

Los caminos del VIH hacia el SIDA

LEONOR HUERTA
CARLOS LARRALDE

Mucho se ha investigado sobre el virus de la inmunodeficiencia adquirida humana (VIH) en busca de relaciones entre las manifestaciones clínicas de la enfermedad y las propiedades de las moléculas codificadas por el genoma viral.

Aunque una característica de los individuos infectados con el virus del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida humana (SIDA) es la disminución en la cantidad de linfocitos ayudadores CD4⁺, existe también una gama de otros fenómenos bioquímicos celulares que, en su conjunto, contribuyen al daño orgánico generalizado que caracteriza al SIDA y que incluye, además de la inmunodeficiencia, la autoinmunidad, trastornos metabólicos que llevan al desgaste, a neoplasias y a desórdenes neurológicos y de otros órganos.

Sobre la patogénesis del SIDA se han postulado varias hipótesis, cada una de las cuales enfatiza un evento como clave para el progreso de la infección hacia la enfermedad. Entre otras hipótesis figuran las siguientes: muerte progresiva de linfocitos T infectados, variación genética del virus que desemboca en aumento de la virulencia y escape de la respuesta inmune, activación del VIH por otras infecciones, daño a los linfocitos T de memoria, muerte de linfocitos por apoptosis, producción de linfocinas tóxicas, autoinmunidad y, recientemente, desajuste funcional por infección de los nódulos linfáticos y anergia de subtipos específicos de linfocitos T. Cada uno de estos fenómenos ocurre con distinta intensidad en diferentes circunstancias y algunos en distinto orden. También es claro que no se excluyen los unos a los otros, sino que son eventos que pueden presentarse de manera independiente o que pueden reforzarse mutuamente. El efecto, la secuencia, la proporción y las relaciones de cada uno de estos mecanismos definen la heterogeneidad de la patogénesis del SIDA.

Así, el SIDA proviene de múltiples eventos (moleculares, celulares, tisula-

res, conductuales) cuya causalidad puede rastrearse hasta los protagonistas virales (productos de expresión del genoma del VIH o de sus secuencias reguladoras). Entre los protagonistas y los eventos se traza una red que los relaciona intrincadamente y donde sus efectos ulteriores surgen aislada o colaborativamente. Así, por ejemplo, la generación de poblaciones heterogéneas de virus es un efecto inmediato de la alta tasa de mutación causada por la transcriptasa viral. En cambio, los trastornos neurológicos tienen su origen en causas tan diversas como lo son el daño a la barrera hematoencefálica por infección de células gliales por el VIH, por infecciones oportunistas y, posiblemente, por perturbación del potencial eléctrico de las neuronas; por la acción de la proteína gp120 viral y la interferencia con la neurolequina (factor neurotrófico) debido a la homología que existe en determinadas secuencias de aminoácidos de ambas moléculas.

Ciertos genes, como *gag* y *pol*, codifican para proteínas que participan primordialmente en la construcción del virus mismo. Otros, como *vpr*, *vif*, *nef*, *tat*

y *rev*, regulan la expresión de todo el genoma viral y tienen que ver con la intensidad de la reproducción del virus para ocasionar, ya sea estados de no replicación (infección silente), de proliferación intensa (durante el corto periodo de viremia activa al inicio de la infección o durante el SIDA), o replicación controlada (probablemente durante el periodo asintomático de la enfermedad).

Otros genes, particularmente *env*, codifican para productos que afectan más directamente la relación del virus con las células del huésped, determinando por ejemplo, el tipo de células a infectar (tropismo) y la interferencia con las funciones inmunológicas normales de éstas.

Además de las interconexiones entre los distintos eventos que dan lugar a una determinada manifestación clínica, otra característica importante de la red es que, aunque todos los eventos son iniciados por la infección con el VIH, no todos son continuados por él. Este es el caso de las neoplasias (Sarcoma de Kaposi, linfomas), neuropatías, infecciones (herpes, papilomavirus, tuberculosis, toxoplasmosis, etc.) como también, posiblemente, el de la autoinmunidad.

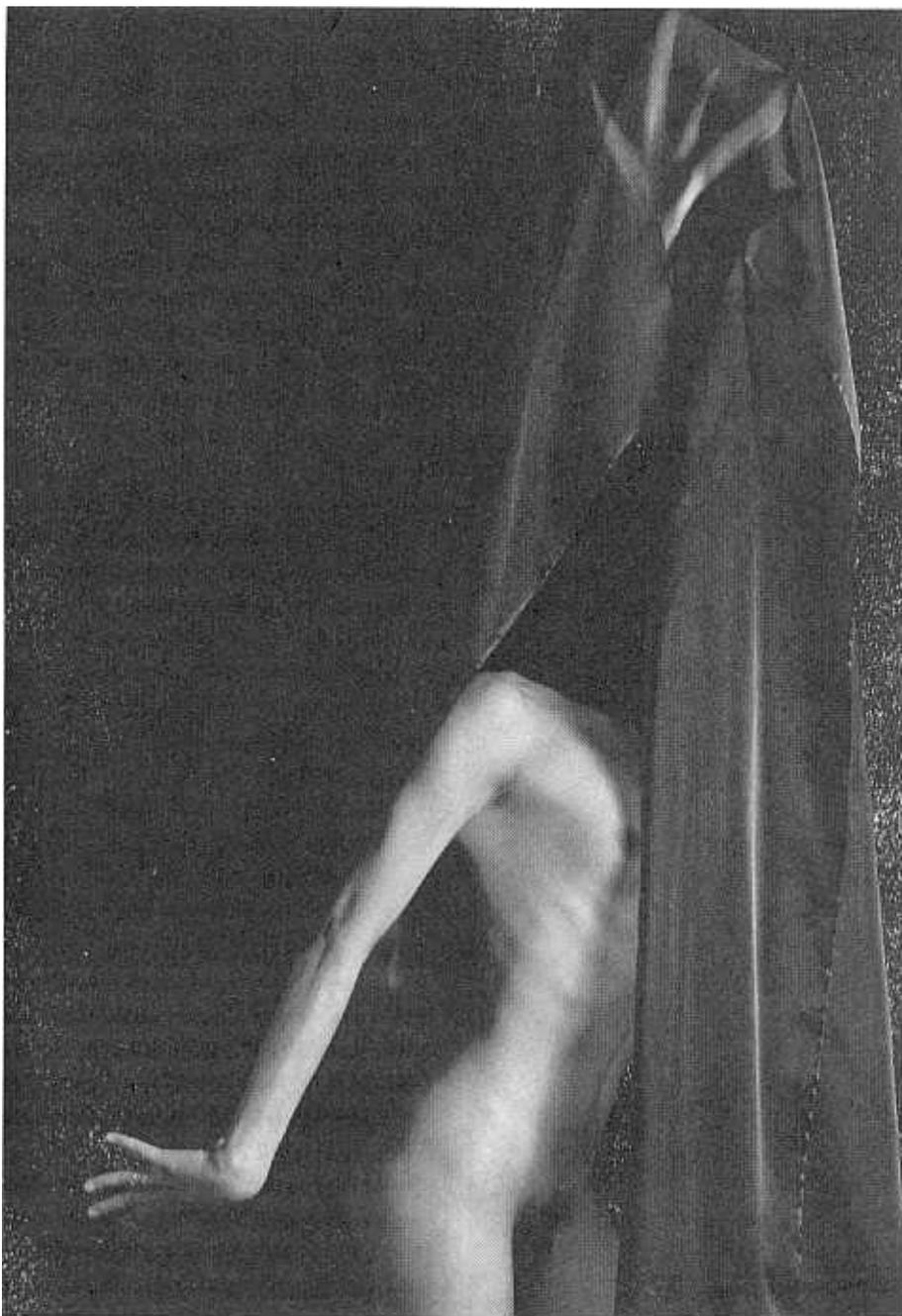
Puesto que los individuos infectados con el VIH muestran distintas formas de progresión al SIDA, tanto en tiempo como en manifestaciones clínicas, es obvio que no todas las redes son iguales, ni en el mismo individuo a distintos tiempos, ni entre varios individuos. La heterogeneidad de las infecciones es evidente a nivel del virus mismo (patogenicidad, tropismo, vulnerabilidad al ataque inmune, infectividad) y a nivel del huésped (sexo, edad). Adicionalmente, la red interacciona con lo circunstancial para generar distintos casos o formas de manifestación de la enfermedad. Así, el ambiente determina el tipo de infecciones oportunistas que colonizarán al huésped (tuberculosis, pneumonía, toxoplasmosis). A su vez, esto se relaciona con el estatus socio-económico-cultural de la población afectada.

Parecería paradójico que la autoinmunidad se postule como parte de un fenómeno de inmunodeficiencia. Sin embargo, la pérdida de la tolerancia a lo propio, inducida por el VIH a través de múltiples vías, puede jugar un papel importante en las manifestaciones de autoinmunidad clásica y en la pérdida progresiva de células T a causa del mimetismo del VIH con antígenos de la membrana de los linfocitos y a la capacidad de la proteína gp120 para unirse a células no infectadas, haciéndolas blancos potenciales del ataque inmune.

Lo que aún no queda claro, es cómo una multiplicidad de redes que transitan por un periodo asintomático, de pronto confluyen en una catástrofe común a muchos casos. Se ha propuesto que la diferencia entre el periodo asintomático y el SIDA es el cambio, más o menos súbito, desde un estado de anergia (falta de respuesta) por parte de las células Th1 (principales responsables de la inmunidad celular), a otro estado, en el cual una respuesta celular autoinmune enérgica perturba de modo irreversible el balance del organismo. En este contexto, los amplios efectos metabólicos de algunas linfocinas las convierten en podero-



Druida escomiténdose. Lourdes Almeida



...sos agentes de patogenicidad. También podría pensarse que el SIDA es el producto de la suma de múltiples variables que finalmente llevan a la trasposición de cierto umbral, después del cual es imposible compensar el daño acumulado, o bien que el síndrome se deba a uno solo o a un número pequeño de eventos causales del deterioro final que todavía no se descubren.

Después de plantear este panorama

resulta inevitable mencionar que los esquemas terapéuticos sencillos (*vgr.* drogas antivirales) solamente interfieren con una región estrecha del espectro patogénico del VIH. Igualmente, el diseño de vacunas se enfrenta al problema de la variación antigénica de las proteínas virales, a la inaccesibilidad del VIH en fase de replicación controlada o silente, y de forma muy importante, a la posibilidad de desencadenar reacciones autoinmunes.

Evidentemente, la estrategia de intervención médica para prevenir y curar el SIDA debe ser al menos tan imaginativa como la del virus para establecerse y causar la enfermedad. La contención del virus puede ser el principal objetivo durante el inicio de la infección, y el control del aparato inmune el objetivo de la fase siguiente. En la fase final no queda más que colaborar con los restos de la función inmune para combatir las infecciones oportunistas, la neoplasia y el daño funcional de órganos vitales. ●

Los lectores interesados en algún aspecto particular de la patogénesis del SIDA, pueden remitirse a los siguientes artículos, de revisión general, para la localización de la bibliografía original:

Referencias

- Capon, D.J. y R.H.R. Ward (1991), "The CD4-gp120 interaction and AIDS pathogenesis; *Annu. Rev. Immunol.* 9: 649-678.
- Dagleish A.G., F. Manca y J.A. Habeshaw (1990), "The pathogenesis of HIV-induced disease.", en: *AIDS and the new viruses.* (Eds.: Dagleish A.G. y Weiss R.A.), p. 111-124. Academic Press, San Diego, CA.
- Evans, L.A y J.A., Levi (1989). Characteristics of HIV infection and pathogenesis", *Biochem. Biophys. Acta* 989: 237-254.
- Hammar skjöld M.-L. y D., Rekosh (1989). "The molecular biology of the human immunodeficiency virus, *Biochem. Biophys. Acta* 989:269-280.
- Levy, J.A. (1993). "Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection." *Microbiol. Rev.* 57 (1): 183-289.
- Meyaard, L., H. Schuitemaker y F. Miedema (1993). "T-cell dysfunction in HIV infection: anergy due to defective antigen-presenting cell function?" *Immunology Today* 14 (4): 161-164.
- Sattentau, Q.J. (1989). "HIV infection and the immune system," *Biochem. Biophys. Acta* 989: 255-268.
- Vaishnav, Y.N. y F. Wong-Staal (1991), "The biochemistry of AIDS". *Ann. Rev. Biochem.* 60:577-630.
- Weiss, R.A. (1993), "How does HIV cause AIDS?", *Science* 260:1273-1279.

Leonor Huerta y Carlos Larralde: Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM