

# FISIOPATOLOGIA DE LAS INFECCIONES VIRALES

Elena Cánepa

## I.- INTRODUCCION

Se define la patogénesis como un conjunto de mecanismos por medio de los cuales los virus producen enfermedad en el huésped. La capacidad relativa de un virus de producir enfermedad en un huésped es conocida como virulencia. Ésta depende de una variedad de factores del huésped y virales; entre ellos podemos citar:

- la cantidad de viriones presentes en el inóculo,
- la vía de penetración de los mismos al organismo,
- la velocidad de multiplicación de los viriones,
- la respuesta del huésped: inmunológica o no inmunológica,
- la edad del huésped,
- el estado nutricional y hormonal,
- la raza,
- el medio ambiente.

La capacidad de los virus de infectar y de multiplicarse productivamente en tejidos o poblaciones celulares dentro del organismo se conoce como **tropismo**.

La interacción entre virus y huésped puede llevar a una variedad de resultados que incluyen la infección aguda, el desarrollo de infecciones persistentes (crónicas o latentes), así como oncogénesis.

### 1.- Determinantes moleculares y genéticos de la virulencia

Recientemente ha sido posible identificar en algunos sistemas virales genes y proteínas virales específicas que son importantes como determinantes de virulencia.

La virulencia, como ya se definió, representa la capacidad relativa de un virus de producir enfermedad en un huésped. Alteraciones en la virulencia se deben a cierta variedad de mecanismos. Por ejemplo: muchas mutantes de diferentes virus sensibles a la temperatura son atenuadas simplemente porque no se multiplican *in vivo* a la temperatura del huésped. En algunos casos se han identificado estudios en la patogénesis viral relacionados con genes que determinan la virulencia.

### 2.- Tropismo

El modelo de enfermedad sistémica producida durante una infección viral aguda depende en gran parte de los órganos específicos del huésped que están infectados y en muchos casos de la capacidad de los virus de infectar poblaciones de células dentro de estos órganos (tropismo). El tropismo tisular de un virus está influenciado por la interacción entre la variedad del

huésped y factores virales.

Aunque se ha puesto gran atención en la importancia de las proteínas virales para la adsorción a la célula (Ej.: las glicoproteínas de envoltura como la hemaglutinina del virus de influenza, la gp 120 para el virus de la inmunodeficiencia humana, la gp 350/220 para el virus de Epstein-Barr) y en receptores virales específicos en las células blanco (Ej.: receptores CD4 para el HIV, receptor C3d para el virus de Epstein-Barr), se ha aclarado también que existe otra variedad de interacciones virus-huésped que pueden jugar un rol importante para determinar el tropismo final de los virus. Por ejemplo, factores intracelulares y la puerta de entrada viral pueden ser determinantes importantes del tropismo. También pueden jugar un papel en el mismo, la edad, el sexo, el estado nutricional y el background genético. La importancia de la edad y el sexo del huésped en relación con la producción de una enfermedad viral puede observarse en una gran variedad de infecciones virales humanas y animales. Virus como el de la varicela, el virus de Epstein-Barr, paperas, polio y hepatitis A producen infecciones mucho más leves en los niños que en los adultos.

## II.- RESERVORIO DE LOS VIRUS Y CONDICIONES DE SU TRANSMISION

La mayor parte de los virus son de distribución mundial. En las infecciones virales humanas el principal reservorio de los virus es el propio hombre infectado con o sin manifestaciones clínicas, y esta última es la vía mayor de diseminación de virus, porque la mayoría de las infecciones son asintomáticas y por ese carácter no limitan la actividad del individuo.

Los niños son una fuente de infección frecuente porque generalmente desarrollan la primoinfección, que cursa a menudo en forma inaparente o benigna. Ellos constituyen un importante reservorio de virus en los casos de sarampión, varicela, hepatitis A, Citomegalovirus, y es a partir de ellos que se infectan adultos y adolescentes. Otro reservorio son los individuos que padecen infecciones virales crónicas con o sin signos clínicos pero que excretan los virus durante meses o años. Por ejemplo: Hepatitis B crónica. A partir de estos reservorios la transmisión se hace de una persona a otra por vía directa entre dos individuos o por vía indirecta por intermedio del medio externo.

Los virus **frágiles**, que son aquellos que poseen envoltura (**Herpesviridae**, **Paramixoviridae** y **Retroviridae**) se transmiten por contacto directo

persona a persona o por vía aerógena cuando hay muchos individuos juntos en un mismo recinto (Por ejemplo: sarampión).

Los virus **resistentes** al medio ambiente son en general virus desnudos (Enterovirus, Virus de la hepatitis A, Rotavirus y Adenovirus) y pueden encontrarse durante largos períodos en aguas residuales, ríos y piscinas. Se pueden transmitir por contacto indirecto.

Como excepción, el virus de la hepatitis B, a pesar de ser envuelto, puede persistir por un tiempo en objetos contaminados por la sangre.

### III.- PATOGENESIS DE LA INFECCION VIRAL

Para provocar enfermedad un virus debe tener una puerta de entrada al organismo del huésped, tener afinidad con los receptores de la superficie celular que le permitan penetrar en la célula y luego multiplicarse allí. Luego de multiplicarse en las células sensibles, los virus las lisan e infectan otras células pudiendo así destruir todo un tejido o un órgano. La extensión de la infección generalmente está limitada por los mecanismos de defensa del huésped y las consecuencias de la misma dependen del número de células destruidas y de las posibilidades que tiene el organismo de reponerlas.

#### III.-1. Modelos de infección

Cuando una célula es infectada por un virus existen 3 consecuencias posibles:

##### a.- Infección lítica

El virus experimenta múltiples ciclos de replicación, lo que da como resultado la muerte de la célula huésped que ha actuado como una fábrica para la producción viral. Ej. Poliovirus, virus influenza, etc.

##### b.- Infecciones persistentes

La desaparición de los síntomas y de la enfermedad no siempre está acompañada de la eliminación del virus, sino que se prolonga con la persistencia del material genómico viral de alguna forma. Esto puede traer como consecuencia la recurrencia de la forma aguda de la enfermedad o una enfermedad de progresión lenta que puede parecerse o no a las condiciones originales.

El mecanismo preciso por el cual los virus persisten *in vivo* habitualmente no es bien comprendido a nivel molecular.

Las enfermedades virales persistentes se dividieron tradicionalmente en dos categorías:

##### b.1.- Infecciones persistentes (crónicas productivas)

En ellas los virus infecciosos están presentes y pueden ser recuperados por métodos biológicos convencionales. Ej. Infecciones virales persistentes con producción

continua del virus: Hepatitis B.

##### b.2.- Infecciones latentes

Son infecciones persistentes en las cuales el genoma viral está presente, pero las partículas infecciosas no se producen más que en períodos intermitentes de episodios de reactivación. Ej.: Herpesvirus.

Es difícil dar una definición de infección viral persistente latente o productiva. Los términos no son absolutos y la persistencia comprende estadios de infección productiva y latente.

##### c.- Infección transformante

Resulta a menudo de la integración de la totalidad o de parte del genoma viral al genoma celular.

La célula transformada adquiere características morfológicas y biológicas nuevas: aumento de la velocidad de crecimiento, pérdida de la inhibición de contacto e inmortalización. La infección transformante es la base de los procesos de oncogénesis viral.

Ej.: Hepatitis B, virus de Epstein-Barr, algunos tipos de Papilomavirus.

**Cuando un individuo es infectado por un virus se pueden dar los siguientes tipos de infección:**

##### a.- Infección aguda

Ejemplo: Influenza

##### b.- Infección persistente

b.1.- *Crónica productiva*: HIV, Hepatitis B (HBV).

b.2.- *Latente con o sin reactivaciones*: Ej.: Papilomavirus, Herpesvirus.

##### c.- Infecciones localizadas

Ejemplo: Papilomavirus, influenza, Zoster. (Ver Tabla 1).

##### d.- Infecciones generalizadas

Ejemplo: Infección por HIV, sarampión, infección mononucleósica (Virus de Epstein-Barr). (Ver tabla 1).

##### e.- Infección primaria

Se considera así a aquella infección en la cual el huésped toma contacto con el agente viral por primera vez.

##### f.- Reinfeción

Es cuando un huésped toma contacto con una cepa viral diferente a la que contactó la primera vez.

### III.- 2) Vías de penetración del virus al organismo

Dentro de las vías de penetración de los virus al organismo debemos citar la piel, la vía digestiva, el

tracto respiratorio, la conjuntiva y el tracto genital. De las nombradas anteriormente las más frecuentes son la vía respiratoria y la vía digestiva.

*a.- Tracto Respiratorio*

El contagio se da por contacto directo con un sujeto infectado, por ejemplo por inhalación. Importa recordar aquí los mecanismos de defensa que juegan un rol importante en la detención de la infección:

- la capa mucociliar cumple un papel protector que se ve disminuido por el frío, el tabaco, la polución ambiental y por ciertos virus que tienen afinidad por el epitelio respiratorio (sarampión, influenza),
- los macrófagos de los alvéolos pulmonares,
- la IgA secretora.

Las células secretoras de mucus ayudadas por el epitelio ciliado limpian las vías respiratorias del material extraño a través de su continuo movimiento hacia el exterior del tracto respiratorio. Tanto mecanismos de inmunidad humoral como celular actúan para proteger al huésped de las infecciones virales.

Los virus responsables de enfermedades respiratorias producen alteración o necrosis del epitelio, permanecen localizados en el tracto respiratorio (rinovirus, adenovirus, influenzavirus, parainfluenza virus, virus respiratorio sincicial). Por el contrario, otros virus penetran por esta vía, dan sintomatología clínica local en mayor o menor grado (virus de la viruela, varicela, sarampión, paperas, rubéola, etc.), pero las manifestaciones clínicas más relevantes se producen en otros órganos blanco del organismo. Estas son las infecciones generalizadas a punto de partida respiratorio.

*b.- Tracto digestivo*

La transmisión se realiza por ingestión de agua, alimentos y objetos contaminados (fomites).

Para iniciar una infección a través del tracto digestivo un virus debe tener las siguientes propiedades:

- estabilidad al ácido,
- resistencia a la pérdida de infectividad en presencia de sales biliares, y
- resistencia a la inactivación por enzimas proteolíticas.

La mayor parte de los virus envueltos son destruidos por el HP ácido del estómago y de las sales biliares antes de llegar al intestino delgado. Sólo virus resistentes pueden infectar las células del tracto intestinal, que es su sitio de multiplicación primario. Los anticuerpos IgA secretorios locales son un medio de defensa importante para el intestino.

Algunas infecciones permanecen localizadas en el intestino (gastroenteritis a rotavirus o a agente de Norwalk); otros virus luego de multiplicarse en las células intestinales se diseminan a partir del foco intestinal dando una infección generalizada. Ej.: Enterovirus. La mucosa orofaríngea puede ser una puerta de entrada para ciertos virus como Herpes Simplex, y algunos Coxackivirus.

*c.- Piel*

Cuando no está alterada es una barrera infranqueable para los virus. Sin embargo una lesión mínima puede ser la puerta de entrada. Algunos virus no se transmiten más que a través de la piel y producen infecciones localizadas en el tejido cutáneo, como los virus de las verrugas humanas (Papovaviridae) o el virus del Molluscum contagiosum (Poxviridae). Otros virus penetran

<b>TABLA 1- EJEMPLOS DE INFECCIONES LOCALIZADAS Y GENERALIZADAS</b>		
	<b>INFECCIONES</b>	<b>PRINCIPALES BLANCOS</b>
<b>LOCALIZADAS</b>	Influenza Rinitis Gastroenteritis, Rotavirus Recurrencia Herpética cutáneo-mucosa Zoster Infeccion genital a Papilomavirus	Tracto Respiratorio Tracto Respiratorio Tracto gastrointestinal Piel Piel Tracto genital
<b>GENERALIZADAS</b>	Rubeola Sarampión Varicela Meningitis virales Infeccion por HIV Infeccion mononucleósica Eritema infeccioso (Parvovirus)	Piel Piel y Cerebro Piel Meninges Tejido linfoide y macrófagos Tejido linfoide Piel

Tomado de Virologie Médicale, A.Mammette, EditionC. et R., 14a. edición 1992.

directamente en los tejidos subcutáneos y luego se diseminan dando enfermedades generalizadas.

La barrera cutánea se puede sobrepasar por una picadura de un artrópodo (Arbovirus) o por la inoculación accidental (agujas cortantes) o terapéutica (transfusiones), también puede sobrepasarse en el caso de mordedura de animales (virus rábico).

#### *d.- Conjuntiva*

Los virus depositados mecánicamente en los ojos por los pañuelos, los dedos, las servilletas, pueden ser eliminados por las lágrimas, pero en un cierto número de casos la conjuntiva es infectada.

Los Adenovirus tipo 8 son transmitidos por los instrumentos de oftalmología, o en las piscinas; el virus Herpes simplex tipo 1, el virus de la viruela vacuna, el Enterovirus 70 dan también patología ocular. Las conjuntivas del recién nacido son muy sensibles al virus Herpes simplex que puede estar presente en las vías genitales de la madre.

#### *e.- Tracto genital*

Las infecciones del tracto genital permanecen en general localizadas (Herpes simplex tipo 2, Papilomavirus genital). Algunos otros virus pueden ser transmitidos por otras vías además de la sexual (Citomegalovirus, virus de la hepatitis B, HIV).

#### *f.- Infección del feto*

Esta infección implica modos de transmisión particulares.

Los agentes virales que causan infección del feto o del recién nacido pueden ser agrupados en relación con el momento del embarazo en que se produce la transmisión.

Un grupo lo constituyen los virus de transmisión transplacentaria. Estos son virus que producen viremias o infectan células circulantes, mecanismo por el cual llegan hasta la placenta. El virus atraviesa la placenta mediante la infección de las células coriónicas o por microinfartos que alteran su permeabilidad. La integridad estructural de la placenta y una inmunidad adecuada son factores importantes para evitar la transmisión al feto. Los virus que han sido asociados a transmisión transplacentaria son: rubéola, Citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), Herpes simplex, varicela zoster, parotiditis, viruela, Vaccinia, hepatitis B, Parvovirus B19 y Enterovirus.

- El segundo grupo es el de aquellos virus que se transmiten durante el parto (VHS, HBV, CMV, HIV, Enterovirus, Papilomavirus, varicela zoster), durante la lactancia materna (CMV, hepatitis B, HIV), en

transfusiones de sangre (hepatitis B, hepatitis C, HIV, CMV) y en forma nosocomial (Rotavirus, Enterovirus, influenza, virus respiratorio sincicial, CMV, HSV).

Los pertenecientes al primer grupo producen las llamadas infecciones congénitas y los del último grupo son los causantes de infecciones perinatales.

Las consecuencias de las infecciones in útero son variadas: aborto, malformaciones congénitas, signos de fetopatía, o misma ausencia total de signos clínicos al nacer.

### **III.-3) DISEMINACION DE LOS VIRUS EN EL ORGANISMO**

Luego de su multiplicación en las células de la puerta de entrada o en los tejidos próximos, los virus penetran en los ganglios linfoides y pasan al torrente sanguíneo para ocasionar viremia -de corta duración en general- que les va a permitir afectar a los órganos blanco. Si la viremia es prolongada, las transfusiones de sangre pueden constituirse en un excelente medio de transmisión del virus (hepatitis B, virus de Epstein-Barr, Citomegalovirus). En algunos casos los virus se diseminan a los órganos blanco por las fibras nerviosas (Ej.: rabia, encefalitis herpética en ciertos casos).

### **III.-4) PERIODO DE INCUBACION**

Es el período entre la exposición (contagio) y los primeros signos clínicos. Es un período corto (de 1 a 5 días) para las enfermedades localizadas (infecciones respiratorias). Es más prolongado (10 a 20 días) cuando el virus debe diseminarse antes de afectar su tejido blanco (virus del sarampión, de la varicela, de la rubéola, etc.) Existen excepciones que confirman la regla: las verrugas son infecciones localizadas con un período de incubación largo; los Arbovirus son infecciones generalizadas con un período de incubación corto. Es importante la duración de los períodos de incubación porque orienta al médico sobre la posible etiología frente a un caso clínico (tabla 2).

### **III.-5) COMPROMISO DE TEJIDOS BLANCO LUEGO DE LA DISEMINACION**

#### **a.- La Piel**

La piel es uno de los blancos más frecuentes de los virus. Las manifestaciones cutáneas están presentes en un gran número de infecciones virales agudas, por toque directo del virus o por intervención de complejos inmunes.

Las enfermedades eruptivas son siempre enfermedades generalizadas.

**Erupciones máculo-papulomatosas:** Los viriones desde

la sangre invaden los endotelios de los capilares y vénulas de la dermis y provocan una dilatación local de los vasos (máculas); si hay además un edema e infiltración celular de la región se trata de una pápula. Las pueden dar infecciones con los virus del sarampión, de la rubéola, algunos Echovirus, Coxsackievirus, Adenovirus y el Parvovirus B19.

**Erupciones vesiculares:** Si la infección viral afecta la epidermis y conduce a un exudado con células mononucleares, aparece una vesícula, que es una fuente de diseminación de viriones por ruptura de la misma.

Podemos citar como ejemplos al herpes, varicela-zoster y erupciones causadas por varios Coxsackievirus.

Las vesículas pueden evolucionar a pústulas que pueden secarse y dejar una costra: erupción vesículo-pustulosa. Ejemplos: viruela, vacuna.

Las erupciones no se producen sólo a nivel de la piel (exantema) sino también sobre las mucosas (enanema), lugar donde las vesículas se rompen con mucha facilidad.

**b.- Sistema Nervioso Central**

La diseminación de los virus hasta los órganos blanco se realiza la mayor parte de las veces por vía hematogena: Enterovirus, virus de las paperas; en el feto: el virus de la rubéola y el Citomegalovirus.

Los virus pueden lesionar las meninges (meningitis), el

cerebro (encefalitis), el cerebelo (cerebelitis), la médula espinal (mielitis).

El virus rábico llega al sistema nervioso central por diseminación a lo largo de los filetes nerviosos; el HIV lo hace probablemente a través de los macrófagos.

Los virus destruyen preferencialmente ciertas células: los Poliovirus tienen preferencia por las células del cuerno anterior de la médula (motoneurona anterior), los Arbovirus afectan las células encefálicas y el virus del Herpes simplex puede afectar a todas las células del sistema nervioso.

**c.- Hígado**

El hígado es un blanco relevante para los viriones circulantes. En general, éstos son fagocitados y destruidos allí, pero algunos se multiplican e invaden el parénquima hepático: virus de la hepatitis A y B, virus no A no B, virus de la fiebre amarilla, ciertos Poxvirus, y también el virus del Herpes simplex y el Citomegalovirus.

**d.- Tejido Hematopoyético**

Es un blanco importante para Citomegalovirus (leucocitos), virus de Epstein-Barr (linfocitos B), HIV (linfocitos T4, macrófagos) y HTLV1 (linfocitos T).

**e.- Diversos**

Las glándulas salivales son infectadas por el virus de las paperas (virus urleano), por el virus Herpes simplex y el Citomegalovirus. El músculo estriado es infectado por

<b>TABLA 2: INCUBACION MEDIA E INCIDENCIA DE LAS INFECCIONES ASINTOMATICAS.</b>		
	<b>Incidencia de las infecciones inaparentes</b>	<b>Periodo de Incubacion medio de la enfermedad (en días)</b>
<b>Virus o Enf.</b>		
Gripe	++	1 - 3
Herpes simplex	+++	5 - 7
Enterovirus	,++++	7 - 15
Sarampion	,+/-	10
Viruela	,+/-	12
Paperas	,+	14 -21
Rubeola	,++	18 - 20
Hepatitis A	,++++	15 - 45
Virus pstein Barr	,++++	30 - 40
Hepatitis B	,+++	mas de 50
Rabia	,-	40

Tomado de Virologie Médicale, A. Mammette, Editions C. et. R, 14a. edición 1992

los virus influenza y por ciertos Arbovirus. El corazón puede ser infectado por virus Coxsackie B.

### III. 3) EXCRECIÓN VIRAL

Es importante conocer las vías de salida para comprender la contaminación del medio exterior y la de otros individuos. La excreción se realiza por:

#### a.- El tracto respiratorio:

A través de la tos o del estornudo (sarampión, gripe, resfrió, viruela).

#### b.- La saliva:

Los virus que infectan las glándulas salivales pueden ser excretados y transmitidos por la saliva; en los niños, por los dedos y los objetos recubiertos de saliva (virus de las paperas), y en los adolescentes y adultos jóvenes también por el beso (virus de Epstein-Barr).

El virus de la rabia se transmite por la saliva de los animales infectados.

#### c.- La piel:

- Cuando hay una erupción vesicular (viruela, herpes, varicela) se eliminan virus al exterior al rascarse las vesículas y las costras.
- Se pueden liberar al exterior a partir de verrugas cuando hay una lesión por abrasión

#### d.- Tracto intestinal:

Todos los virus que infectan las células intestinales se eliminan por las materias fecales y contaminan el agua y los alimentos: Enterovirus, virus de la hepatitis A, Rotavirus.

#### e.- Orina:

Es una forma importante de excreción viral hacia el medio ambiente en el caso del virus de las paperas, del sarampión, de la rubéola, el Citomegalovirus y los Arenavirus.

#### f.- Esperma:

Por él se excretan los virus de la hepatitis B, el Citomegalovirus, el HIV.

#### g.- Leche materna:

Transmite el Citomegalovirus, el virus de las paperas (virus Urleano), ciertos Retrovirus humanos.

### IV.- CURACIÓN E INMUNIDAD

La curación de la infección viral se obtiene por interacciones complejas entre las células endoteliales, macrófagos e interferones, que intervienen muy rápidamente y además por los linfocitos T citotóxicos.

La inmunidad (o protección contra una reinfección por el mismo virus) parece estar dada fundamentalmente por las defensas inmunológicas humorales. Los anticuerpos neutralizantes (IgG e IgA) son eficaces contra los viriones extracelulares y se combinan con las proteínas de la superficie de los virus. Ellos impiden la adsorción de los virus a las células. Se los encuentra en el suero sanguíneo y en la superficie de las mucosas (IgA secretora).

Los anticuerpos circulantes protegen contra las infecciones generalizadas neutralizando los virus durante su fase virémica (sarampión, paperas, varicela, rubéola, poliomielitis, viruela, fiebre amarilla); por el contrario, son los anticuerpos locales los que protegen al individuo contra las infecciones a nivel de la puerta de entrada (gripe, resfrió, gastroenteritis, poliomielitis). Todos estos anticuerpos juegan un rol capital en la prevención de la infección. La inmunidad contra el mismo tipo antigénico de un virus dura en general algunos años, y son las infecciones inaparentes las responsables de la inmunidad duradera. En ciertos casos, la respuesta inmunológica es en parte responsable de la enfermedad viral (inmunopatología).

Desde un punto de vista práctico es conveniente dividir la respuesta inmune en dos tipos:

**a.- Respuesta específica**

**b.- Respuesta inespecífica**

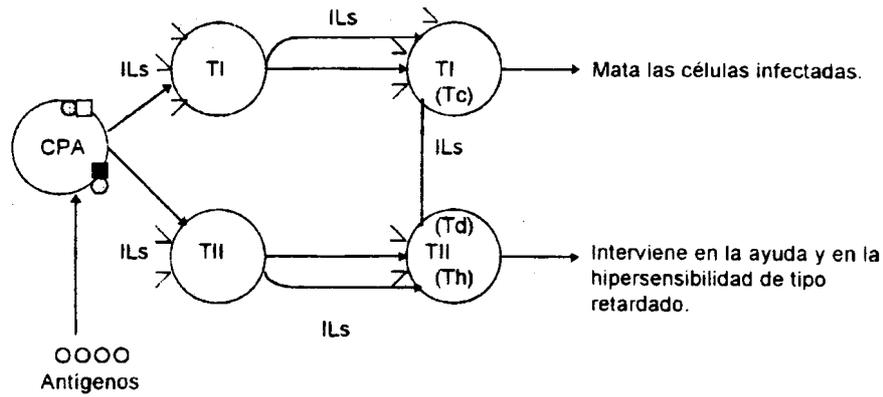
#### **a.- Respuesta inespecífica**

En los huéspedes no inmunizados, antes de que los componentes específicos de la respuesta inmune puedan ser detectados, existe un período de latencia de algunos días posteriores a la infección. Es particularmente durante este período que la respuesta inespecífica a la infección se hace aparente y puede limitar la replicación viral.

La infección induce una respuesta inflamatoria en una variedad de células, tales como neutrófilos y monocitos, pero son primordialmente los leucocitos polimorfonucleares (LPMN) los que se dirigen al sitio de la infección. La activación de las células Natural killer (NK) también contribuye a disminuir los títulos virales elevados por intermedio de los interferones alfa y beta. Las células NK son linfocitos grandes granulares con una morfología característica. Se cree que reconocen estructuras en las glicoproteínas de alto peso molecular que aparecen en la superficie de las células infectadas por virus.

#### **b.- Respuesta específica**

Esta respuesta está mediada por una variedad de células presentadoras de antígenos (CPA), y por dos clases de



- CPA - Célula presentadora de antígenos.
- ILs - Interleuquinas.
- - Antígenos MHC I
- - Antígenos MHC II
- OOOO - Péptidos de antígenos degradados que se unen a antígenos de MHC.
- ▷ - Receptores de células T.
- T I y T II - Células restringidas a clase I y II.
- Tc - Células T citotóxicas.
- Th - Células T helper.
- Td - Células T mediadoras de la hipersensibilidad de tipo retardado.

linfocitos: linfocitos B o derivados de la médula ósea y linfocitos T o derivados del timo. La mayoría de las células presentadoras de antígenos procesan el antígeno de tal forma que pueda ser reconocido por las células T.

Estas células presentadoras de antígenos pueden hacerlo a los complejos de histocompatibilidad mayores de clase I y II.

#### - Complejo de histocompatibilidad mayor de clase II (MHC II)

Algunos de los péptidos producidos por la degradación de los antígenos se asocian con antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC II). Este complejo es transportado hacia la membrana plasmática, donde es expresado y es específicamente reconocido por una célula T receptora.

La célula presentadora de antígenos (CPA) también segrega algunas interleuquinas (ILs) que se unen a los receptores en las células T. Luego de esto las células se multiplican y se diferencian, transformándose en T helper (Th) o T supresoras (Ts), cuyo papel es ayudar o suprimir la activación de las células T o B para que se transformen en células efectoras. Es así que la célula Th es una célula T del MHC II y puede luego diferenciarse para transformarse en célula efectora (Td) que media las reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado. De estudios realizados en ratones hay evidencia de la existencia de dos tipos de células Th (Th1 y Th2) que segregarían patrones diferentes de interleuquinas.

#### - Complejo de histocompatibilidad mayor de clase I

#### (MHC I)

Por el contrario, la partícula viral infecciosa puede reconocer un receptor en la célula presentadora de antígenos, puede penetrar en ella por endocitosis y replicarse produciendo una infección abortiva o productiva.

Algunas proteínas virales que se sintetizan dentro de la célula son degradadas a péptidos que se pueden asociar con antígenos del MHC I. Luego de expresarse a nivel de la superficie celular, estos péptidos pueden ser reconocidos por una célula T del MHC I.

Esta célula T se transforma en un efector (Tc) que posee actividad citolítica (lisis mediada por células). La célula final de esta vía tiene una vida media corta.

- La célula B inmunocompetente también puede presentar antígenos. Un epitopo es específicamente reconocido por el receptor IgM de la célula. El complejo así formado penetra a la célula por endocitosis y es degradado dentro de la misma de una forma similar al proceso que se lleva a cabo a nivel de los macrófagos. Aumenta la expresión de los antígenos MHC II en la célula, y el complejo péptido-MHC es transportado a la superficie celular. Al ser reconocido por el receptor de una célula Th se produce liberación de interleuquinas, tales como IL4 e IL6, que activan a las células B. Esto resulta en un proceso de diferenciación por medio del cual se forman células secretoras de IgG, IgA e IgE. En este caso también la célula final diferenciada (la célula plasmática) tiene una vida media corta.

La memoria inmunológica comprende la generación de un número aumentado (10 a 1000 veces) de células T o B con una especificidad de receptores similar a la de las células precursoras. Existen marcadores superficiales que contribuyen a diferenciar las células precursoras de las células memoria.

La respuesta específica de anticuerpos puede estar presente durante muchos años luego de una única infección viral y en ausencia de reexposiciones al mismo virus. Es sólo en las infecciones virales en las que generalmente se encuentran anticuerpos contra péptidos y carbohidratos.

Los niños menores de 2 años responden muy pobremente a los antígenos polisacáridos. Generalmente son los anticuerpos contra secuencias peptídicas los más protectores en las infecciones virales.

### **Respuesta inmune ante una infección viral aguda**

#### **Infección primaria**

En muchas infecciones los virus replican y la respuesta inmune primero controla y luego detiene completamente la infección, de tal forma que los virus no persisten en la mayoría de las personas.

Se han descrito 4 estadios en esta respuesta inmune:

- El virus reconoce un receptor celular, penetra en la célula y se replica allí. Las nuevas progenies virales infectan otras células.
- La respuesta inespecífica limita la extensión de la replicación viral.
- Aparecen las células T reguladoras y las T efectoras antes de que la respuesta de anticuerpos sea detectada. La respuesta IgM se produce antes que la respuesta IgG, IgA e IgE. La prevalencia de los diferentes isotipos depende de la vía de infección y del patrón de interleuquinas segregadas por las células Th.
- Generación de células memoria T y B.

Se piensa que la persistencia de los antígenos virales es la razón por la cual las células secretoras de anticuerpos permanecen en el tiempo. Primero aparece la secreción de IgM y luego la de IgG e IgA. IgM e IgG se encuentran hasta 8 y 12 meses luego de la infección, mientras que IgG se mantiene por más tiempo. Las células Tc memoria alcanzan sus máximos niveles a las 2 semanas y se mantienen elevadas de por vida, por lo menos así se demostró en experiencias con ratones.

Los niveles máximos de células B memoria se producen más tardíamente y luego disminuyen con el tiempo.

#### **Infección secundaria**

La presencia de anticuerpos específicos de la primoinfección neutraliza muchas veces los virus de una segunda infección.

La respuesta inespecífica colabora para limitar la replicación de los virus. La respuesta específica, humoral y mediada por células, se produce más rápidamente que en la respuesta primaria. La dimensión de esta respuesta depende de la cantidad de virus no neutralizados. Las células infectadas son destruidas por las células Tc, por la citotoxicidad a anticuerpos mediada por células y por la lisis mediada por anticuerpos más complemento. La infección es en estos casos de corta duración.

#### **IgA**

Dado que los virus penetran al organismo la mayor parte de las veces a través de superficies mucosas, como el intestino, las vías respiratorias y el tracto génitourinario, la IgA secretora que es segregada en esos lugares es ideal como primera línea de defensa para el organismo. Es un compuesto muy estable, que resiste a la degradación proteolítica.

#### **Inmunidad mediada por células**

La inmunidad mediada por células se relaciona con la eliminación de las células infectadas de los órganos donde el virus crece. Esto termina con la producción de nuevos virus, impidiendo la posterior difusión del proceso infeccioso.

Mientras que las inmunoglobulinas específicas antivirales son muy importantes para neutralizar viriones libres y es por ello que juegan un rol central en la resistencia a la reinfección, experimentos con transferencia de anticuerpos indican que los mecanismos mediados por las inmunoglobulinas son menos efectivos para eliminar al virus de los tejidos sólidos.

La remoción de las células infectadas generalmente depende de linfocitos específicos para el virus derivados del timo.

#### **LECTURAS RECOMENDADAS**

- Virologie Médicale; A. Mammette, 14a edición, 1992.
- Virología Médica; G. Carballal, El Ateneo, edición 1992.
- Virology, 2nd Edition, edited by B.N. Fields, D.M. Knipe et al., Raven Press Ltd. New York, 1990.
- Encyclopedia of Virology, edited by Robert G. Webster and Allan Granoff, Academic Press, 1994.