



Respuesta inmune a virus

Dra. Ana Isabel Jiménez Romero*

RESUMEN

Los virus que causan patología en humanos y animales entran al organismo por diferentes sitios y producen enfermedad por una gran variedad de mecanismos. Dichas invasiones son inicialmente combatidas por mecanismos de defensa innata (v.gr. células NK, interferones y otras citocinas), que actúan en los primeros minutos de la infección. Sólo cuando la defensa innata del huésped es sobrepasada o evadida se induce la activación de la respuesta inmune adaptativa (v.gr. células T citotóxicas y anticuerpos que enlazan la respuesta adaptativa con la innata al actuar en la citotoxicidad mediada por células y dependiente de anticuerpos), e incluso entonces los mismos mecanismos efectores que operan en la inmunidad innata son activados para eliminar al patógeno.

Palabras clave: Respuesta inmune a virus.

ABSTRACT

Viruses that cause pathology in humans and animals enter the body at different sites and produce disease by a variety of mechanisms. Such invasions are initially countered by innate defense mechanisms (v.gr. NK cells, interferons and other cytokines), that act within minutes of infection. Only when the innate host defenses are by-passed or evaded is induced the adaptive immune response (v.gr. cytotoxic T cells and antibodies that act in antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity), and even then the same effector mechanisms that operate in innate immunity are ultimately harnessed to eliminate the pathogen.

Key words: Virus immune response.

Los virus son parásitos intracelulares estrictos, necesitan la maquinaria bioquímica de las células del huésped para llevar a cabo la síntesis proteica y metabolizar los azúcares. Sus estructuras y complejidad genética son variables, algunos poseen genomas RNA que contienen sólo unos pocos genes, mientras que otros tienen DNA que contienen hasta 200 genes diferentes.

Algunos virus DNA son los adenovirus (tipos 3,4,7), familia de herpes virus: herpes simple, varicela, virus Epstein-Barr (VEB) y citomegalovirus (CMV); parvovirus, papovavirus como el papilomavirus y hepadnavirus como virus de la hepatitis B.

Algunos virus RNA son paramixovirus (sarampión, parotiditis) virus sincicial respiratorio, picornavirus, Cocksackie, hepatitis A y retrovirus (HIV, HTLV).¹ Los virus son parásitos intracelulares estrictos, necesitan la maquinaria bioquímica de las células del huésped para llevar a cabo la síntesis proteica y metabolizar los azúcares. Sus estructuras y complejidad genética son variables, algunos poseen genomas RNA que contienen sólo unos pocos genes, mientras que otros tienen DNA que contienen hasta 200 genes diferentes.

Algunos virus DNA son los adenovirus (tipos 3,4,7), familia de herpes virus: herpes simple, varicela, virus Epstein-Barr (VEB) y citomegalovirus (CMV); parvovirus, papovavirus como el papilomavirus y hepadnavirus como virus de la hepatitis B.

Algunos virus RNA son paramixovirus (sarampión, parotiditis) virus sincicial respiratorio, picornavirus, Cocksackie, hepatitis A y retrovirus (HIV, HTLV).¹

* Médico Residente de 5º Año de Inmunología y Alergia Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría. México.

REPLICACIÓN VIRAL

Los virus se unen a las células del huésped a través de receptores específicos lo cual determina el tropismo viral hacia un determinado huésped o tipo de célula. Dentro de los receptores víricos en las células del huésped están:

- Virus de la inmunodeficiencia humana: CD4.
- EBV: CR2 (CD21).
- Rinovirus: ICAM 1.
- Polio: receptor del virus de la polio de la superfamilia de Ig.

Una vez que el virus penetra en la célula se deshace de su cubierta, su ácido nucleico queda libre y se produce la transcripción y la subsecuente síntesis de proteínas víricas. El genoma vírico se replica y las nuevas partículas se ensamblan y son liberadas para que infecten a otras células y tejidos adyacentes (Figura 1).

La invasión se realiza a través de las mucosas. La replicación se produce sobre superficies epiteliales, y algunas veces es seguida por una fase de viremia que trae como consecuencia la infección de otros tejidos. Para la recuperación del individuo puede ser necesaria la eliminación total del virus. Sin embargo, existen algunos virus (herpesvirus) que una vez resuelta la infección persisten en una forma latente, es decir no infecciosa, y que en un momento determinado son capaces de reactivarse y generar nuevos viriones. Otros virus

pueden persistir en su forma infecciosa pese a la respuesta inmunitaria del huésped.^{1,2}

RESPUESTA INNATA

La primera barrera defensiva frente al virus es la integridad de las superficies corporales. Una vez atravesadas éstas, se activan los primeros mecanismos de defensa inmunitarios como interferón (IFN), células NK y macrófagos.

La infección de células con virus induce la producción de proteínas conocidas como interferones debido a que se encontró interferen en la replicación viral. Se conocen tres tipos de IFN:

- IFN α : producido por leucocitos, codificado por una familia de 20 genes en el cromosoma 9.
- IFN β : producido por fibroblastos, codificada por un solo gen en el cromosoma 9.
- IFN γ producido por LT efectores y NK.

Los virus RNA son potentes inductores de síntesis de IFN α y β , que activan los mecanismos antivíricos de las células próximas y aumentan su resistencia frente a la infección vírica. Incrementan también la expresión de moléculas MHC I y la presentación de Ag en todas las células y activan a las células NK para destruir a las células infectadas por virus.

La forma en que los interferones realizan las actividades anteriores en las células, es por la activación de

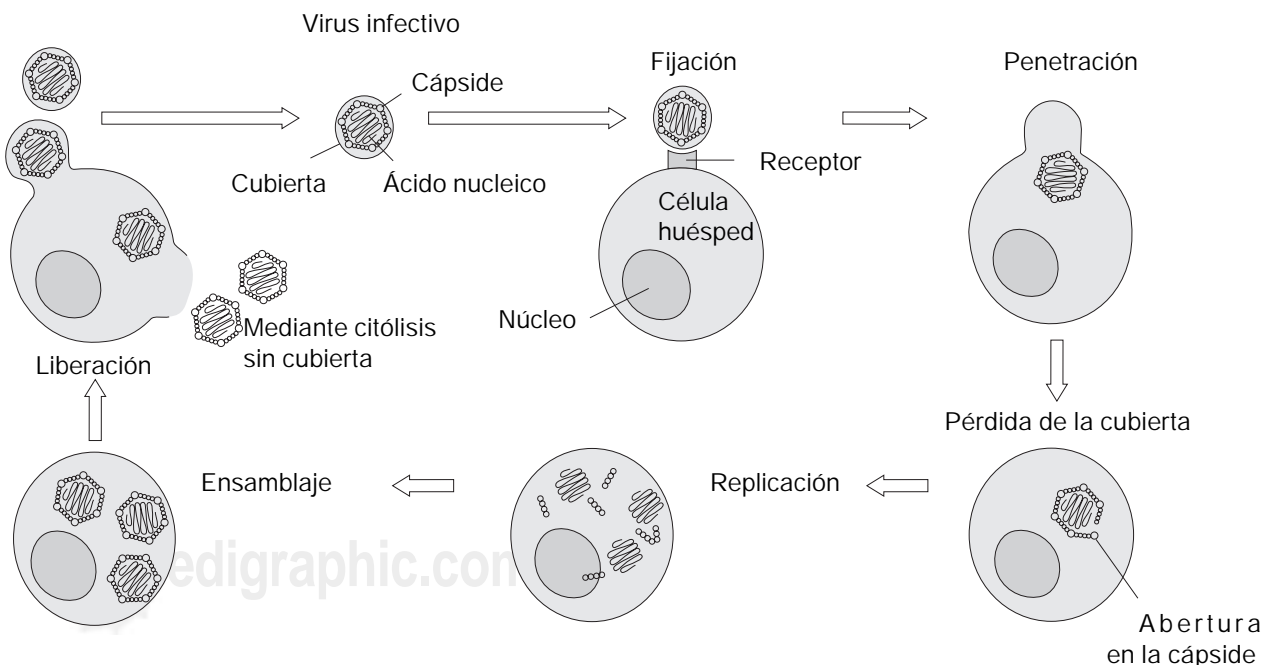


Figura 1. Ciclo vital del virus.

diversos genes. Esto lo hacen a través de la familia Janus de las tirosincinasas, la cual fosforila los activadores de la transcripción STAT que promueve la activación de genes entre los que se encuentran dos con actividad antivírica directa: una proteincinasa de 67 Kdal que inhibe la fosforilación de IF-2 (Factor de Iniciación 2 de la síntesis de proteínas de eucariotes) inhibiendo así la síntesis proteica, y una 2',5'-oligoadenilatosintetasa que activa una endonucleasa latente que interviene en la degradación del RNA viral (Figura 2). El IFN γ además de inhibir directamente la replicación vírica, aumenta la eficacia de la respuesta inmunitaria adaptativa al inducir la expresión de MHC I y II, TAP y Lamp2 y Lmp7 que son componentes del proteasoma. Esto incrementa la capacidad de las células del huésped a presentar péptidos virales a LT CD8+. Al mismo tiempo el incremento de expresión de MHC I protege a las células no infectadas del huésped al ataque de células NK. Finalmente el IFN γ es un potente inductor de NK y macrófagos.¹

Dos días después de una infección viral, ya se detectan células NK activadas. Esta activación es incrementada de 20 a 100 veces más cuando las células NK son expuestas a IFN α y β e IL-12, esta última en sinergia con TNF α que puede incrementar la producción de grandes cantidades de IFN γ de las células NK.^{2,3} Sobre la célula NK existen dos tipos de receptores los cuales controlan su actividad citotóxica. Un tipo de receptor

que provee señal de activación como las lectinas de unión al calcio tipo C que reconocen una gran variedad de ligandos de carbohidratos. Un segundo tipo de receptores con señal de activación inhibitoria llamado KIR (receptor inhibidor de la destrucción), que previene a las células NK de matar a células normales. Estos receptores inhibitorios son específicos para moléculas MHC I, lo cual explica por qué los NK destruyen selectivamente a células con niveles bajos de MHC I o bien, MHC I modificadas molecularmente por los virus. La señalización intracelular de los KIR es a través de ITIM (Motivos Inhibitorios basados en Inmunoreceptor de Tirosina), la de los receptores activadores es a través de ITAM (Motivos activadores).³

RESPUESTA ESPECÍFICA

Respuesta celular:

El principal mecanismo de inmunidad específica frente a las infecciones virales especialmente con virus no citopáticos, son los Linfocitos T (LT) citotóxicos o CD8+. Los LT CD8+ reconocen antígenos (Ag) virales citosólicos asociados a moléculas MHC I, sin embargo requiere también la producción de citocinas por los LT cooperadores y/o coestimuladores expresados sobre las células infectadas. Los efectos antivirales de los LT CD8+ se deben a la lisis de las células infectadas, la introducción de enzimas dentro de

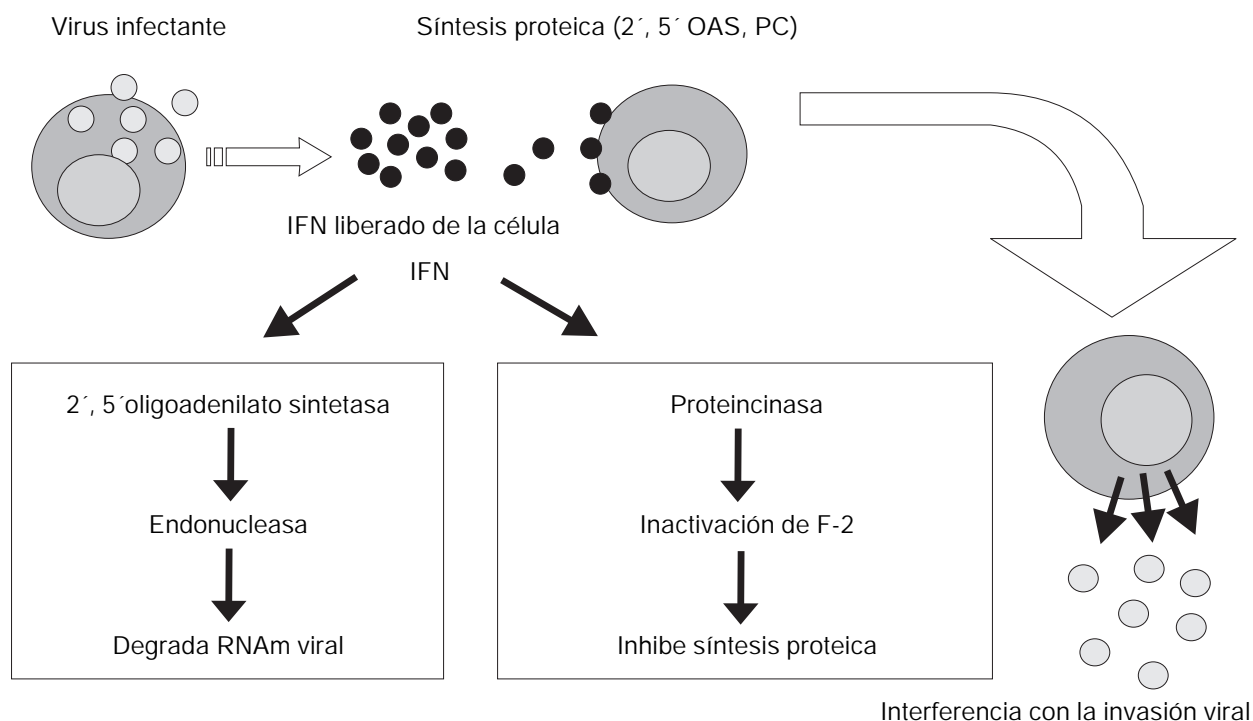


Figura 2. Acción de IFN.

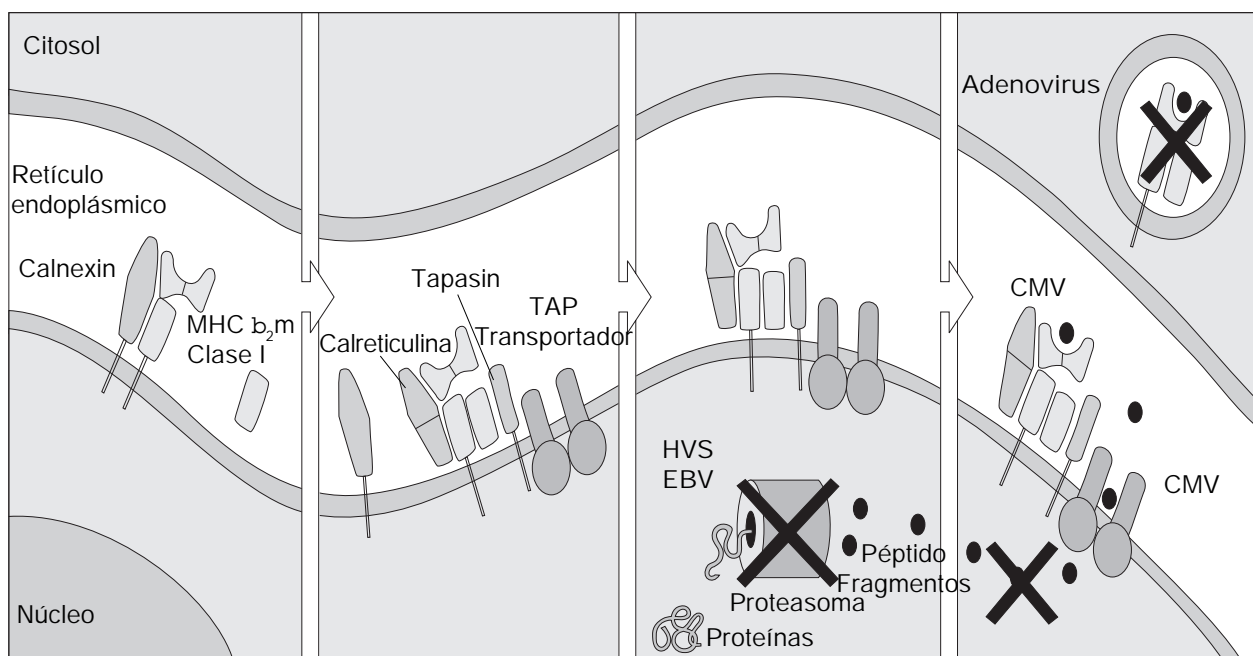


Figura 3. Mecanismos de evasión viral.

las células infectadas que degradan los genomas virales y a la secreción de citocinas con actividad de IFN. En algunas infecciones por virus no citopáticos, los LT citotóxicos pueden ser los responsables de la lesión tisular.

Respuesta humoral:

Los anticuerpos (Ab) antivirales constituyen una de las principales barreras para evitar la transmisión del virus entre las células y los tejidos, y son especialmente importantes para evitar la diseminación hematógena. En las superficies mucosas se activa la producción de IgA, que impide las reinfecciones.

Se pueden generar Ab frente a cualquier proteína vírica que se encuentre en la célula infectada, aunque para el control de la infección sólo importan aquellos que están dirigidos contra glucoproteínas expresadas en la superficie de los viriones o de las células infectadas. La defensa frente a las partículas víricas libres depende de la neutralización, lo cual se puede realizar a través de Ab, o bien de Ab y componentes del complemento. En el primer caso se produce el bloqueo de la unión del virus a la célula, la penetración en la misma y la eliminación de la cubierta vírica. En el segundo caso se producen lesiones en la cubierta vírica y bloqueo de receptores del virus. Cuando las células se encuentran ya infectadas los Ab y el complemento producen lisis de las células y opsonización para la fagocitosis; el Ab sólo unido a las células infectadas induce citotoxicidad me-

diada por células y dependiente de Ab (CMCDA) por parte de NK, macrófagos y neutrófilos.

El complemento puede dañar la cubierta de los viriones, proceso que se denomina virólisis. Algunos virus activan directamente las vías clásicas y alternas, sin embargo, se cree que el complemento no es uno de los principales mecanismos de defensa frente a los virus, ya que los individuos con déficit del mismo no muestran una predisposición especial a las infecciones virales graves. Los Ab también son eficaces mediadores de la destrucción de las células infectadas por los virus. Pueden activar el sistema del complemento, dando lugar a la formación del Complejo de Ataque a la Membrana (MAC del complemento) y a la lisis de las células infectadas.

MECANISMOS DE EVASIÓN

Variación antigénica

Los virus han desarrollado diversas estrategias para evitar ser reconocidos. La variación antigénica es su sistema defensivo más eficaz. Consiste en inducir la mutación de regiones proteicas frente a las que normalmente están dirigidos los Ab. Este mecanismo se observa en el virus del SIDA.

Efectos de los virus sobre el procesamiento de Ag.

Dos miembros de la familia herpesvirus inhiben el primer paso en la presentación de Ab en el contexto MHC I:



proteólisis de proteínas citosólicas. La proteína de la matriz del virión del CMV (proteína P65), inhibe el procesamiento de Ag a través del proteasoma. De manera similar EBV con su proteína EBNA 1 (que contiene gly-ala) inhibe el procesamiento de Ag a este mismo nivel.

Otro blanco en la vía MHC I es el TAP, ya que la proteína US6 del CMV (glicoproteína de membrana tipo 1), se une a los complejos de TAP en el retículo endoplásmico e inhibe la función de transportador.

Las glicoproteínas E3-19K de grupos de adenovirus B, C, D, E, F actúan directamente sobre la molécula MHC I y el CMV media la retención de estas moléculas en el retículo endoplásmico (Figura 3).

El CMV bloquea la síntesis de IFN γ a nivel de la transducción de la señal JAK/STAT y los adenovirus a través de sus proteínas E1A disminuyen la señal de STAT 1.⁵

Bloqueo de Ab

Los herpesvirus (VHS, CMV), codifican glucoproteínas capaces de unirse al receptor del fragmento Fc de las IgG. Esta estrategia vírica podría interferir con la activación del complemento y bloquear el efecto de los Ab antivíricos.²

Inhibición de citocinas

Quimiocinas: Las quimiocinas son moléculas efectoras cruciales e involucradas en la respuesta inflamatoria del huésped en contra de patógenos invasores. Los virus han diseñado numerosas estrategias para explotar o neutralizar a las quimiocinas o a sus receptores para continuar su propia propagación o evadir la defensa del huésped.

Los virus son capaces de expresar tres tipos de proteínas que alteran la función de las quimiocinas o de sus receptores durante la infección:⁴

1. Producen un receptor homólogo al de las quimiocinas, el cual puede secuestrarlas de las células infectadas o promover la proliferación de las células infectadas o quimiotaxis.
2. Pueden producir homólogos de quimiocinas, los cuales podrían funcionar como agonistas para promover el influxo de leucocitos infectados o funcionar más como antagonista para bloquear al receptor de quimiocinas interactuando por competencia.
3. Secretan proteínas que se unen a quimiocinas, las cuales secuestran y neutralizan para inhibir quimiotaxis de leucocitos a los tejidos infectados por virus.

Algunos virus como EBV y adenovirus, poseen mecanismos de defensa propios frente al IFN como la producción de pequeños tramos de RNA que compiten por la proteincinasa e inhiben en cierta forma la activación de la enzima. Algunos genes víricos codifican compuestos homólogos a los receptores de las citocinas e incluso a las propias citocinas. De esta forma las células infectadas secretan formas solubles de los receptores de IL-1 β , TNF- α e IFN- γ , y pueden alterar la actividad local de estas citocinas. EBV codifica un compuesto homólogo de IL-10 que presenta una actividad in vitro parecida a la de esta última citocina.¹

BIBLIOGRAFÍA

1. Roitt I. Inmunología. Respuesta inmunológica a virus. 1998.
2. Abbas AK. Inmunología celular y molecular. Respuesta inmunológica a virus. 1999.
3. Janeway Ch. Immunobiology. The Immune system in health and disease. 1999.
4. Lalani A, Barrett J, McFadden G. Modulating chemokines: more lessons from viruses. Immunol Today 2000; 21: 100-106.
5. Miller D, Sedmak D. Viral effects on antigen processing. Curr Opin Immunol 1999; 11: 94-99.