



# Respuesta inmunológica frente a la infección por el VIH

T. Español y S. Sauleda

Unidad de Inmunología. Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona.

La infección por el VIH se caracteriza por una afectación progresiva y severa de la respuesta inmune, a partir de la disminución de los linfocitos CD4, o células colaboradoras/inductoras de la respuesta específica y de la síntesis de mediadores linfocitarios. Las causas de esta inmunodeficiencia son, en parte, consecuencia de:

- El *tropismo del VIH por las células que presenta la molécula CD4* en su membrana, molécula que actúa como receptor para la entrada del virus en la célula<sup>1</sup>.
- La *capacidad citolítica* de este virus<sup>2</sup> sobre dichas células.

Sin embargo, estos mecanismos no son suficientes para explicar la profunda inmunosupresión detectada en estos pacientes, por lo que se han involucrado elementos propios de la respuesta inicial antiviral. Así pues, los anticuerpos con acción linfocitotóxica y la activación continuada del sistema inmune<sup>3</sup> por las infecciones intercurrentes pueden contribuir al marcado deterioro de la respuesta inmune.

Hay además otras células que son infectadas por el VIH:

- Células endoteliales<sup>4</sup> de capilares (descritas en plexos coroideos, leptomeninges, etc.) que actúan como células presentadoras de antígeno. La entrada del virus se produce por endocitosis mediada por el receptor Fc.

- Células del *sistema monocito/macrófago*, o células presentadoras del antígeno. El virus entra en estas células por endocitosis, si bien se han descrito también moléculas CD4 en monocitos. Las células presentadoras de antígeno del pulmón son los macrófagos alveolares<sup>5,6</sup>, en ganglios linfáticos son las células dendríticas foliculares<sup>7</sup>; células de Langerhans en la piel y células de la microglia en el sistema nervioso.

Para entender la enfermedad derivada de la infección por el VIH debemos empezar por conocer los elementos esenciales de la respuesta antiviral y como actúan.

La mayoría de los antígenos son captados por las células monocito/macrofágicas, tanto en sangre periférica, como en los tejidos (macrófagos alveolares, células de Langerhans, dendríticas y de la microglia). Una vez en el interior de la célula, los antígenos son procesados y sus determinantes antigénicos son expresados en la membrana celular. Los antígenos son entonces reconocidos por el linfocito, a través del receptor específico (TCR) (fig. 1). Las células presentadoras de antígeno pueden expresar antígenos de histocompatibilidad clase I o II en la membrana, lo que determinará el tipo de linfocito que interaccionará con dichas células. Si la célula expresa HLA clase I, como es el caso de células cualquier tejido infectadas por virus, o células transplantadas, o células tumorales, será el linfocito CD8 citotóxico el que interaccionará. Si, por otro lado, la célula que presenta el antígeno expresa HLA clase II, será el linfocito CD4 colaborador/inductor el responsable de la interacción. Tras el contacto con el antígeno, los monocitos/macrófagos sintetizan la interleucina 1 (*IL-1*), que tiene múltiples acciones en diversos tejidos y es esencial en la activación de los linfocitos CD4.

La *activación de las células CD4* da lugar a la *síntesis de mediadores linfocitarios* imprescindibles para la maduración y diferenciación, tanto de las células citotóxicas como de los linfocitos B (fig. 2). Se han caracterizado hasta 10 linfocinas, entre ellas la interleucina 2 (*IL-2*)<sup>8</sup> y el interferon gamma (*IFN g*), con funciones inmunológicas y hematológicas absolutamente esenciales para obtener una respuesta anti-infecciosa adecuada. La célula CD4 activada presenta receptores para la *IL-2*, al mismo tiempo que sintetiza esta linfocina, que transmite la señal de diferenciación celular y síntesis de otras linfocinas.

Las *células CD8* son las células citotóxicas, efectoras de la destrucción de una célula que ha sido reconocida como extraña (célula tumoral) o infectada (con antígenos virales en su membrana) o de un tejido no-histocompatible (trasplante). La célula CD8 se activa tras reconocer antígenos extraños en células con antígenos de histocompatibilidad de clase I, presente

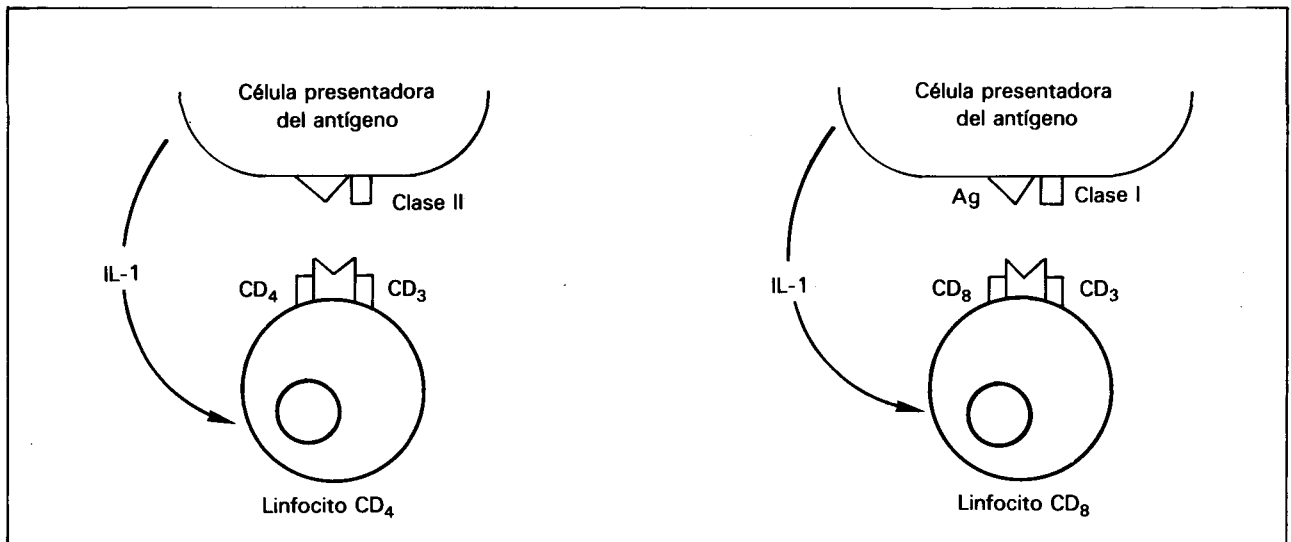
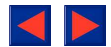


Fig. 1. Presentación del antígeno a los linfocitos. II-1: interleucina-1; clase I: antígenos de histocompatibilidad clase I; clase II: ídem clase II.

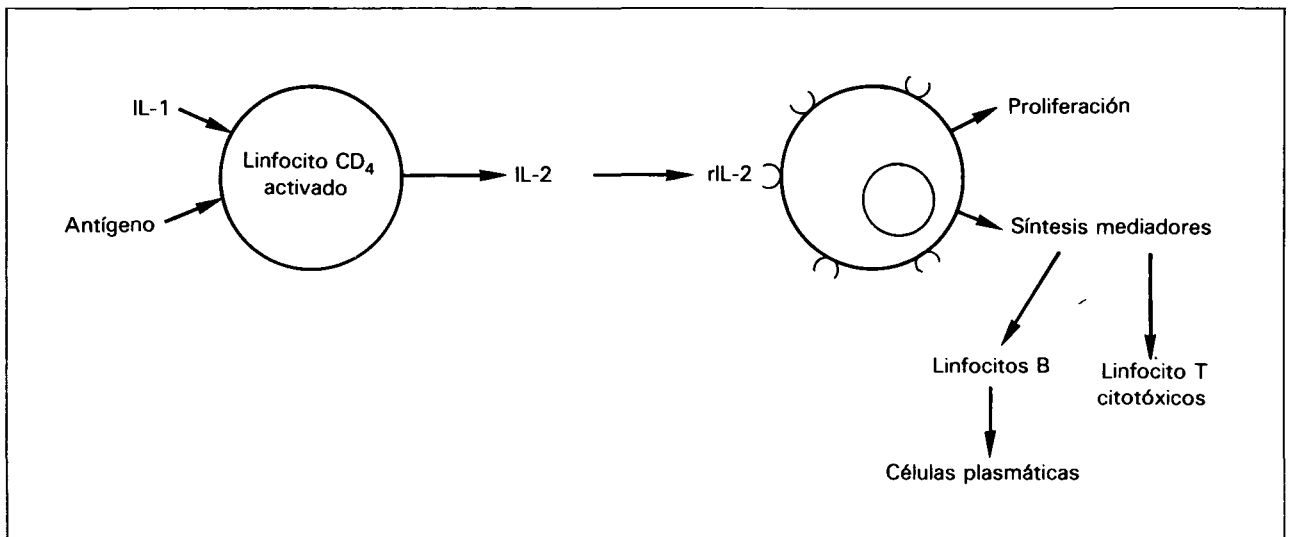


Fig. 2. Síntesis de mediadores linfocitarios por los linfocitos CD4. II-2: interleucina-2; rII-2: receptor para la II-2.

en todos los tejidos. El linfocito T CD8 se activa también por la acción de la IL-2.

Las células citotóxicas naturales (NK) son altamente efectivas en la destrucción de células tumorales e infectadas, y maduran por la acción de IL-2 e IFN  $\gamma$ . Esta función citotóxica es facilitada por los anticuerpos sintetizados durante la respuesta, proceso que se conoce como citotoxicidad mediada por anticuerpos (ADCC)<sup>9</sup>.

Las células B responden a la presentación del antígeno extraño a través de la Ig de membrana, que actúa como receptor para antígeno. El linfocito B madura y se diferencia a célula plasmática sintetizadora de anticuerpos altamente específicos para la neutralización del antígeno desencadenante. Esta maduración viene facilitada por los mediadores linfocitarios sintetizados

por el linfocito T, factores de crecimiento y maduración de las células B, como las II-4, 5 y 6<sup>10</sup> y muy especialmente por la II-2 como desencadenante de su activación. Los anticuerpos circulantes antivirales se unen a los virus libres y evitan así su penetración en la célula y, por tanto, su replicación.

### Que ocurre en la infección por el VIH

El virus infecta los monocitos/macrófagos afectando su función de célula presentadora, si bien estas células no son destruidas por la infección, como ocurre con las células CD4. Así se ha demostrado la disminución de la expresión de antígenos de clase II, de la síntesis de IL-1 y sustancias de la respuesta inespecífica. La



infección se produce por fagocitosis o por endocitosis a través de los receptores Fc de las Ig unidas al virus (anticuerpos facilitantes). Las células infectadas producen gran cantidad de virus, que se encuentran dentro de las vacuolas.

Sin embargo, a diferencia de los linfocitos, las partículas virales excretadas son pocas<sup>11</sup>. Aparentemente, en las fases de infección latente y en la infección aguda, el virus puede estar presente en monocitos y ser recuperado a partir de cultivos de los mismos, sin que se haya producido una respuesta de anticuerpos, por no ser expresados los antígenos virales en la membrana de dichas células. La permanencia del virus en estas células puede ser la razón de su diseminación a tejidos como el SNC. La respuesta citotóxica contra la infección puede ser responsable de lesiones tisulares propias de la encefalopatía por VIH.

Los efectos más importantes sobre las células de la respuesta inmune se dan en los *linfocitos CD4*, que disminuyen en número en sangre periférica y en tejidos. La infección directa de estas células no es proporcional al notable descenso de las mismas y se ha demostrado que participan en su eliminación mecanismos propios de la respuesta inmune, ya que el linfocito CD4 es la diana de la respuesta citotóxica anti-viral.

En cultivos de células infectadas *in vitro* se ha observado la formación de acúmulos de células y células gigantes multinucleadas con posterior muerte de las mismas. Estas células gigantes pueden estar producidas por interacción entre las proteínas virales, especialmente gp 120 y la molécula CD4 en la membrana de linfocitos, infectados o no<sup>12</sup>. La diseminación de nuevas partículas virales al medio, y, por tanto, la infección de otras células, es la consecuencia de este proceso. La citotoxicidad mediada por anticuerpos (ADCC) contribuye también a la destrucción de aquellas células con moléculas gp 120 en su membrana, contra las que va dirigida la acción citotóxica. Un exceso de DNA o RNA viral también puede ser mortal para los linfocitos infectados.

La activación de las células CD4 en respuesta a la agresión antigénica incrementa la replicación viral y la actividad citotóxica contra ellas e incluso la susceptibilidad al virus de células no infectadas. Entre las subpoblaciones de células CD4, las más afectadas son las CD4+ CD29+. En cambio se encuentran aumentadas las células CD3+ DR+, es decir, los linfocitos T activados.

La disminución en el número y función de las células CD4 facilita la diseminación de otras infecciones intercurrentes (CMV, EBV, tuberculosis, incrementando a su vez la activación de nuevas células citotóxicas CD8 y, en consecuencia, la acción contra células CD4 infectadas, lo que establece un círculo vicioso y una caída progresiva de los linfocitos colaboradores hasta la inmunodeficiencia absoluta.

La reducción del número de células CD4 va unida a la disminución de su función, muy especialmente de la síntesis de mediadores linfocitarios, como la IL-2 y el IFN $\gamma$ , causando una disminución en la actividad

bactericida de los macrófagos y de la actividad citotóxica natural (Nk)<sup>13</sup>. La presencia de receptores para dichos mediadores y, posiblemente, los mecanismos de transducción de señales intracelulares, están también reducidos y, por tanto, su actividad metabólica.

La respuesta blástica de las células T a la estimulación con mitógenos está disminuida en las fases avanzadas de la enfermedad, pero la respuesta a ciertos antígenos se afecta mucho antes, especialmente frente a CMV, células alogénicas, etc, con lo que se facilita la diseminación de infecciones intercurrentes y se incrementa la estimulación de las células CD4 infectadas y la replicación viral. La adición de IL-2 exógena no corrige este defecto, posiblemente, a causa de la alteración metabólica intracelular. Defectos en las células presentadoras, como se ha comentado, contribuyen igualmente a la pobre respuesta antigénica en esta infección.

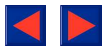
Los *linfocitos CD8* no son infectados por el VIH. Por otro lado, son el mecanismo fundamental de la respuesta antiviral, ya que la actividad citotóxica contra las células infectadas es el principal mecanismo de eliminación del virus. Así, una de las primeras manifestaciones de infección aguda es el importante incremento de las células CD8+, con la inversión del cociente CD4/CD8, inversión que se mantiene a lo largo de la evolución, aunque en fases avanzadas es debido igualmente al descenso de CD4. Entre las funciones de las células CD8 puede encontrarse también un efecto beneficioso, supresor de la activación celular<sup>14</sup> y, por tanto, de la replicación viral. Sin embargo, estos mecanismos no son bien conocidos todavía.

Las células citotóxicas CD8 específicas se encuentran aumentadas en procesos patológicos derivados de la infección por VIH, como en los procesos pulmonares<sup>15</sup> descritos de esta enfermedad.

La actividad citotóxica anti-viral está también realizada por las células citotóxicas naturales, que en esta enfermedad se encuentran muy alteradas. Los defectos de síntesis de mediadores como la IL-2 y el IFN $\gamma$  parecen ser los principales responsables, ya que su adición *in vitro* mejora la actividad de las mismas.

La actividad citotóxica mediada por anticuerpos (ADC) tiene un gran protagonismo en esta enfermedad ya que es beneficiosa en la destrucción de células infectadas. Sin embargo, dado que los linfocitos CD4 están infectados, la ADCC participa también en su destrucción. De ahí que se haya postulado que la plasmaféresis y el tratamiento con gammaglobulina para eliminar el exceso de anticuerpos y frenar la síntesis exagerada de los mismos puedan evitar la destrucción masiva de CD4.

Las *células B* presentan una activación policlonal, siendo el dato más característico la *hipergammaglobulinemia*, especialmente IgG y la IgM. El incremento de Ig A ha sido también descrito como factor pronóstico por algunos autores, así como la presencia de *inmunocomplejos circulantes*<sup>16</sup>. Sin embargo, la función de anticuerpo de dichas Ig es pobre y se describen infecciones bacterianas repetidas en el curso de la evolución de la enfermedad. De forma muy particu-



lar, el defecto de la respuesta humoral es evidente en la infección por transmisión vertical, dando incluso lugar a hipogammaglobulinemia<sup>17</sup> en los casos severos. También en adultos se aceptan las infecciones bacterianas severas en el diagnóstico de SIDA y se ha demostrado la mala respuesta de las células B a mitógenos y antígenos. La síntesis de las subclases de Ig está alterada y el defecto de IgG 2 puede ser una de las causas de la mala calidad de anticuerpos antibacterianos. La defectuosa colaboración de las células T en la maduración y diferenciación de las células B a células plasmáticas es una de las causas del defecto funcional humoral. En niños, el tratamiento con gammaglobulina es pauta habitual para evitar infecciones bacterianas repetidas que condicionan frecuentes ingresos hospitalarios. La estimulación permanente que representan estas infecciones induce además la replicación viral y, por tanto, la progresión de la enfermedad.

Los anticuerpos sintetizados durante la respuesta anti-viral tienen un papel protector para la eliminación del virus y son los llamados anticuerpos *neutralizantes*<sup>18</sup>. Sin embargo, los anticuerpos dirigidos contra determinantes antigénicos del virus son participantes en la citotoxicidad y, por tanto, en la lisis de las células con estos determinantes en su membrana (anticuerpos facilitadores). La entrada del virus en las células sin receptor CD4 es facilitada por los anticuerpos anti-proteínas de la envoltura del virus, a través del receptor Fc. La capacidad linfocitotóxica de algunos anticuerpos ha dado pie a pautas de tratamiento con gammaglobulina como inhibidoras de la activación policlonal de las células B y de la síntesis de anticuerpos con efecto perjudicial.

Los anticuerpos neutralizantes son capaces de inhibir, o frenar, la infección por disminución de la transcripción inversa, neutralización del antígeno circulante y, por tanto, evitando su entrada en la célula. La neutralización de epitopos de envoltura, gp 120 especialmente, disminuye la formación de acúmulos o sincitios celulares y, en consecuencia, hay menor destrucción de CD4.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, se pueden deducir los problemas que aparecen al intentar diseñar una vacuna efectiva contra el VIH<sup>19</sup>. Dicha vacuna debería activar únicamente la producción de anticuerpos neutralizantes y no anticuerpos que puedan facilitar la entrada de virus en la célula (facilitadores) ni que sean linfocitotóxicos.

La presencia de *trombocitopenia* en un 10% de pacientes infectados puede ser un elemento de sospecha de progresión. Se han involucrado los complejos inmunes circulantes, presentes en casos con hipergammaglobulinemia, el depósito de factores del complemento y la destrucción esplénica acelerada. No hay todavía evidencia de la acción directa del virus en las plaquetas, pero se ha demostrado expresión de RNA por técnicas de hibridización en algunos casos.

La síntesis de *mediadores linfocitarios*, especialmente aquellos producidos por las células T, como la Il-2, Il-4 y 6, está muy afectada en las fases avanzadas de la infección y se correlaciona con la disminución de las

células CD4. Las consecuencias de estos defectos en la colaboración T-B y en la maduración de las células citotóxicas son muy importantes en el desarrollo del síndrome de inmunodeficiencia que caracteriza esta infección.

### **Papel de los macrófagos en la persistencia de la infección**

Los macrófagos tienen un papel esencial en la primera fase del reconocimiento de la infección a través de su quimiotactismo y captación del virus y estas funciones se han demostrado alterados en individuos infectados. El virus se ha demostrado presente en la membrana y en vacuolas citoplasmáticas. Dado que estas células no son destruidas por la infección, el virus permanece en ellas de forma permanente y así puede difundir a otros tejidos, como el sistema nervioso, donde puede permanecer durante mucho tiempo, si esta infección es la causa directa de los procesos neurológicos que se han descrito en la infección por VIH, es altamente probable.

### **Mecanismos que afectan a la progresión de la enfermedad**

1. Infecciones intercurrentes.
  - infecciones de transmisión sexual.
  - enfermedades sistémicas: como la tuberculosis con aceleración de la progresión ya que el bacilo tuberculoso es un potente activador de las células CD4.
  - infecciones parasitarias.
  - infecciones por micoplasma
  - infecciones virales con acción inmunosupresora, como el CMV y el EBV. Actúan también como activadores de la replicación viral.
2. La utilización continuada de drogas e.v. se ha demostrado que incrementan los marcadores de progresión, no solo por el incremento de los contactos con el virus, sino también por el efecto inmunosupresor que tienen algunas de ellas.
3. Embarazo y estimulación alogénica: hay datos que indican que en embarazos consecutivos hay mayor riesgo de progresión de la enfermedad por la acción estimuladora de los antígenos paternos del feto.
4. El estado nutritivo: la malnutrición proteocalórica y los déficits vitamínicos condicionan mala respuesta celular T y por tanto menor capacidad de eliminación de la infección.
5. La utilización de drogas inmunosupresoras: corticoides, MTX, etc.
6. Factores genéticos; parece que la presencia del antígeno de histocompatibilidad B35 se asocia a peor pronóstico.

### *Mecanismos de persistencia del virus*

El VIH es un retrovirus, lo que significa que el RNA viral es retrotransmitido a DNA proviral, el cual puede integrarse en el DNA genómico celular. Así la



célula diana para este virus queda indefinidamente infectada por dicho virus.

### Estrategias del VIH para su persistencia

Estado de latencia, que significa la presencia de material genético viral en las células infectadas, sin que se produzca síntesis de proteínas virales ni producción de anticuerpos destinados a su neutralización.

Variabilidad, es la segunda arma del virus, consecuencia del alto número de mutaciones que ocurren durante la replicación viral. Así, con la aparición de variantes antigénicas puede escapar a la respuesta específica pre-establecida.

Correlación entre latencia y replicación: algunos virus replican más que otros. La replicación en macrófagos puede ser distinta según la localización en tejidos y está directamente ligada a la *activación celular*, que conlleva paradójicamente la replicación viral y, por tanto, la inmunosupresión.

### Factores inmunológicos predictivos de progresión de la infección

En el estudio de cada paciente se debe diagnosticar el estado de replicación de la infección y la inmunodeficiencia secundaria. Si bien hay enormes variaciones en la progresión individual al estado de SIDA, algunos factores pueden ser útiles para conocer el pronóstico del enfermo y muy especialmente en la decisión de utilizar pautas terapéuticas con anti-virales y son:

- número absoluto de CD4 (estado de inmunodeficiencia)
- presencia de Ag circulante (incapacidad de neutralización de los anticuerpos)
- permanencia en sistema nervioso central (infección latente en macrófagos)
- manifestaciones autoinmunes.

Es evidente que no es posible resumir en un espacio tan limitado todas las manifestaciones inmunológicas de esta infección y los mecanismos implicados en su eliminación o persistencia, algunos de los cuales son todavía desconocidos<sup>20</sup>. Las lecciones que se están derivando del estudio de estos pacientes son constantes y repercutirán en el mejor conocimiento de otras infecciones virales y procesos inmunológicos derivados.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Dalgleish A, Beverly P, Clapham P et al. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature* 1984; 312: 763-766.
2. Ho D, Pomeranz RJ, Kaplan JC. Pathogenesis of infection with human immunodeficiency virus. *New Engl J Med* 1987; 317: 278-286.
3. Skolnik PR, Kosloff BR, Hirsch MS. Bidirectional interactions between human immunodeficiency virus type I and cytomegalovirus. *J Infect Dis* 1988; 157: 508-514.
4. Dal Canto MC. AIDS and the nervous system: current status and future perspectives. *Human Pathol* 1989; 20: 410-418.
5. Ziza JM, Brun-Vezinet F, Vernet A et al. Lymphadenopathy-associated virus isolated from bronchoalveolar lavage fluid in AIDS-related complex with lymphoid interstitial pneumonia. *New Engl J Med* 1985; 313: 183.
6. Clarke JR, Krishnan V, Bennett J et al. Detection of HIV-1 in human lung macrophages using the polymerase chain reaction. *AIDS* 1980; 4: 1.113-1.136.
7. Armstrong JA, Hornø R. Follicular dendritic cells and virus-like particles in AIDS related lymphadenopathy. *Lancet* 1984; 11: 370-372.
8. Gillis S. T-cell derived lymphokines. En: *Fundamental immunology*. 2nd ed. New York: Raven Press 1989; 621-638.
9. Portefield JS. Antibody-dependent enhancement of viral infectivity. *Advances in Virus Research* 1986; 31: 335-355.
10. Heath AW. Cytokines and infection. *Current opinion in immunology* 1990; 2: 380-384.
11. Meltzer MS, Skillman DR, Hoover DL et al. Macrophages and the human immunodeficiency virus. *I today* 1990; 11: 217-223.
12. Zagury D, Bernard J, Leonard R et al. Long-term cultures of HTLV-III-infected T cells a model of cytopathology of T-cell depletion in AIDS. *Science* 1986; 231: 850-853.
13. Heberman RB, Reynolds CW, Ortaldo JR. Mechanisms of cytotoxicity by natural killer cells. *Ann Rev Immunol* 1986; 4: 651-667.
14. Brichmann JE, Gaudernack G, Vartial F. CD8+ T cells inhibit HIV replication in naturally infected CD4+ T cells. *J Immunol* 1990; 144: 2.961-2.966.
15. Plata F, Autran B, Martini LP et al. AIDS virus-specific cytotoxic T lymphocytes in lung disorders. *Nature* 1987; 328: 348.
16. Lange JMA, Paul DA, de Wolf F, Coutinho RA, Goodsmid J. Viral gene expression antibody production and immune complex formation in human immunodeficiency virus infection. *AIDS* 1987; 1: 15-20.
17. Español T, García-Arumi R, Bofill A, Suñe J, Bertrán JM. Hypogammaglobulinaemia and negative anti-HIV antibodies in AIDS. *Arch Dis Child* 1987; 62: 853-854.
18. Ho DD, Sarugadharan MG, Hirsch MS et al. Human immunodeficiency virus neutralizing antibodies recognize several conserved domains on the envelope glycoproteins. *J Virol* 1987; 61: 2.024-2.028.
19. Gallo RC, Koenig S, Salk J, Purcell H. Development and evaluation of a vaccine for human immunodeficiency virus. *Ann Intern Med* 1989; 110: 373-385.
20. Downs AM, Ancelle-Park RA, Brunet JB. Surveillance of AIDS in the European Community: recent trends and predictions to 1991. *AIDS*, 1990; 4: 1.117-1.124.