



Infección vírica persistente y enfermedad respiratoria

J.A. Barberà

Servei de Pneumologia. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona.

Existe en la actualidad un interés creciente por determinar en qué medida las infecciones víricas pueden jugar algún papel en la patogenia de distintas enfermedades respiratorias. Este interés viene promovido por el reconocimiento de que algunos virus están directamente implicados en la etiología de enfermedades no infecciosas (leucosis, linfomas) y por la disponibilidad de nuevas técnicas, inmunológicas y de biología molecular, que permiten la detección de infecciones víricas en fases no replicativas o en las que no existe una expresión antigénica completa, proporcionando una sensibilidad diagnóstica superior a la de las técnicas microbiológicas clásicas¹.

El modelo más común de infección vírica aguda es aquel en que el virus se introduce en la célula, libera su material genético y se replica utilizando la maquinaria celular. El resultado de la replicación vírica suele ser la destrucción de la célula huésped, bien por efecto directo del virus sobre la membrana celular y/o la síntesis de proteínas, bien por la acción citotóxica del sistema inmunitario del huésped sobre las células infectadas. Sin embargo, no todas las infecciones víricas conducen irremediablemente a la destrucción de la célula huésped. Algunos virus (retrovirus, herpesvirus, adenovirus, papovavirus) pueden establecer infecciones no replicativas que persisten en la célula huésped durante todo su ciclo vital². En otras ocasiones, los agentes víricos infectan células que no son permisivas para la completa replicación del virus, estableciéndose infecciones persistentes en estas células. Es más, un virus que destruye a su célula huésped no puede sobrevivir, por lo tanto la selección natural favorece a aquellos virus que permiten la supervivencia del huésped y a aquellos huéspedes que no son dañados por los virus. Son estas infecciones persistentes las que poseen un mayor interés como posible mecanismo etiopatogénico de algunas enfermedades respiratorias crónicas.

Se distinguen dos tipos de infecciones víricas persistentes, la infección persistente *per se* y la infección

latente. En la infección persistente, la célula contiene virus que mantienen un grado atenuado de replicación que no llega a destruirla. En la infección latente es posible detectar el genoma vírico en el interior de la célula huésped, pero no existe evidencia de replicación vírica activa. Para que se establezca una infección vírica persistente o latente, es necesario que la expresión genética del virus esté reducida y que se eluda la vigilancia ejercida por el sistema inmune del huésped³. La reducción de la expresión genética puede tener lugar por mutaciones específicas del genoma vírico o por la supresión de los genes que inducen la replicación activa. Un mecanismo mediante el cual algunos virus consiguen eludir la vigilancia por el sistema inmune consiste en suprimir la expresión de aquellas proteínas de superficie en la célula huésped que ejercen de estímulo antigénico.

La existencia de una infección vírica persistente o latente en una célula puede modificar sustancialmente algunas de sus funciones, sin llegar a alterar las más vitales (integridad de membrana, síntesis de proteínas), y dar lugar a distintas enfermedades. Algunos virus pueden producir neoplasias al incorporarse su material genético al genoma de la célula huésped e inducir su proliferación incontrolada (virus linfotrópico de células-T humano, virus de Epstein-Barr, papilomavirus). Sin embargo, existen mecanismos más sutiles mediante los cuales las infecciones víricas persistentes o latentes pueden dar lugar a enfermedad. Algunos de estos mecanismos implican alteraciones de la inmunidad celular o humoral del huésped, tales como: (1) la provocación de una "hiperrespuesta" de tipo celular que afecta tanto a las células infectadas como a las que no lo están; (2) la formación de inmunocomplejos circulantes de anticuerpos específicos frente a antígenos víricos; y (3) la inducción de reacciones cruzadas de anticuerpos contra proteínas del propio huésped que presentan regiones homólogas con proteínas víricas.

El aparato respiratorio está particularmente expuesto a la presencia de infecciones víricas persistentes o latentes. En primer lugar, porque es un sistema abierto al exterior que sirve de puerta de entrada a un gran



número de agentes víricos, en el que se producen con frecuencia infecciones agudas. En segundo lugar, porque la red capilar pulmonar actúa de filtro sanguíneo, existiendo una mayor oportunidad de asentamiento de alteraciones inmunológicas originadas en otras partes del organismo. Si bien es todavía escasa la información en este campo, recientemente se han aportado datos acerca de la posible implicación de infecciones víricas persistentes o latentes en la patogenia de enfermedades de la vía aérea y del intersticio pulmonar.

Desde hace años se viene planteando la hipótesis de que infecciones víricas persistentes o latentes de la vía aérea pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Ello se basa en el hecho de que sólo un 15 % de los fumadores desarrollan esta enfermedad, y en que las infecciones víricas bronquiales que tienen lugar en la infancia constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de EPOC en la edad adulta. Esta hipótesis ha sido recientemente analizada por Matsuse et al⁴, examinando muestras de tejido pulmonar de pacientes con y sin obstrucción al flujo aéreo, que fueron procesadas con la técnica de hibridación *in situ* y la de reacción en cadena de la DNA polimerasa (PCR), con el fin de detectar una infección latente por adenovirus. Los resultados del estudio con la técnica de PCR demostraron que existe una elevada prevalencia de infección latente por adenovirus en el tejido pulmonar de individuos adultos, pero que sólo en los fumadores el número de copias del genoma vírico era suficientemente alto como para ser detectado microscópicamente en las células epiteliales utilizando la técnica de hibridación *in situ*. Asimismo, analizando por separado la presencia de distintas regiones del genoma de adenovirus, se comprobó que en los pacientes con EPOC existía una mayor proporción de la región E1A que en los sujetos sin obstrucción al flujo aéreo. Este hallazgo es importante, dado que la región E1A del adenovirus puede favorecer el crecimiento tisular⁵ y/o incrementar la sensibilidad de las células epiteliales a la acción de determinadas citoquinas⁶. Por lo tanto, la presencia de una infección latente por adenovirus en el epitelio bronquial podría ampliar la respuesta inflamatoria de la vía aérea inducida por el tabaco y dar lugar a un mayor grado de obstrucción del flujo aéreo.

Las infecciones víricas producen frecuentemente agudizaciones del asma bronquial y pueden originar episodios de hiperreactividad bronquial en individuos previamente sanos⁷. Este hecho suele atribuirse al desnudamiento epitelial producido por la infección vírica, que da lugar a una mayor accesibilidad del estímulo constrictor a la musculatura lisa bronquial. O bien, al efecto de determinados mediadores, originados en el infiltrado inflamatorio de la submucosa, sobre la fibra muscular. Sin embargo, datos recientes apuntan a que pueden existir mecanismos alternativos mediante los cuales las infecciones víricas contribuyen a aumentar el tono bronquial. En la infección experimental por rinovirus en humanos se ha observado un aumento de los niveles plasmáticos de histamina que

se ha atribuido a un efecto directo del virus sobre los mastocitos y los basófilos de la vía aérea. Asimismo, en modelos animales se ha comprobado que la infección por parainfluenza puede modular la respuesta broncomotora no-adrenérgica no-colinérgica al disminuir la actividad de endopeptidasas que neutralizan la acción de neuropéptidos con acción broncoconstrictora⁹. Estas acciones de algunos virus sobre fenómenos biológicos que participan en la patogenia del asma bronquial sugieren que el papel de la infección vírica en esta enfermedad va más allá de la simple lesión histológica del epitelio bronquial. Por otra parte, el hecho de que se haya demostrado que algunos virus, que habitualmente contribuyen a las agudizaciones del asma, pueden establecer infecciones persistentes o latentes en cultivos celulares¹⁰, permite especular que infecciones víricas persistentes del epitelio bronquial podrían jugar un papel en la etiopatogenia del asma bronquial o de la hiperreactividad bronquial en individuos sanos.

La implicación de infecciones víricas persistentes o latentes en el desarrollo de neumopatías intersticiales también ha sido analizada, aunque en menor medida que las enfermedades de la vía aérea. Recientemente se ha demostrado la presencia de células infectadas por el virus de Epstein-Barr en casos diagnosticados de neumonitis intersticial linfoidea, utilizando la técnica de hibridación *in situ*¹¹. El virus de Epstein-Barr produce una infección latente selectiva de los linfocitos B y promueve la proliferación de los mismos cuando existen alteraciones en los mecanismos de vigilancia inmunitaria ejercidos por células T. En este sentido, se ha establecido que el virus de Epstein-Barr es el principal agente etiopatogénico de los linfomas que presentan los pacientes en tratamiento inmunosupresor¹². La asociación del virus de Epstein-Barr con la neumonitis intersticial linfoidea sugiere que la infección latente por este agente puede estar implicada en el desarrollo de procesos linfoproliferativos pulmonares, sobre todo en individuos inmunodeprimidos y permite así establecer el posible mecanismo etiopatogénico de aquellos casos en que los procesos linfoproliferativos benignos evolucionan a un linfoma pulmonar.

En definitiva, la utilización de nuevas técnicas inmunológicas y de biología molecular en el estudio de las enfermedades respiratorias ha permitido establecer interesantes asociaciones entre infecciones víricas persistentes o latentes y el desarrollo de enfermedades crónicas de la vía aérea y del intersticio pulmonar. Este hecho no es sorprendente, dado que el sistema respiratorio está comúnmente expuesto a las infecciones víricas. Las profundas modificaciones biológicas y fisiológicas que las infecciones víricas persistentes producen en la célula huésped, pueden servir de base para el desarrollo de enfermedades que en la actualidad son consideradas idiopáticas. Sin duda, en los próximos años asistiremos a importantes avances en este campo que nos permitirán conocer con mayor profundidad los mecanismos subyacentes de las enfermedades respiratorias.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Tompkins LS. The use of molecular methods in infectious diseases. *N Engl J Med* 1992; 327:1.290-1.297.
2. Haywood AM. Patterns of persistent viral infections. *N Engl J Med* 1986; 315:939-948.
3. Southern P, Oldstone MBA. Medical consequences of persistent viral infection. *N Engl J Med* 1986; 314:359-367.
4. Matsuse T, Hayashi S, Kuwano K, Keunecke H, Jefferies WA, Hogg JC. Latent adenoviral infection in the pathogenesis of chronic airways obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:177-184.
5. Whyte P, Buchkovich KJ, Horowitz JM. Association between an oncogene and an antioncogene: the adenovirus E1A bind to the retinoblastoma gene product. *Nature* 1988; 334:124-129.
6. Duerksen-Hughes P, Wold WSM, Gooding LR. Adenovirus E1A renders infected cells sensitive to cytolysis by tumor necrosis factor. *J Immunol* 1989; 143:4.193-4.200.
7. Laitinen LA, Elkin RB, Empey DW, Jacobs L, Mills J, Nadel JA. Bronchial hyperresponsiveness in normal subjects during attenuated influenza virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:358-361.
8. Calhoun WJ, Swenson CA, Dick EC, Schwartz LB, Lemanske RF, Busse WW. Experimental rhinovirus 16 infection potentiates histamine release after antigen bronchoprovocation in allergic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:1.267-1.273.
9. Dusser DJ, Jacoby DB, Djokic TD, Rubinstein I, Borson DB, Nadel JA. Virus induces airway hyperresponsiveness to tachykinins: role of neutral endopeptidase. *J Appl Physiol* 1989; 67:1.504-1.511.
10. Hogg JC. Persistent and latent viral infections in the pathology of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:S7-S9.
11. Barberá JA, Hayashi S, Hegele RG, Hogg JC. Detection of Epstein-Barr in lymphocytic interstitial pneumonia by *in situ* hybridization. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:940-946.
12. Randhawa PS, Yousem SA, Paradis IL, Dauber JA, Griffith BP, Locker J. The clinical spectrum, pathology, and clonal analysis of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders in heart-lung transplant recipients. *Am J Clin Pathol* 1989; 92:177-185.