfica puede explicar la diferente epidemiología (1,2). En África subsahariana y sudeste asiático, donde habitan el 90% de los afectados por el VIH la transmisión es heterosexual en el 90%, mientras en Occidente es fundamentalmente homosexual y parenteral. El tropismo que manifiestan los diferentes subtipos por las células de Langerhans del epitelio femenino es muy alto, al menos para el subtipo E, y muy bajo para el subtipo B.

Los retrovirus tienen capacidad de recombinación (forma de reproducción "sexual" primitiva) derivada de poseer 2 filamentos de ARN. Si en una célula huésped existen dos provirus diferentes, a la hora de la replicación, uno de los filamentos de un provirus puede recombinarse con el del otro dando lugar a una progenie heterocigota con las características de ambos (tropismo, resistencias a antirretrovirales, ...).

Las probabilidades de "equivocación" de la transcriptasa en la lectura del molde son similares a las de otros virus ARN (10^3 – 10^4). Sin embargo, sus elevadísimas tasas de replicación (10^{9-10}) amplifican extraordinariamente el número de mutaciones. Aunque muchas son defectivas, otras pueden originar en muy corto espacio de tiempo cambios biológicos de suma importancia, por ej.: resistencia a antirretrovirales.

COMPARTIMENTOS Y CINÉTICA DE REPLICACIÓN (figuras 3 y 4)

Figura 3. *Cinética de replicación: Papel de las principales células implicadas*

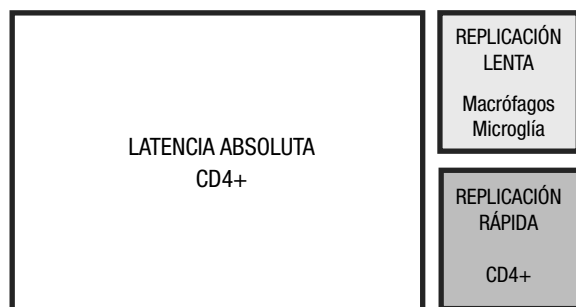
GANGLIO LINFÁTICO Y ORGANOS LINFÓIDES	OTRAS CELULAS DE ESTIRPE MACROFÁGICA
<p style="text-align: center;">Linfocito T CD4</p>  <p>Es el principal reservorio: el 40 % de los linfocitos están infectados: - 99%: infección latente. - 1%: cinética de replicación muy rápida.</p>	<p style="text-align: center;">Célula Langerhans (mucosas genitales)</p>  <p>En la transmisión sexual es la primera célula que contacta con el VIH. Emigra hacia el ganglio linfático con el virus en la superficie (transporte pasivo) o en su interior (infección).</p>
<p style="text-align: center;">Célula dendrítica</p>  <p>Célula en estrecho contacto con los linfocitos. Aunque no infectada, está rodeada de viriones. Predomina en la fase crónica de la infección y facilita el reclutamiento e infección de linfocitos activados.</p>	<p style="text-align: center;">Célula microglia (sistema nervioso)</p>  <p>Importante reservorio del virus en SNC. "Santuario". Cinética de replicación muy lenta.</p>
<p style="text-align: center;">Monocito Macrófago</p>  <p>El porcentaje de infección de las células del sistema monocito /macrófago es bajo: 1/15.000 en ganglio linfático y 1/100.000 en bazo. Su cinética de replicación es muy lenta.</p>	

La sangre periférica contiene alrededor del 1% de los linfocitos totales del organismo. Entre el 1-10 % están infectados. A pesar de que puedan existir cargas virales bajas (fase de latencia clínica) o indetectables (efecto de los antirretrovirales), en los órganos linfoides está ocurriendo algo cuantitativamente más importante.

Se estima que hasta un 40% de los linfocitos CD4+ del ganglio linfático están infectados: el 99 % de forma latente y el 1% en replicación activa (linfocitos activados). A pesar de esta baja proporción, su cinética de replicación es extraordinaria: se producen diariamente 10^{9-10} viriones que llevan a la destrucción de 10^{7-8} linfocitos CD4+/día por efecto citopático directo; es decir el 1% de los linfocitos totales del organismo. Esto llevaría a una rapidísima destrucción del sistema inmune. Sin embargo no es así, lo que significa que éste es capaz de reponer durante largo tiempo los linfocitos destruidos hasta llegar al agotamiento y a la fase de inmunodeficiencia avanzada.

Las células de estirpe macrófagica juegan un papel importante en el sistema inmunológico (presentación de antígenos, liberación de quimiocinas, etc). En relación con la cinética del VIH, si bien su importancia cuantitativa es limitada, el hecho de que en ellas el virión se replique muy lentamente, hace que constituyan a largo plazo importantes reservorios que perpetúan la infección y donde ocurren hechos de gran trascendencia biológica (diversidad viral, resistencias,...). Las células de la microglía son verdaderos "santuarios", prácticamente inaccesibles a los mecanismos defensivos.

Figura 4. *Compartimentos*



Se ha observado que los virus del compartimento genital, causantes de la transmisión sexual, tienen una evolución diferente a los del compartimento sanguíneo de un mismo paciente. Si bien no se han encontrado secuencias diferenciales específicas, esta diferente evolución puede tener importancia a la hora de seleccionar las secuencias a utilizar en una potencial vacuna.

INMUNOPATOLOGÍA DEL SIDA (2-4)

El SIDA es la expresión patológica última de la infección por el VIH. El virus destruye el sistema inmunológico lo que facilita la aparición de infecciones oportunistas que causan la muerte del enfermo.

- *Inmunidad humoral*. Se producen anticuerpos frente a casi la totalidad de las proteínas estructurales y reguladoras del VIH. Los más "protectores" son los anticuerpos neutralizantes frente a la gp41 y el dominio hipervariable V3 de la gp120, aunque existen datos discordantes sobre el papel de los anticuerpos en la evolución de la

enfermedad. La interacción de la gp120 con los receptores de los linfocitos CD4+ induce cambios conformacionales en la envuelta del virus facilitando la exposición del dominio V3 para su interacción con las quimiocinas. Estos dominios están ocultos en la conformación nativa de gp160 lo que les hace inaccesibles a la acción de los anticuerpos neutralizantes. Algunos postulan que los anticuerpos neutralizantes pueden facilitar la infección al actuar como opsoninas que recubren las partículas virales facilitando su fagocitosis por monocitos-macrófagos que serían de esta forma infectados. El VIH produce disfunción de la respuesta de las células B caracterizada por activación policlonal, hipergammaglobulinemia y ausencia de respuesta específica.

- *Inmunidad celular.* En pacientes seropositivos existe una expansión clonal de linfocitos CD8+ con actividad citotóxica (CTL) dirigidos frente a diferentes proteínas estructurales y reguladoras del virus. Esta respuesta es intensa y completa y actúa como filtro en la selección de variantes víricas. De hecho, los mecanismos de variabilidad genética del VIH actúan bajo la presión selectiva de la actividad CTL. Además de esta respuesta específica, existe una respuesta inespecífica (no restringida por el sistema HLA) de tipo ADCC (citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos) y una actividad citotóxica natural por las células NK. La actividad antivírica de todas estas células es más intensa en los estadios asintomáticos de la infección, por lo que su mantenimiento se considera un factor de buen pronóstico. Por último, los linfocitos CD8+ liberan factores que inhiben la replicación viral. Estos factores parecen ser diferentes quimiocinas que competirían con el virus para ocupar los correceptores de los linfocitos CD4+. Se ha relacionado la resistencia a la infección por el VIH con la producción de niveles elevados de una de estas quimiocinas (RANTES).

CINÉTICA DE LA RESPUESTA INMUNE (2)

- *Individuos infectados.* Tras la primoinfección existe un periodo ventana con viremia elevada y ausencia de anticuerpos. Al final del mismo aparece la respuesta clonal de linfocitos CD8+ que precede a la aparición de anticuerpos neutralizantes. Ambos fenómenos inducen una disminución importante de la viremia. La carga viral tras la primoinfección es de un gran valor pronóstico, pues indica el grado de equilibrio alcanzado entre el virus y el sistema inmune. En la fase crónica de la enfermedad las respuestas humorales y celulares de la inmunidad son intensas como consecuencia de la replicación crónica del virus que continúa estimulando la respuesta inmune. En los estadios finales, caracterizados por la aparición de infecciones oportunistas, se produce un descenso en el número de linfocitos CD4+, una disminución de la respuesta humoral y celular frente al VIH y una elevación de la carga viral. La disminución de los linfocitos CD4+ origina un deterioro de las actividades de las demás células involucradas en la respuesta inmune.
- *Pacientes progresores lentos.* Son pacientes con carga viral inferior a 104 copias de ARN/ml, una cifra mantenida de linfocitos CD4+ y que progresan lentamente o no progresan a SIDA. En estos pacientes, los mecanismos efectores (CTL) frente al virus son superiores respecto a los pacientes normales, lo que implica una replicación

menos agresiva del virus. Otra posibilidad es que algunos de estos pacientes se infecten por virus menos agresivos o deficientes en alguna de sus proteínas reguladoras (Nef...). Finalmente, algunos factores genéticos pueden estar involucrados en una progresión lenta de la enfermedad. Así una delección en el gen que codifica la producción del correceptor CCR5 retrasa la evolución de la enfermedad en pacientes seropositivos y, de hecho, un 20-30% de estos pacientes son heterocigotos para la variante $\Delta 32$ de CCR5. También se ha descrito que el polimorfismo en la región reguladora de CCR5 puede variar la expresión de este receptor y que este fenómeno a su vez se relaciona con la infección por el VIH.

- *Individuos expuestos no infectados.* Son individuos que se exponen frecuentemente al VIH y que no se infectan. Parece ser que la existencia de determinados fenotipos HLA pudiera estar relacionado con la protección. También se ha descrito que la delección en la posición 32 en el gen de CCR5 en los sujetos homocigóticos confiere resistencia a la infección por cepas R5. Esta mutación se observa más en países del Norte de Europa. Existen factores inmunológicos involucrados, tales como la hiperproducción de IL-2 por los linfocitos CD4+ y una actividad proliferativa de los linfocitos CD8+ en respuesta a péptidos del VIH. En parejas de sujetos heterosexuales infectados, se ha descrito la producción de anticuerpos neutralizantes sobre el VIH que están dirigidos contra antígenos HLA del miembro de la pareja que no está infectado y que podrían ser protectores. La ausencia de infección en sujetos expuestos se ha relacionado también con la presencia de niveles elevados de RANTES y con la infección por cepas poco virulentas que actuarían como vacunas estimulando la respuesta inmunológica sin desarrollar infección. Lo que permanece sin respuesta es porqué en estos casos no es posible la detección de anticuerpos.

ESTRATEGIA VÍRICA FRENTE A LA RESPUESTA INMUNE (2,5)

Los mecanismos que utiliza el VIH para evadir la respuesta inmune están basados en la posibilidad de permanecer en fase de latencia en reservorios infectados y en su gran variabilidad antigénica debido a la importante tasa de error de la retrotranscriptasa inversa viral. Cuando una célula se infecta de manera latente, no es destruida por los mecanismos de defensa, pues no expresa los antígenos virales en la superficie celular. La activación de las células latentes ocurre de manera masiva, evitándose la destrucción celular antes de la liberación de viriones maduros. El proceso de latencia-activación acontece en los centros germinales de los órganos linfoides donde los anticuerpos llegan con dificultad y donde existe gran cantidad de linfocitos activados susceptibles de infección.

MECANISMOS DE INMUNOSUPRESIÓN MEDIADA POR EL VIH (2,4)

Existen modelos matemáticos que demuestran que el VIH destruye alrededor de 108 linfocitos CD4+ al día, lo que corresponde al 1% del total de linfocitos T del organismo. Sin embargo, la destrucción del sistema inmune es mucho más lenta debido a la gran capacidad de regeneración del mismo. Se ha observado que el tratamiento

antirretroviral permite un aumento de los niveles de linfocitos CD4+, pero este aumento pertenecería a clones restringidos frente a determinados antígenos, pero no frente a otros. Otra posibilidad es que la replicación vírica y la destrucción de linfocitos permanezcan en niveles elevados en los ganglios linfáticos, a pesar de que existan en sangre periférica en niveles indetectables.

Además de la destrucción directa de los linfocitos, existen diversos mecanismos de destrucción indirecta de los linfocitos CD4+ por el VIH. Una activación incompleta de los receptores CD4 por parte del VIH o de alguna de sus proteínas estructurales o reguladoras pueden inducir un fenómeno de apoptosis o muerte celular programada de los linfocitos CD4+. Se ha observado que en los ganglios linfáticos existe una mayoría de linfocitos que presentan signos de apoptosis frente al número de linfocitos activamente infectados. También se ha postulado la importancia de fenómenos de autoinmunidad como causante de destrucción de los linfocitos CD4+ mediante reacciones tipo ADCC o citotóxicas.

La gp120 y la proteína Tat son capaces de inducir fenómenos de anergia o falta de activación de linfocitos CD4+. Este fenómeno podría ser otra forma de apoptosis linfocitaria.

Existen dos subpoblaciones linfocitarias CD4+, vírgenes o "*naive*" y de memoria. En un principio se postuló que el VIH afectaba principalmente a los linfocitos de memoria, si bien nunca se ha demostrado, al ser extraordinariamente difícil separar ambas subpoblaciones. Aunque tienen marcadores diferentes, existe una transición de los primeros a los segundos que dificulta su identificación. También se han descrito dos tipos de respuesta linfocitarias, TH1 y TH2, ejercida por dos clones diferentes de células CD4+. Los linfocitos TH1 producen interferón gamma, factor de necrosis tumoral e IL-2, mientras que los linfocitos TH2 producen IL-4, IL-5 e IL-10. La respuesta TH1 se asocia con una fuerte inducción de respuesta citotóxica CD8, mientras que la respuesta TH2 no activa estos mecanismos. Algunos autores postulaban que la inmunosupresión por el VIH se debía a un desequilibrio entre las subpoblaciones TH1/TH2 a favor de las últimas, con aumento de IL-4 e IL-5 y disminución de los efectores TH1. El VIH infectaría principalmente los linfocitos TH1, lo que induce una disminución de la actividad citotóxica y aumento de la replicación viral. Habría además una inmunosupresión secundaria a un aumento de respuesta TH2. Esta hipótesis no ha sido demostrada hasta el momento.

La principal causa de la evasión o escape de la actividad CTL mediada por el VIH se debe posiblemente a las mutaciones que sufre el virus que altera o impide el reconocimiento por los linfocitos CD8+ (4).

ACTIVACIÓN DEL SISTEMA INMUNE POR EL VIH

La infección por el VIH produce el efecto paradójico de que asociado a la destrucción de los linfocitos CD4+ se produce una activación linfocitaria importante. Se produce una hipergammaglobulinemia asociada a la activación policlonal de los linfocitos B. Su causa, aunque desconocida, se asocia a la producción de determinadas citocinas

o al papel estimulador de los antígenos víricos. También se produce una intensa activación de las células CD8+ debido fundamentalmente a la sobrecarga de antígenos virales. Finalmente, se ha descrito en estadios avanzados de la enfermedad un aumento importante de citocinas, originadas directamente por el virus o por alguno de los patógenos oportunistas.

Bibliografía

1. Streicher HZ, Reitz MS Jr, Gallo RC. Human Immunodeficiency viruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 1874-87.
2. Levy JA. HIV and pathogenesis of AIDS. Washington DC: ASM; 1998.
3. Chinen J, Shearer WT. Molecular virology and immunology of HIV infection. J Allergy Immunol. 2002; 110:189-98.
4. Wyatt R, Sodroski J. The HIV-1 envelope glycoproteins: fusogens, antigens, and immunogens. Science: 1998; 280:1884-9.
5. Klenerman P, Wu Y, Phillips R. HIV: current opinion in escapology. Curr Opin Microbiol. 2002; 5:408-13.