

Se han cumplido doce años desde el informe de los primeros casos de SIDA y desde entonces la epidemia se ha caracterizado por una progresión y expansión, tan rápidas, que en el presente afecta a todos los países del mundo. Hasta junio de 1993, el VIH había infectado a más de 13 millones de adultos, y a aproximadamente un millón de niños. Más de 2 millones de ellos han desarrollado SIDA y la mayoría ya ha muerto como resultado de la enfermedad. En promedio, se calcula que actualmente ocurre una infección por VIH cada 13 segundos y una muerte por la infección o sus consecuencias cada 9 minutos. Las predicciones estadísticas sugieren que se infectarán de 40 a 110 millones de personas para el año 2 000. La última cifra se aproxima al dos por ciento de la población mundial. El mayor crecimiento proporcional de la pandemia ocurre actualmente en Asia, América Latina y África, es decir, la mayor expansión tiene lugar en los países pobres.

México ocupa el tercer lugar de casos de SIDA del continente americano y el undécimo del mundo, con alrededor de 15 mil casos notificados hasta junio de 1993; casi la mitad de ellos ha muerto como resultado de la enfermedad. Estas cifras deben considerarse dentro del contexto de sub-registro y retardo en la notificación de los casos de SIDA en nuestro país, por lo que se calcula que el número real de casos en México se aproxima a los 20 000 y que más de 200 000 personas podrían estar infectadas por el VIH, sin que hayan desarrollado el SIDA.

Un caso de SIDA se determina cuando una persona que está infectada por el VIH desarrolla síntomas constitucionales (como fiebre, diarrea y pérdida de peso), infecciones oportunistas (infecciones por microorganismos que no producen enfermedad en una persona sin daño a su sistema inmune o de defensas) o tumores (por ejemplo, linfoma o cáncer invasivo cervicouterino).

Los estudios que han producido avances en el conocimiento de la enfer-

SIDA:

los laberintos de la infección

GUSTAVO REYES-TERÁN
SAMUEL PONCE DE LEÓN

medad son de muy diversa índole; por ejemplo, el VIH tipo 1, que es el agente causal de la gran mayoría de los casos, y el VIH tipo 2, que es un subtipo diferente que se encuentra predominantemente en el occidente de África, se identificaron en 1981, poco tiempo después de que se describieran los primeros casos de SIDA. Por otro lado, se han dado avances muy notables como lo es:

El conocimiento exacto de la estruc-

tura de algunas proteínas importantes del virus;

La caracterización del receptor que el VIH utiliza para introducirse a las células a las que infecta preferentemente (los linfocitos T);

El estudio de la respuesta inmunológica que la persona infectada genera contra la infección

La aplicación de técnicas de laboratorio que ayudan a determinar cuál es la

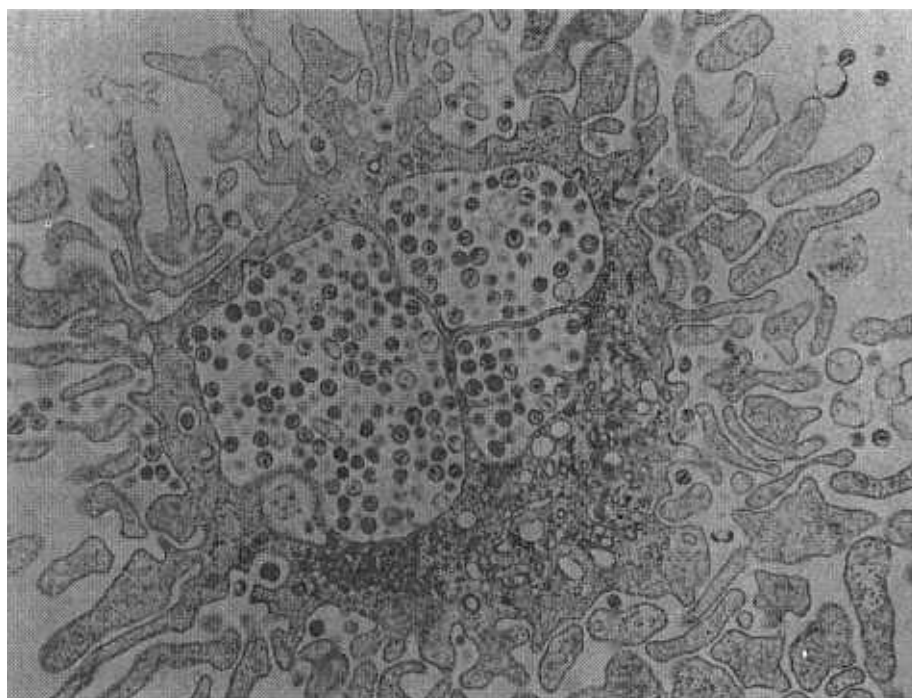


Figura 1. La culminación del ciclo de vida del VIH es la producción de nuevos virus. En la figura se muestra una célula T cultivada *in vitro* de la cual se desprenden nuevas partículas virales, que son los pequeños discos con núcleo oscuro. Nótese que varias partículas están contenidas en vacuolas intracelulares. Recordemos que los genes virales responsables del crecimiento se hallan insertados en el núcleo de la célula hospedera. Esta fotografía de microscopía electrónica tiene una magnificación de unos 25 000 diámetros.

Tomado de: William A. Haseltine y Flossie Wong-Staal, "The molecular biology of the AIDS virus", Scientific American, octubre 1988, pp. 34-42.

cantidad de células en la sangre y en otros tejidos que contienen en su interior al VIH ("la carga viral").

También se han investigado de manera muy intensa los tipos de células en los que el VIH se desarrolla con mayor eficiencia, las formas en que se reproduce y se multiplica ("la replicación") en su ciclo intracelular y los mecanismos que utiliza para producir daño. La patogénesis ha resultado ser el área más complicada, discutida y confusa del SIDA; representa el más grande de los enigmas relacionados con la infección por el VIH y, actualmente, es en la que se concentra el mayor esfuerzo de los principales grupos de investigación en el mundo, pues, a pesar de que es en la que se han obtenido los progresos más significativos y a la que se ha brindado más atención en la última década, los problemas fisiopa-

tológicos ("la patogénesis") precisos que ocurren inmediatamente después de la infección (cuando el virus entra por cualquiera de las rutas de transmisión a una persona) y los que suceden en el periodo entre la infección y el SIDA, (la misteriosa y larga fase de la latencia clínica), son extremadamente complejos y aún no completamente comprendidos. Además, recientemente se ha subestimado la participación del VIH como protagonista en la patogenia del SIDA, particularmente durante la fase asintomática. El entendimiento no total de lo que sucede es lo que ha llevado a subestimar, e incluso a desestimar, los efectos directos del virus. Otro resultado provocado por nuestra ignorancia es que actualmente no haya nada que pueda prevenir o revertir la enfermedad y el que tampoco se pueda ser optimista en cuanto a que a

corto y a mediano plazo pueda existir algún medicamento profiláctico o curativo, a pesar de que se hayan propuesto y utilizado novedosas formas de tratamiento y de que se lleven a cabo varios estudios sobre inmunizaciones.

Como en casi todas las enfermedades, sólo la comprensión exacta de la patogénesis podrá ofrecer nuevas y definitivas alternativas de tratamiento o de control del SIDA. El propósito de este trabajo es revisar la interacción dinámica que hay entre el VIH y la persona infectada ("el huésped"), con énfasis en el periodo de latencia clínica, y describir la biología del VIH y los factores que regulan su expresión. El conocimiento de esta interacción, ayudará a comprender lo que actualmente se sabe de la patogénesis.

El viajero de los laberintos

Los retrovirus son virus que contienen ácido ribonucleico (ARN) como material genético y se multiplican mediante una enzima denominada transcriptasa inversa (TI) que realiza la transcripción de ARN a ADN, de manera contraria a la mayoría de los virus que se transcriben de ADN a ARN. Este mecanismo es el que hace distinta a la familia *Retroviridae*, a la que pertenece el VIH, que se relaciona, en cuanto a criterios tanto genéticos, como morfológicos y en la manera en la que provoca las enfermedades, con la subfamilia o grupo taxonómico *Lentivirinae*, los que se caracterizan por ser "lentos", lo que significa que, entre el momento en el que entran a un organismo y el momento en el que se producen las manifestaciones de la enfermedad en la persona infectada, transcurre un periodo largo, de varios años.

El VIH tiene forma esférica y su tamaño es de aproximadamente una diezmilésima parte de un milímetro. Tiene una membrana externa, denominada envoltura y una región central en la que se encuentran dos copias idénticas de RNA (el genoma del virus), la TI y otras enzimas que cumplen funciones importantes

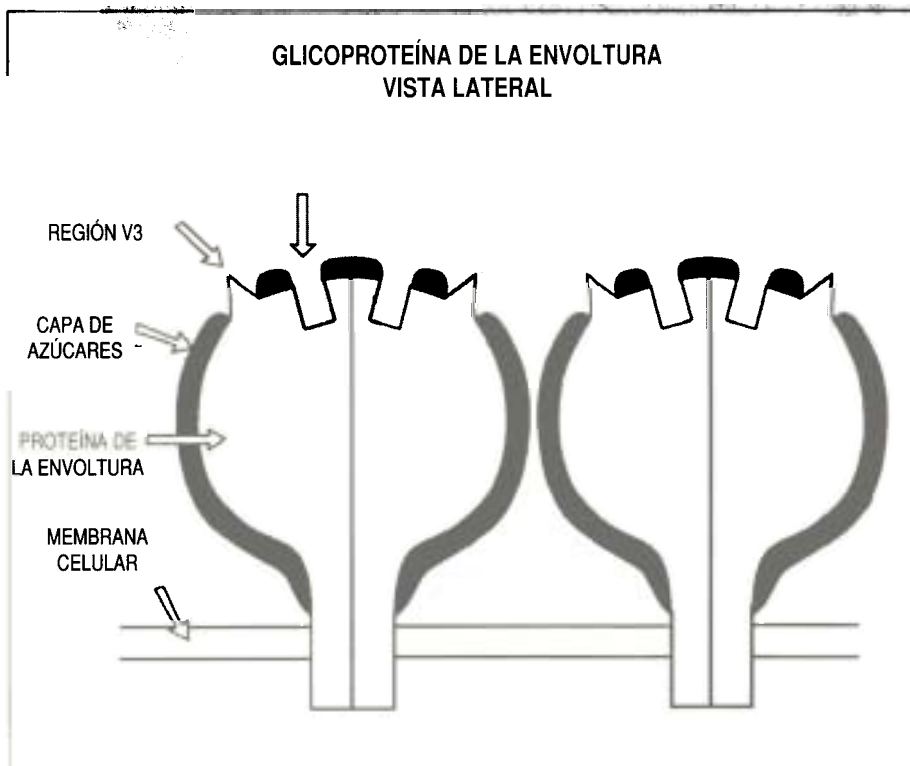


Figura 2. La proteína gp120, responsable de la unión al receptor CD4, tiene unidos varios azúcares en su superficie, por lo cual se dice que es una glicoproteína. Estos azúcares interfieren en el reconocimiento de los constituyentes protéicos por parte de los anticuerpos, lo que brinda a la gp120 la capacidad de actuar sin ser descubierta. Además, la única parte protéica expuesta es la región V3, que es sumamente variable, por lo cual también escapa a la neutralización por parte de los anticuerpos.

Tomado de: William A. Haseltine, "Molecular biology of the AIDS virus: ten years of discovery hope for the fortune" en "Science challenging AIDS", Rossi G.B. et. al., Krager, Basel, 1992, pp. 71-106.

para la replicación. El centro del virus está rodeado por la cápside, que es un conjunto de proteínas entre las que se encuentra la proteína 24 (p24) como el antígeno principal. La envoltura se compone de 72 glicoproteínas (gp), que se proyectan como espículas hacia el medio externo, las gp120 (el número se refiere al peso molecular de la proteína en miles de daltones), y el mismo número de gp que se encuentran dentro de la membrana, las gp41. La gp120 del VIH en su estructura cuenta con el sitio de unión para el receptor celular.

El genoma del VIH se compone de los tres genes que conservan todos los virus que pertenecen a la familia *Retroviridae*, *gag*, *pol* y *env*, y, además, de cinco genes con actividad reguladora (*tat*, *rev*, *nef*) y tres con funciones accesorias (*vif*, *vpr*, *vpu*) las que, en conjunto con las enzimas y algunos factores de transcripción de la célula infectada, son imprescindibles para la activación del virus. El conocimiento de la interrelación de todas las proteínas del VIH es fundamental para comprender las bases de la patogénesis de la infección por el VIH, la progresión a SIDA y los posibles sitios en los que se puede intervenir terapéuticamente.

Recorriendo los laberintos

El ciclo principia cuando la gp120 de la envoltura viral se une al receptor celular, o sea a la molécula CD4, una proteína presente en las membranas de varios tipos de células del sistema inmune, principalmente en la superficie de las células T cooperadoras (cT CD4⁺), que son muy importantes para generar una respuesta inmunológica contra las infecciones. Esta propiedad hace que tales células sean vulnerables a la infección por el VIH. Aún no se ha definido, aunque se ha propuesto, una vía de infección por VIH independiente de CD4. La molécula CD4 se une de manera específica y con una afinidad extremadamente alta a la gp120 de la envoltura del VIH.

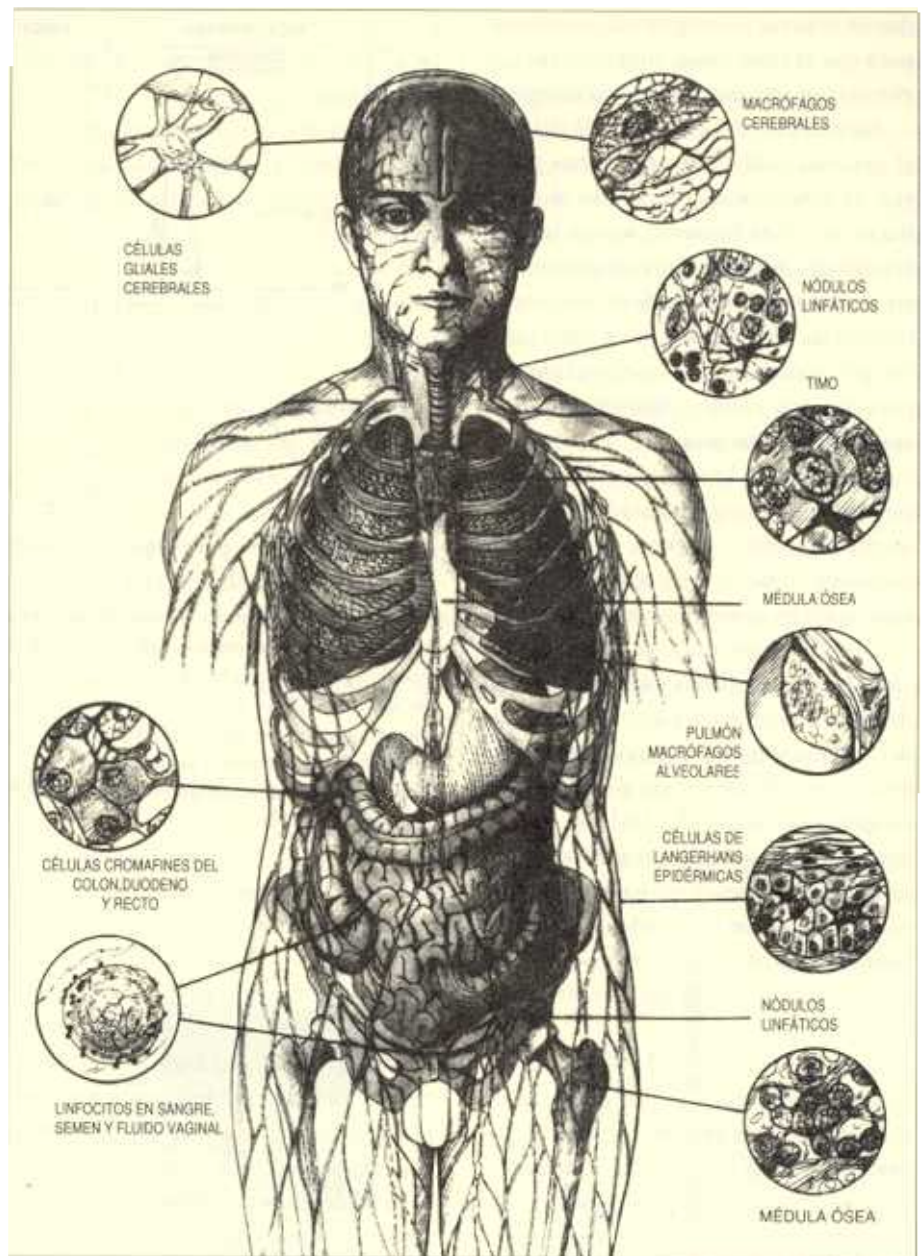


Figura 3. La distribución en el cuerpo de los tejidos susceptibles de ser infectados por el VIH está estrechamente ligada a la distribución de células que presentan el receptor CD4. Salvo las posibles excepciones de las células gliales del cerebro y las cromafines del colon, duodeno y recto, todas las células que pueden ser infectadas por el VIH portan la molécula CD4 en su superficie.

Tomado de: Jonathan N. Weber y Robin A. Weiss. "HIV infection: The cellular picture", Scientific American, octubre 1988, pp. 101-109.

Después de la unión al receptor, el VIH entra al citoplasma de la célula blanco, por la fusión de su envoltura con la membrana celular, un mecanismo mediado por la gp41. Una vez que el centro del virus ha entrado a la célula, el ARN genómico viral, aún asociado con las proteínas del centro, se transcribe a ADN gracias a la

acción de las enzimas virales transcriptasa inversa y ribonucleasa H. Esta reacción ocurre en el citoplasma de la célula durante las primeras horas de la infección. El ADN sintetizado (ADN complementario, o CADN), se dirige entonces al núcleo de la célula donde se inserta al ADN genómico de la célula huésped. Este mecanismo

que se denomina integración, es esencial para que el virus pueda multiplicarse y lo efectúa por otra enzima viral: la integrasa.

En esta fase del ciclo de vida del VIH, el genoma viral se designa como provirus. El ADN proviral, integrado al genoma de la célula huésped, semeja un gen celular y la información viral permanece como parte del ADN nuclear, durante el tiempo de vida de la célula infectada. Tal propiedad del virus asegura que una persona con la infección permanezca con el VIH de por vida.

Después de la integración, el VIH puede persistir en un estado aparentemente inactivo o silente, sin producir mensajes virales o de proteínas, lo que significa que, aparentemente no se replica. Sin embargo, durante este periodo, virtualmente todos los pacientes infectados por VIH tienen un deterioro gradual del sistema inmune, cuya primera manifestación es la alteración de la función cooperadora de las $CD4^+$ y posteriormente la disminución progresiva de sus niveles circulantes. Esto ha hecho suponer que no existe un estado de completa latencia viral durante el curso de la infección por el VIH, como describiremos más adelante.

Para la activación del VIH y la inducción de la expresión de sus genes, se requieren factores celulares y virales. Generalmente, los factores son producidos por la misma célula o pueden ser inducidos por varias señales de activación, como antígenos y citocinas (proteínas de bajo peso molecular, producidas por las células del sistema inmune del huésped, como respuesta a varios estímulos).

Una vez activado, el ensamblaje de los viriones (un virión es la partícula viral con la capacidad de ser infectante), ocurre en varias etapas. Primero, el ARN, las proteínas de la cápsida y las enzimas integran, en el citoplasma de la célula huésped, el centro del virus. Una vez ensamblado, el centro se dirige a la superficie y sale a través de la membrana celular, de donde adquiere su propia membrana y se completa con los pro-

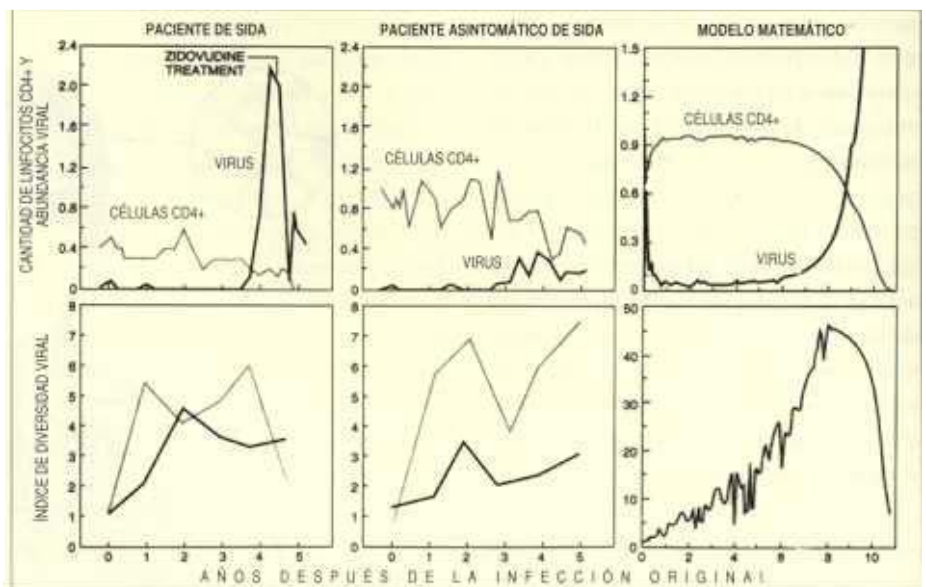


Figura 4. La progresión de la infección por VIH a la enfermedad de SIDA de dos hombres homosexuales holandeses (columnas central e izquierda) es simulada satisfactoriamente por un modelo matemático muy sencillo (columna derecha). En las gráficas superiores se muestran las abundancias tanto del virus como de los leucocitos $CD4^+$. En las inferiores se muestra que la variabilidad genética del virus generalmente aumenta con el paso del tiempo. Las gráficas inferiores izquierda y central, corresponden a dos métodos empleados para determinar la diversidad viral.

Tomado de: Roy M. Anderson y Robert M. May, "Understanding the AIDS pandemic", Scientific American, mayo 1992, pp. 20-26.

ductos del gen *env*, para formar las proteínas principales de la envoltura: la gp120 y gp41. En este punto, se hace aparente la función de la proteasa, otra enzima viral, que divide específicamente al precursor de las proteínas de la cápsida y el VIH, ya completamente formado, el que entonces ya es capaz de comenzar nuevamente su ciclo de replicación.

A continuación señalaremos lo que actualmente se sabe acerca del curso de la infección por el VIH, desde la infección primaria (el momento de la entrada del virus a una persona) hasta el desarrollo del SIDA (la enfermedad). Este periodo dura en promedio 10 años y se expresa finalmente con las manifestaciones clínicas y de laboratorio de progresión de la infección, que conducen inevitablemente a la muerte de las personas infectadas por el VIH.

El inicio del laberinto

La infección por el VIH provoca un cuadro clínico agudo, que se desarrolla en

la mayoría de las personas infectadas, durante un lapso que va de aproximadamente de tres a seis semanas después de la exposición; es semejante al de algunas infecciones virales, con características como fiebre y dolores musculares leves, que habitualmente no duran más de dos semanas. Durante este periodo se encuentran grandes cantidades del virus en la sangre, lo que probablemente hace que la transmisión sea fácil. Como usualmente ocurre en las infecciones, se genera entonces una intensa respuesta inmune, que comienza a eliminar las células infectadas y los virus circulantes. Sin embargo, una proporción de células infectadas eluden las defensas del huésped y el virus permanece con bajos niveles de replicación, durante unos diez años. Esta es la fase de la latencia clínica, en la que la mayoría de personas infectadas generalmente se sienten bien. Sin embargo, varios años más tarde, el virus daña considerablemente al sistema inmune, con la aparición consecuente de infecciones oportunistas o cáncer.

El VIH se disemina ampliamente desde el momento mismo de la infección aguda, lo que sugiere que el curso subsecuente de tal infección puede estar influido por la búsqueda que realiza el VIH, de sitios de refugio.

Aquí estoy aunque no me vean

La palabra "latencia" ha creado, desafortunadamente, una confusión debido a que se ha usado inapropiadamente para describir un fenómeno clínico, como el tiempo que transcurre entre la infección primaria y la aparición de los síntomas, y uno microbiológico, como el tiempo en el que no se generan nuevos viriones dentro de las células infectadas. Desde el punto de vista microbiológico, no existe una latencia viral en todas las células infectadas de un determinado individuo, aun durante el periodo de "latencia clínica". A pesar de que en cualquier momento existen células realmente latentes, en el sentido de que solo existe el provirus integrado y no hay mRNA ni proteínas virales, en todas las etapas de la infección coexisten células con diferentes grados de replicación viral.

Lo que ha hecho suponer que el VIH permanece en estado latente, sin replicación, ha sido la ausencia o los bajos niveles de viremia y de replicación del VIH en las células mononucleares periféricas (CMNP) en este periodo (ninguna o baja carga viral). Sin embargo, en el curso de la infección, se produce un incremento paulatino de la cantidad de células circulantes infectadas y una disminución progresiva del número de las cT CD4⁺, lo que ha hecho difícil aceptar la idea de que el virus permanece en un estado completamente silente. De aquí que surjan, en este punto, varias interrogantes acerca de la interacción virus-huésped que requieren de una respuesta, como: ¿cuáles son los sitios de refugio que el virus utiliza durante el periodo asintomático de la infección? ¿Qué ocurre con la respuesta inmunológica del huésped? ¿Podría esta ser suficiente y tener la in-

tensidad necesaria como para explicar la disminución de la progresión de la infección y el periodo largo asintomático de los pacientes infectados por el VIH? o, por otra parte, debido a que el VIH requiere de la activación de la célula infectada para su replicación ¿es el mismo sistema inmune del huésped quien, en las etapas finales de la infección, activa al VIH e incrementa su expresión y replicación? o ¿cuáles son los mecanismos que el VIH genera, directa o indirectamente, para inducir la disfunción y la destrucción del sistema inmune?

Para comprender mejor la fase de la latencia clínica y la patogénesis de la infección por el VIH, describiremos la respuesta inmunológica del huésped a la infección y las estrategias que utiliza el virus para enfrentar, evadir y destruir esa respuesta.

El laberinto se activa

La producción de anticuerpos (Ac) que unen e inactivan o neutralizan al virus,

es una respuesta convencional del huésped contra las infecciones virales. En la fase inicial de la infección por VIH, la presencia de Ac contra el virus es uno de los signos que se detectan con mayor facilidad. Se ha encontrado que existe una respuesta de Ac, prácticamente contra todas las estructuras del virus, aunque la respuesta se dirige fundamentalmente contra la gp120 y gp41 de la envoltura y contra la p24 de la cápside viral. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con muchas infecciones virales, la respuesta del huésped, mediada por anticuerpos, no es suficiente como para controlar al VIH, pues se detectan cantidades importantes del virus que circulan libremente en la sangre durante todo el curso de la infección.

Desde el punto de vista de la respuesta inmune, uno de los avances más importantes en los últimos años ha sido el descubrir de que las cT CD4⁺, de acuerdo con su modelo de producción de citocinas, pueden dividirse en dos subgrupos principales, denominados T_H1 y T_H2. Se

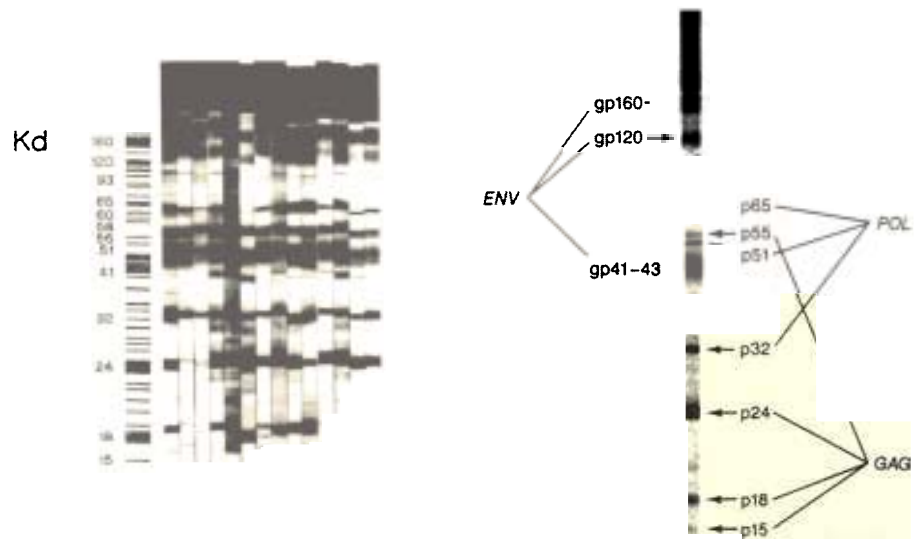


Figura 5. Prueba definitiva de infección por VIH, el Western blot (WB) se realiza cuando en el suero de un paciente se ha demostrado la presencia de anticuerpos contra el virus mediante la prueba de ELISA. A la derecha se muestra una tira de WB con las proteínas codificadas por los tres genes estructurales del VIH (GAG, POL, ENV). A la izquierda se muestran tiras de WB de sueros de pacientes mexicanos positivos. En la prueba de WB, las bandas que aparecen en cada tira se deben al complejo formado por una proteína viral y los anticuerpos que la reconocen. Para que el diagnóstico sea considerado positivo se necesita demostrar la presencia de por lo menos, anticuerpos contra dos proteínas virales procedentes de dos genes diferentes.

Fotografías cedidas por A. Padilla, C. Soler, H. Velázquez, E. Casillas, E. Park, T. Govezensky y C. Larralde.

ha mostrado que el subgrupo T_H1 tiene efectos que favorecen el control de enfermedades infecciosas, entre las que se incluyen las virales. La división en estos subgrupos proporciona una nueva estructura para entender el control de la respuesta inmune dependiente de las cT, puesto que varias citocinas producidas por un subgrupo regulan la proliferación, la síntesis de citocinas y las actividades biológicas inducidas por las citocinas del subgrupo opuesto. Por ejemplo, el $IFN-\gamma$, producido por las T_H1 , puede inhibir las funciones de las T_H2 , y la IL-10, producida por las T_H2 , las de T_H1 .

La identificación de estos subtipos de cT $CD4^+$ ha dado un interés particular al estudio de la infección por el VIH, puesto que las citocinas producidas por las células T_H2 son capaces de producir una regulación negativa de la respuesta inmune mediada por células, que puede ser importante en la resistencia del huésped a la infección.

El grupo de Mario Clerici y Gene Shearer manejan la posibilidad de que exista un cambio del subtipo T_H1 al T_H2 durante su progresión a SIDA, basándose en los hechos paradójicos que se presentan en el curso de la infección por el

VIH: disminución de la función cooperadora de las cT $CD4^+$; progresión descendente de sus niveles circulantes y, concurrente con ello, un incremento de la actividad de las cB, que son las células responsables de la respuesta mediada por anticuerpos. La respuesta T_H1 se observa principalmente en los sujetos que se encuentran en las etapas tempranas, mientras que la respuesta T_H2 se presenta en las etapas avanzadas de la infección por el VIH. En consecuencia, las interacciones complejas y la regulación cruzada de las citocinas podrían contribuir a que se produzcan las alteraciones en la función del sistema inmune que se observan en las personas infectadas, antes de que disminuyan los niveles circulantes de las cT $CD4^+$; además, esto explicaría, al menos en parte, el control temporal de la infección y el subsecuente desarrollo del SIDA.

En los mecanismos de defensa del huésped, un determinante esencial de la protección y la depuración de la mayoría de las infecciones virales, es la respuesta inmune mediada por las células T $CD8^+$ o cT citolíticas (cTC). Estas células son capaces de destruir a las células infectadas por virus. La capacidad del VIH para diseminarse en las células, ha provocado el que aumente el interés por conocer la función efectora de las cTC.

Se ha descubierto que las cTC pueden destruir a las células infectadas por el VIH, como es el caso de cTC específicas de VIH estudiadas durante diferentes etapas clínicas de la infección y en lugares tan diversos como la sangre periférica, el líquido cerebroespinal o el líquido obtenido por lavado broncoalveolar. Estos estudios han mostrado que las cTC específicas de VIH reconocen a los Ag derivados de diversos productos génicos estructurales y no estructurales del virus. Las cTC se pueden detectar activadas, es decir, sin estimulación previa *in vitro*, en las CMNP de los sujetos infectados por el VIH, durante la fase asintomática. Esto es raro, puesto que la detección de cTC específicas de otros tipos de infecciones vi-

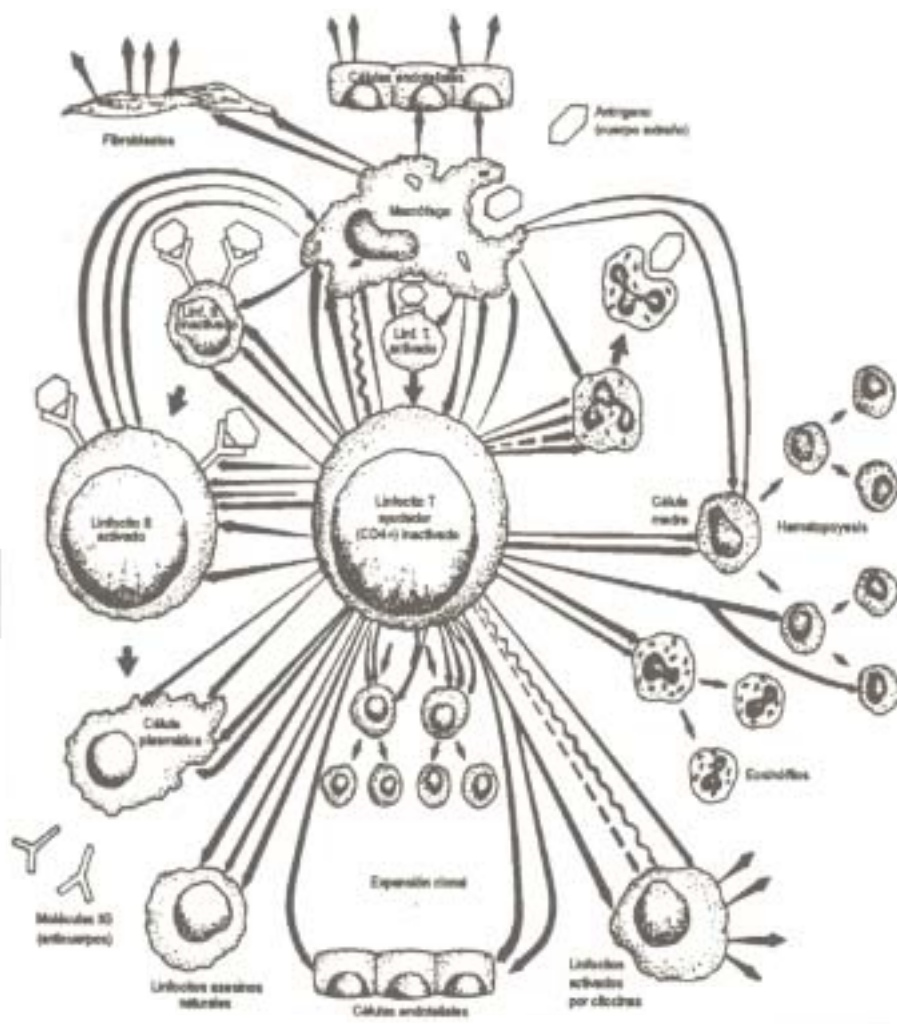


Figura 6. Red de citocinas indicando las principales células e interacciones del sistema inmune. Cada flecha recta indica un efecto estimulador mediado por una citocina; las flechas onduladas indican un efecto inhibitorio; las flechas discontinuas indican presuntas interacciones que falta demostrar. Nótese el papel central que desempeñan los linfocitos T ayudadores ($CD4^+$).

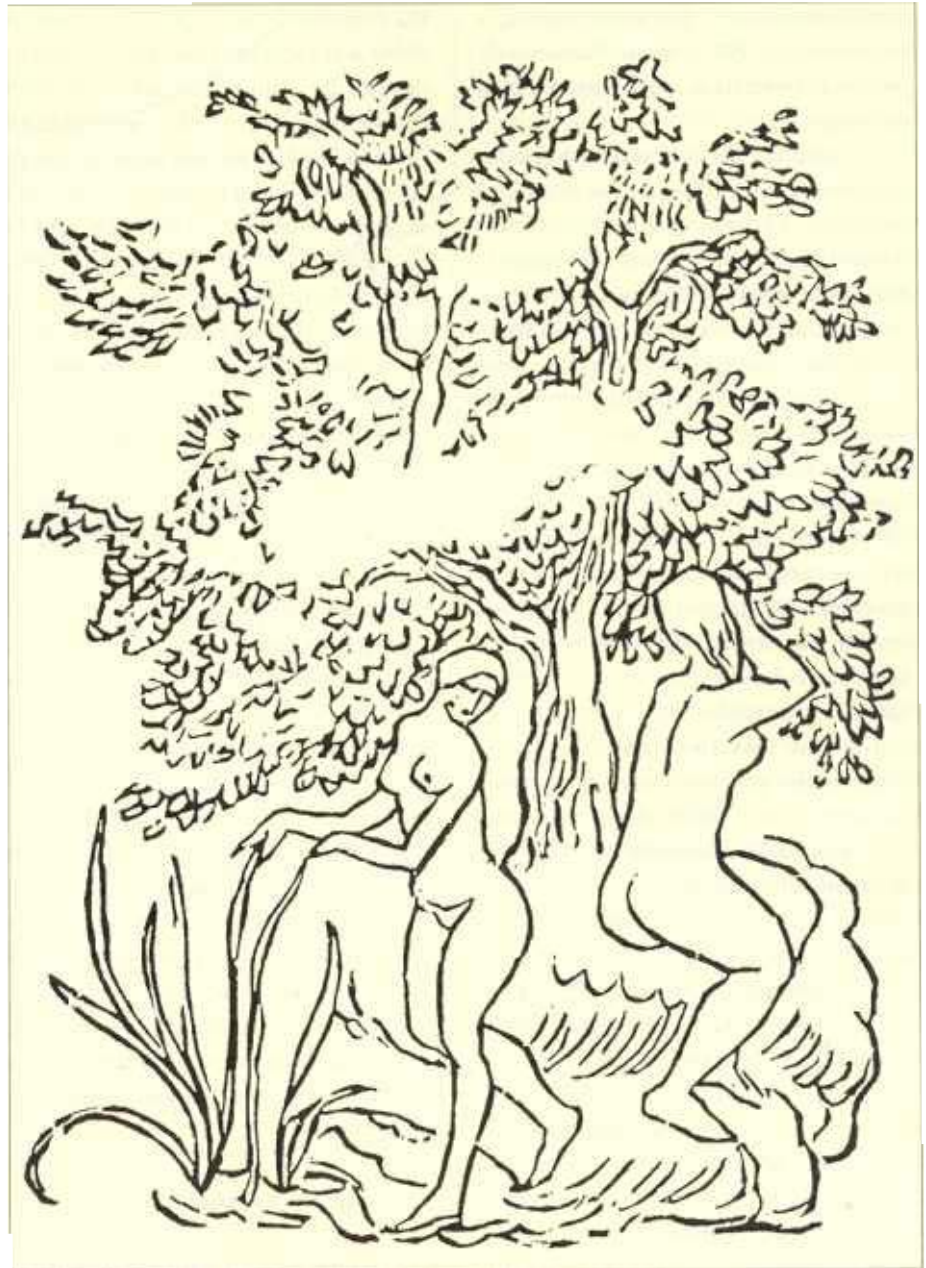
Tomado de: F.R. Balkwill y F. Burke, "The cytokine network", Immunology Today, Vol. 10, No. 9, 1989, pp. 299-303.

rales, requiere de la estimulación antigénica *in vitro*. En contraste, la función citolítica antiviral de estas células disminuye en los individuos con progresión de la enfermedad.

También se ha mostrado que las cT CD8⁺ de pacientes asintomáticos, con la infección por el VIH, son capaces de bloquear la replicación del virus mediante un mecanismo que no daña a las células, es decir, no citolítico. Las observaciones del grupo de Levy indican que las cTC pueden suprimir la producción viral, sin afectar a los marcadores de activación de las cT CD4⁺, ni destruir a las células infectadas por el virus. En algunos estudios, se ha descrito que las cT CD8⁺ producen un factor soluble, diferente de las citocinas actualmente conocidas, con propiedades anti-VIH. Los niveles producidos de este factor, correlacionan con la etapa clínica de la infección por el VIH: los niveles altos se observan en los sujetos asintomáticos con cantidades altas de circulantes cT CD4⁺.

Otro hallazgo importante relacionado con las cT CD8⁺, que puede afectar el resultado clínico de la infección por el VIH, es la resistencia que presentan las CMNP de los individuos asintomáticos a la superinfección por otras cepas de VIH. Aparentemente, las cTC protegen de la infección a las cT CD4⁺ no infectadas, probablemente por su actividad citolítica directa, por la producción de su factor soluble, o por ambos mecanismos.

Es razonable suponer entonces que la respuesta del sistema inmune contra VIH, la mediada por anticuerpos y principalmente la mediada por células, pueda tener un papel activo para detener temporalmente el curso de la infección y que sus efectos puedan desviar el balance de una infección aguda a una latente o persistente. La fase latente o persistente podría estabilizarse si el VIH permaneciera inactivo. Sin embargo, la infección progresa en la gran mayoría de los casos, hasta el inevitable deterioro del sistema inmune, que se expresa clínicamente con las condiciones que definen al SIDA,



Aristide Maillot

el evento final de la infección por el VIH. Aquí surge, entonces, la siguiente pregunta: ¿cuáles son las estrategias que utiliza el VIH para enfrentar, evadir y destruir la respuesta del huésped y finalmente evitar su eliminación y producir su persistencia?

Guerra en el laberinto

La persistencia de la infección por VIH, a pesar de una intensa respuesta del sistema inmune, significa que el virus desa-

rrolla estrategias para evitar su eliminación. Una de ellas es la mutación de sus secuencias. Semejante a todos los virus lentos, el VIH no permanece en las personas infectadas como un virus que mantiene sus estructuras originales, sino como una población de variantes que constantemente sufre mutaciones. El análisis de las secuencias de los ácidos nucleicos del VIH, ha revelado una gran cantidad de variación entre pacientes y en los propios pacientes, lo que hace necesario considerar a cada genoma del

VIH como único y, por consiguiente, a los aislados de VIH, como poblaciones de genomas estrechamente relacionados o cuasiespecies.

Lo anterior permite suponer que los mutantes provocados por las presiones selectivas a la que el VIH es sometido desde la infección primaria, durante la fase temprana de replicación y diseminación, pueden ser capaces de evadir la respuesta inmune e infectar a otras células. Al mismo tiempo puede estimularse una nueva respuesta del sistema inmune contra las nuevas variantes virales, de manera que a especificidad de algunas cTC o de algunos anticuerpos podrían ser ineficaces para neutralizar a los virus preexistentes, un mecanismo propuesto que ha sido denominado "sobrecarga de la diversidad antigénica". Bajo este contexto, la progresión a SIDA podría representar una más alta virulencia de las cepas virales predominantes, con mayor rapidez e intensidad de replicación ("virus rápidos"), efecto citopático ("virus altamente citopáticos") y capacidad para inducir la formación de sincicia ("cepas inductoras de sincicia").

Hay otro aspecto de la variación génica que puede tener efecto sobre la patogénesis de la infección por VIH: el desarrollo de tropismo para la replicación eficiente en diferentes tipos celulares, lo que puede afectar a algunos atributos cualitativos del SIDA. El tropismo podría definirse como la preferencia del virus para establecerse y replicarse en ciertos tipos celulares. Esta capacidad explica, al menos en parte, la deficiencia inmune, el síndrome de desgaste o pérdida de peso, la enfermedad enteropática, o diarrea inducida por el VIH, y las alteraciones del sistema nervioso central (por ejemplo, el complejo demencia asociado al SIDA).

El efecto citolítico directo y la formación de sincicia

Durante algún tiempo, básicamente cuando comenzó a extenderse la epidemia, se pensó que la deficiencia del siste-

ma inmune de un sujeto infectado se debía a la capacidad que tenía el VIH de destruir las células infectadas (efecto citopático o citolítico). En este efecto directo del VIH se incluye tanto la lisis de las células infectadas como la fusión que se da entre las membranas celulares de una célula CD4⁺ infectada, y las de otras CD4⁺ no infectadas, con la consecuente formación de las células gigantes multinucleadas (o "sincicia"). Sin embargo, la mayoría de los investigadores piensan que el mecanismo de la inmunodeficiencia es mucho más complejo, pues aun en las etapas finales de la infección, cuando los niveles circulantes de las cT CD4⁺ son muy bajos, la proporción de estas células que producen VIH, es muy baja (aproximadamente 1 de cada 40). En las etapas tempranas de la infección, la proporción es aún menor: menos de 1 de cada 10 000. Además, en los sistemas de experimentación con animales, los VIH que destruyen las células T CD4⁺, con mayor eficiencia, no son necesariamente los que producen la mayor disminución de las cT CD4⁺. Entonces, ¿cuáles podrían ser los otros mecanismos potenciales de destrucción del sistema inmune?

La respuesta a esta pregunta, por lo menos la respuesta que tenemos hasta ahora, es que los otros mecanismos son los siguientes:

• *Los mecanismos de autoinmunidad*

En los últimos años, varios grupos de investigadores han puesto en tela de juicio la responsabilidad directa que pueda tener el VIH como causante del daño irreversible del sistema inmune y por lo tanto de su responsabilidad como origen del SIDA. Al respecto se ha propuesto una hipótesis alternativa, en la que se sostiene que el VIH induce una respuesta inmune que resulta deletérea sobre el propio sistema inmune de la persona infectada. Estos supuestos se basan en las siguientes observaciones: los pacientes con la infección provocada por el VIH presentan síntomas parecidos, o iguales,

a los observados en los pacientes con enfermedades autoinmunes (por ejemplo, el síndrome de Reiter, el lupus eritematoso generalizado, la polimiositis, el síndrome de Sjögren, la vasculitis y los complejos inmunes circulantes). Además, hay similitudes entre algunas proteínas del VIH con algunas estructuras del sistema inmune de los seres humanos y se han detectado anticuerpos producidos por la persona infectada contra un gran número de sus propias proteínas celulares normales (autoanticuerpos). Debido a ello se ha planteado que la gp120 del VIH puede imitar a las moléculas que se encuentran en las células del sistema inmune del huésped y, entonces, la respuesta inmune contra la gp120 puede tener una reacción cruzada contra esas moléculas. Sin embargo, aunque la teoría de la autoinmunidad debe ser considerada como una posibilidad en la patogénesis de la infección por el VIH, se necesitan evidencias experimentales más convincentes.

• *Los superantígenos*

Los superantígenos (SAG) son Ag microbianos o virales, que se unen a casi todas las cT que tienen una región variable específica en su receptor del antígeno (receptor del Ag de la cT, o RcT). Tal característica los distingue de los Ag ordinarios, puesto que pueden estimular a todos los TcR que tienen esa región específica (la región variable beta), lo que significa una proliferación masiva de cT CD4⁺ y CD8⁺ y la liberación incrementada de citocinas, tales como IL-2, IFN γ , TNF α y TNF β . En consecuencia, esto puede conducir a la eliminación de las cT o a anergia y, de esta manera los SAG pueden ser capaces de provocar graves alteraciones de la función del sistema inmune.

Respecto a la infección por VIH, se ha propuesto que los SAG codificados por VIH, o no relacionados con los retrovirus, pueden tener un papel importante en la patogénesis. Actualmente se llevan a cabo estudios en humanos, con el objeto

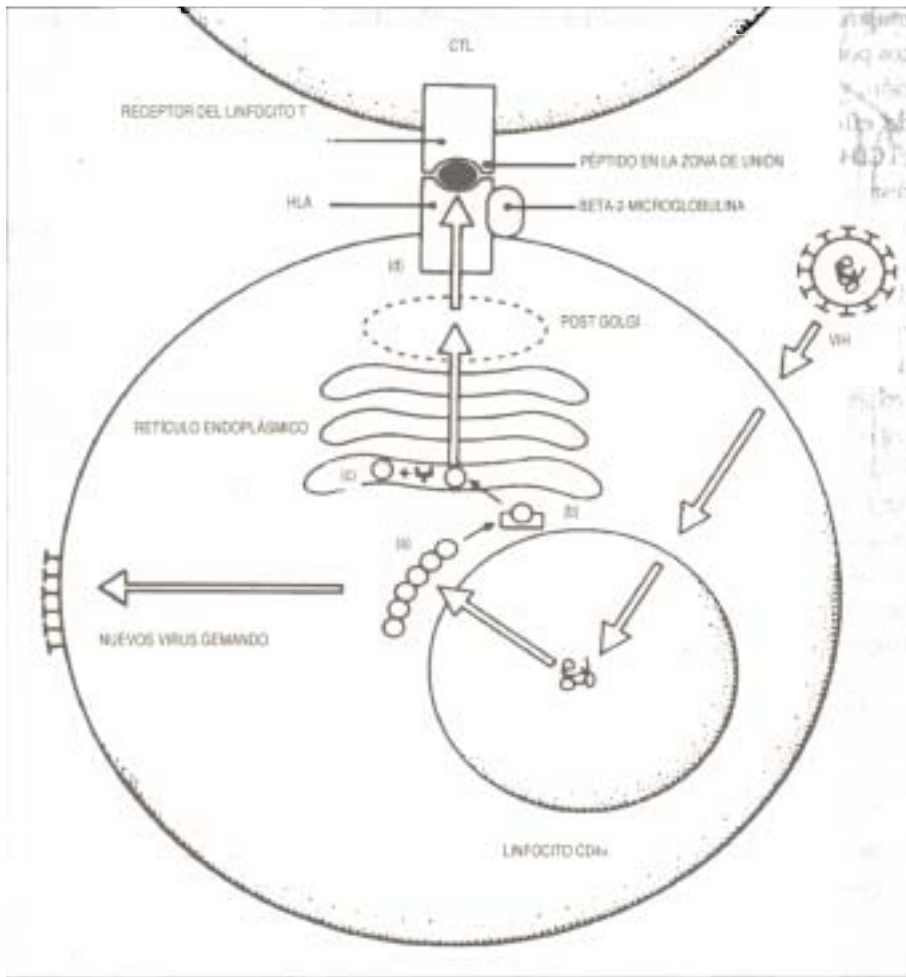


Figura 7. Células citotóxicas (CTL) específicas contra el VIH reconociendo fragmentos protéicos virales unidos a moléculas del antígeno de histocompatibilidad (HLA). Una vez que el virus ha integrado su material genético en el genoma de la célula CD4+, comienza a expresar proteínas virales (a), que tras ser procesadas son transportadas al retículo endoplásmico (b). Ahí se asocian a las moléculas del HLA (c) y el complejo péptido/HLA, que es transportado a la superficie celular, es reconocido por la CTL específica (d). Esta es una de las hipótesis que se proponen para el desencadenamiento de desarreglos inmunológicos autoinmunes.

Tomado de: Douglas F. Nixon y Andrew J. McMichael, "Cytotoxic T-cell, recognition fo HIV proteins and peptides", AIDS, vol. 5, No. 9. 1991, pp. 1049-59.

de confirmar la posible participación de los SAg en la patogenia de la infección por VIH, particularmente cuando actúan como mediadores de la disminución de las cT CD4⁺. Si se confirma esta función de los SAg, otros agentes infecciosos presentes en los sujetos infectados por VIH, también podrían participar en la eliminación de las cT CD4⁺. Por otra parte, debido a que el VIH requiere necesariamente de la activación de las cT infectadas, para su replicación, es posible que los SAg funcionen como potentes activa-

dores de cT e induzcan, de esta manera, una mayor replicación del VIH, un fenómeno que podría presentarse tanto en la sangre periférica como en los órganos linfoides, que son los sitios de refugio del VIH durante la latencia clínica.

•La apoptosis o muerte celular programada

Se han descrito dos formas comunes de muerte celular: la necrosis, que es la más frecuente y que se refiere a la morfolo-

gía que se observa cuando se produce una lesión súbita y grave que se expresa con la ruptura de la membrana celular y una respuesta inflamatoria. La apoptosis, también conocida como muerte celular programada (PCD) o muerte celular inducida por la activación, es una segunda forma de muerte celular, que tiene características morfológicas y bioquímicas diferentes a las de la necrosis. La PCD es un mecanismo fisiológico suicida que preserva el equilibrio (homeostasis), en el que la muerte de las células sucede de manera natural durante el recambio normal de los tejidos. Este fenómeno necesita que se dé tanto la activación celular, como la síntesis de proteínas y la acción de las enzimas, para así poder fragmentar al ADN celular en pequeñas unidades.

Existen varias evidencias que sugieren que existe una relación entre las alteraciones del sistema inmune, la apoptosis y el SIDA. Primero, se ha observado que hay apoptosis en las cT CD4⁺ de los pacientes asintomáticos infectados por VIH. Segundo, el grupo holandés de Frank Miedema, ha demostrado que las cT CD4⁺ y CD8⁺ de sujetos infectados por VIH, mueren como resultado de apoptosis. Tercero, el efecto citopático del VIH, observado *in vitro*, sobre las cT CD4⁺ puede deberse a PCD.

Estas evidencias apoyan la hipótesis de que las cT induzcan de manera inapropiada y persistente la PCD, se relaciona con el desarrollo de SIDA y sugieren que la apoptosis podría tener un papel importante en la patogenia de la infección por el VIH. No obstante, aún no se ha podido determinar cuál es la importancia real de estas observaciones y es necesario realizar algunos estudios adicionales más para poder dar por buena esta teoría. De confirmarse la hipótesis de la apoptosis, de la misma forma que la de los SAg, se podría explicar, al menos en parte, la muerte de las cT CD4⁺ sin una participación directa del VIH. De lo contrario, la apoptosis sería entonces solo una consecuencia de la estimulación per-

sistente del sistema inmune, proveniente de una infección crónica.

• *Oculto en el laberinto*

Anthony Fauci y cols. han presentado evidencias convincentes de que el VIH busca, inmediatamente después de la infección primaria, sitios de refugio inmunológicamente privilegiados, desde donde dirige y efectúa la destrucción gradual del sistema inmune del huésped, además de la evasión de la intensa respuesta inmunológica generada por la persona infectada. Estos sitios de refugio son los órganos linfoides (OL), donde el VIH infecta a una mayor cantidad de células, se replica con mayor intensidad que en la sangre periférica (SP) y se encuentra presente en grandes cantidades, aun en la etapa asintomática de la infección. En las etapas temprana e intermedia de la infección, la frecuencia de células infectadas en los órganos linfoides es de 5 a 10 veces mayor que en la sangre periférica; en la fase tardía, la carga viral tiende a ser igual en ambos tejidos. Este grupo también ha determinado que el grado de replicación viral en los OL, es consistentemente mayor, en todas las etapas de la infección, aunque la diferencia es menor en la etapa tardía. La distribución del VIH en los tejidos linfoides cambia conforme la enfermedad progresa. En la etapa tardía, se rompe la arquitectura normal de los ganglios linfáticos. Por consiguiente, la carga viral tiende a ser igual en la SP y los OL, un fenómeno que se asocia con la progresión de la enfermedad.

Por lo tanto, y a pesar de su limitación, especialmente para evaluaciones repetidas, los estudios hechos en tejido, han permitido describir la función potencial de los órganos linfoides en los mecanismos patogénicos que propagan la infección mediante el VIH. Durante la infección primaria, el virus se transporta a los ganglios linfáticos regionales y, al mismo tiempo, principia la respuesta inmune del huésped. Las cT CD4⁺ se acu-

mulan entonces en los ganglios linfáticos por proliferación *in situ* o por migración, y una vez allí, en la región central de ellos, los centros germinales, las cTCD4⁺ se activan y pueden inducir una respuesta de anticuerpos, específica contra el VIH. El estado de activación de las cT CD4⁺ facilita que puedan ser infectadas por el virus, al que, atrapan por unas células con proyecciones finas en forma de dedos, que se encuentran en el centro germinal de los ganglios linfáticos: las células dendríticas foliculares (CDF). Estas células normalmente presentan al Ag a las cT CD4⁺, pero también filtran a varios agentes infecciosos. De esta manera, las células dendríticas pueden capturar y presentar partículas de VIH a los grupos de cT CD4⁺ en los ganglios linfáticos, donde la replicación viral en las cT puede provocar su disminución *in situ*, probablemente por su efecto citolítico o por apoptosis.

Las características del microambiente de los órganos linfoides son ideales para el establecimiento inicial y la propagación de la infección por el VIH. La regulación negativa de la replicación del VIH en las CMNP, la disminución de la viremia y del Ag p24, señalan la transición de la fase aguda a la fase latente de la infección.

Por lo tanto, la SP no refleja el estado real de la enfermedad por el VIH en las etapas temprana e intermedia de la infección, durante las cuales, los órganos linfoides funcionan como reservorios del VIH y las partículas virales son transportadas, probablemente en forma pasiva por las CDF (reservorios extracelulares), de manera que resultan infecciosas para otras células, blanco del VIH, especialmente para las cT CD4⁺, que transitan continuamente por los órganos linfoides. Finalmente, la estructura de los ganglios linfáticos se rompe con la progresión de la enfermedad, la red de las CDF se disuelve y el VIH se libera entonces de este sistema de atrapamiento y entra nuevamente a la sangre periférica, lo que explica su fácil detección en ella,

durante las etapas finales de la infección.

• *La inducción de la expresión del VIH depende de la activación celular*

La importancia de la activación celular en la propagación de VIH se notó desde el principio de la epidemia, durante los primeros intentos exitosos para aislar a un agente infeccioso de la SP, de los pacientes con SIDA. Durante el aislamiento del VIH a partir de las cT de estos pacientes, fue necesario que se presentaran varias señales diferentes de activación de cT, tales como unas sustancias denominadas mitógenos, por su capacidad de inducir la activación de las cT. La inducción de la expresión de VIH, por factores activadores de las cT, sugirió que las citocinas podían participar en la activación del virus, puesto que estas proteínas participan invariablemente en la activación de las cT y, en general, del sistema inmune. Esto sugirió también que de esta manera podría acortarse el largo periodo de incubación de la infección por VIH, como se ha demostrado recientemente.

En vista de que la red de citocinas regula la respuesta inmune a través de efectos positivos y negativos, es posible entonces que una o más de ellas puedan disminuir y también aumentar, en forma directa o indirecta, la expresión del VIH por medio de las células infectadas. Actualmente, se investigan las vías bioquímicas y moleculares relacionadas con estos posibles efectos dicotómicos, que tienen algunas citocinas en la infección por VIH.

Es probable que la clave del éxito del VIH, como un agente infeccioso, sea su gran capacidad para introducirse, por sí mismo, en las estructuras complejas del sistema inmune. Una vez que infecta a las cT CD4⁺ y al sistema Mo/MØ, tanto en la SP, como en los órganos linfoides y probablemente en otros tejidos, el virus parece depender de las interacciones complejas y dinámicas del sistema de las



Aristide Maillol

citocinas para asegurar las condiciones propicias para su replicación.

• Los cómplices del viajero

La variada respuesta a la infección provocada por el VIH, sugiere que varios cofactores participan en la patogénesis de la enfermedad. Se han implicado a muchos virus oportunistas como cofactores. Los virus que han mostrado aumentar la re-

plicación del VIH son: virus herpes simplex tipo 1 (VHS), citomegalovirus (CMV), virus Epstein-Barr (EBV), adenovirus, virus de la hepatitis B (VHB), virus herpes humano tipo 6 (VHH-6), VLTH-I y VLTH-II.

Debido a que estos patógenos virales se encuentran con frecuencia en los sujetos con infección por VIH, se ha propuesto que la infección *in vivo* con virus heterólogos, puede influir directamente sobre el nivel de replicación del VIH, el efecto

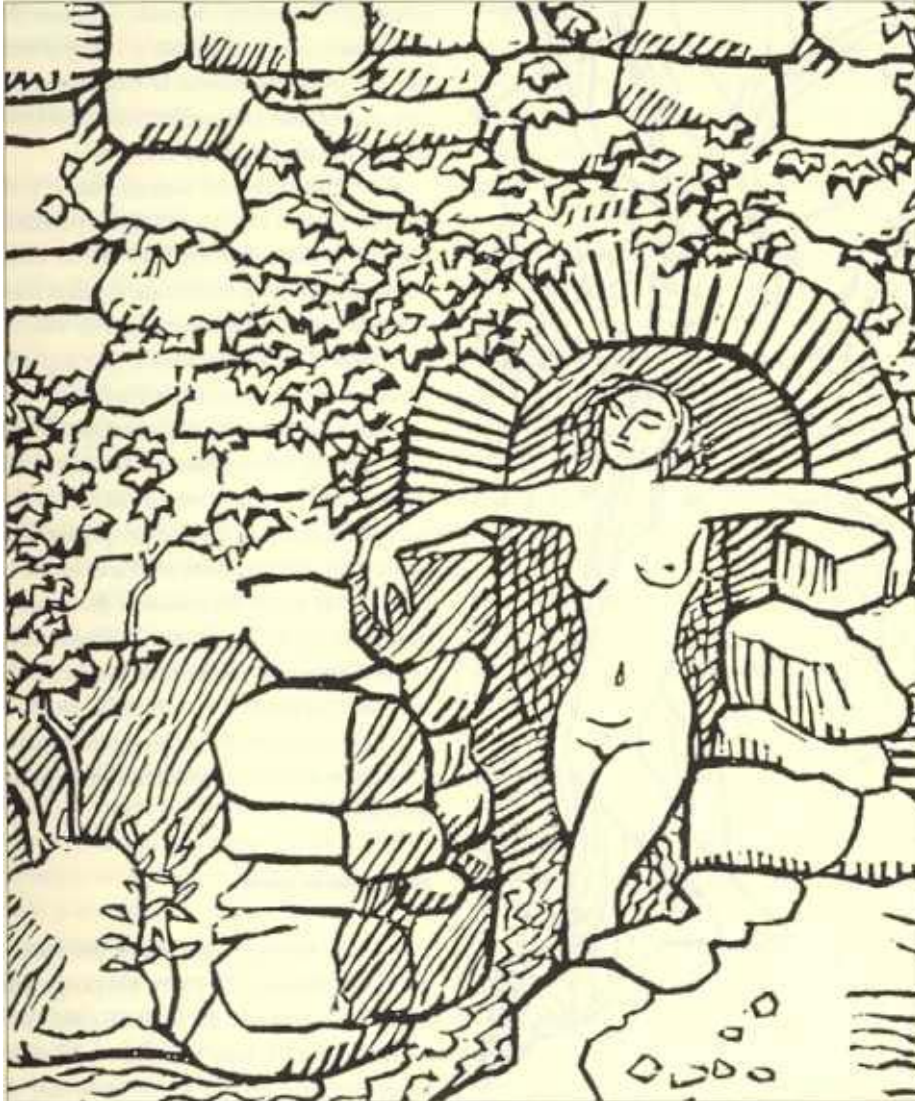
citopático o ambos. Además, algunos de estos patógenos, como CMV y VEB, pueden afectar indirectamente la expresión de VIH, al suprimir la función inmune o contribuir a la propagación del virus.

Por último otros mecanismos, por medio de los cuales los virus pueden afectar la diseminación del VIH *in vivo*, son: a través de la inducción de la activación de las células infectadas por VIH, al funcionar como antígenos y, por supuesto, como inductores de citocinas.

Hay estudios que sugieren que algunos agentes infecciosos, diferentes a los virus, pueden tener una función en la patogénesis de la infección provocada por el VIH. El que hasta ahora se ha estudiado más es el *Mycoplasma incognitus*, una cepa de *M. fermentans*. Actualmente, se desconoce la verdadera implicación de estos agentes en la activación del VIH y se investiga si estos microorganismos, u otros relacionados, participan en la patogénesis del VIH.

Buscando la salida

Desde los primeros informes del SIDA y el descubrimiento del VIH, los progresos en la patogénesis de la infección por medio del VIH, han revelado una muy compleja interacción entre el virus y el huésped. Ahora es claro que la carga viral del VIH es alta en los órganos linfoides durante todo el curso de la infección. Esto significa que medir de la carga viral en la SP no refleja con precisión el impacto real de la infección, que los eventos que suceden tempranamente en la infección por el VIH pueden tener una función determinante de la evolución subsecuente de la enfermedad y que los efectos directos del virus pueden ser suficientes para explicar la progresión a SIDA. Tampoco hay duda de que el VIH adquiere diferentes formas, que hemos definido como estrategias para evadir y enfrentar la respuesta inmunológica del huésped: la que se expresa activamente, las cuasiespecies y el virus completamente latente. Una gran parte



Aristide Maillol

de las investigaciones actuales sobre la patogénesis de la infección por medio del VIH, se dirigen a la comprensión del significado de cada una de estas formas del virus, que hacen que la latencia viral, y muchas otras características de la patogénesis de la infección debida al VIH, continúen siendo un misterio. Además, se desconoce con exactitud si las mutaciones repetidas del VIH provocan la selección de cepas más virulentas; es decir, con mayor rapidez de replicación y más citopáticas. También existe la posibilidad de que surjan cepas más virulentas en la población, como resultado de una mayor transmisión.

Por otra parte, aunque es indudable la participación del sistema inmune para

controlar, al menos en parte, la progresión de la infección debida al VIH, es incompleto el entendimiento de los mecanismos que participan en el control del virus. Probablemente las cT CD8⁺, a través de su actividad citolítica y la producción de un factor soluble anti VIH, sean la parte más importante de la respuesta inmune contra el virus. Entonces será importante determinar si hay una falla en el sistema inmune para controlar la replicación viral, o si la infección se regenera de los provirus latentes, a medida que las cT son activadas, o si ocurren ambos fenómenos.

A pesar de que se han logrado grandes avances y se han propuesto diversos mecanismos directos e indirectos, inmu-

nológicos y no inmunológicos, para explicar la disfunción y la inmunodeficiencia, no se conoce aún la manera exacta que hace que sucedan las grandes y graves alteraciones funcionales del sistema inmune y la disminución de las cT CD4⁺. En este sentido han llamado la atención particularmente: posible implicación de la autoinmunidad; la apoptosis y los superantígenos, en cuanto a la disminución de las cT CD4⁺, y del cambio del subgrupo de cT T_H1 a T_H2, en lo referente a la disfunción inmunológica. Es probable que los efectos citopáticos del VIH sobre los tejidos linfoides, sean particularmente relevantes en la inmunodeficiencia. La importancia del VIH como un patógeno humano, ha exigido que se realice un esfuerzo extraordinario, para comprender cuáles son los mecanismos que regulan su expresión génica en la célula infectada. Al respecto hay un gran número de evidencias que apoya la influencia de la red de citocinas en la regulación de la expresión del VIH. A pesar de estos avances, aún hay mucho por descubrir en lo tocante a la patogénesis del SIDA. ●

Lecturas adicionales

1. Greene, W.C., "AIDS and the immune system", *Scientific Am* 1993;269:67-73
2. Levy, J.A., "Pathogenesis of HIV infection", *Microbiol Rev* 1993;57: 183-289.
3. Pantaleo G., C. Graziosi, AS, Fauci, "The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection", *N Engl J Med* 1993; 328:327-35.
4. Fauci, A.S., moderator, "Immunopathogenic mechanisms in human immunodeficiency virus (HIV) infection", *Ann Intern Med* 1991;114:678-93.
5. McCune, J.M., "HIV-1: the infective process in vivo", *Cell* 1991;64:351-63.

Figuras y leyendas proporcionadas por Miguel Rubio del IBUNAM.

Gustavo Reyes Terán: Departamento de Infectología, Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, y División de Estudios de Postgrado, UNAM.
Samuel Ponce de León: División de Epidemiología Hospitalaria y Control de la Atención Médica, Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.