

2020
bnd

VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA / HUMANA (VIH).

DRA. EVELIA QUIROZ R.

Los retrovirus que causan enfermedades malignas en animales (gallinas y ratones) han sido estudiados desde principios del siglo XX; sin embargo, la época de mayor actividad e impacto científico de esta familia de virus se inició con el descubrimiento de los retrovirus humanos y de manera particular, con el virus asociado al Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

Las primeras cepas virales relacionadas con esta nueva patología se obtuvieron entre 1983-1984 de pacientes enfermos; fueron el LAV (virus asociado a la linfadenopatías) de Montagnier y su grupo del Instituto Pasteur, el HTLV-3 de Gallo y colaboradores en Estados Unidos y el ARV (virus asociado a SIDA); estas cepas que correspondían al VIH-1 tenían en común características biológicas y moleculares similares. En 1986, el grupo de Montagnier aisló un nuevo retrovirus de pacientes con SIDA o complejo relacionado a SIDA procedentes del Este Africano. Este virus fue denominado VIH-2 y mostraba de 40 a 50% de homología con el ácido nucleico del VIH-1 y 75% con cepas del virus de la inmunodeficiencia de los simios (VIS), asociado con una enfermedad como SIDA en algunas especies de primates.

En 1986 un Subcomité del Comité Internacional de Taxonomía Viral recomendó que la subfamilia del LAV/HTLV-3/ARV fuera denominado VIH y que las diferentes cepas del virus fueran designadas por un código con información geográfica del aislamiento viral y un número secuencial (ej: VIH-1 SF para la cepa número 33 del VIH aislado en San Francisco).

En base a las características morfológicas, a los estudios de hibridización y a las características moleculares del VIH este virus se

ha clasificado como un retrovirus, aunque es evidente que este esquema de clasificación para los retrovirus animales puede no responder a la complejidad de los retrovirus humanos. En los próximos años se requerirá un nuevo esquema de clasificación.

El VIH es un retrovirus de la subfamilia Lentivirinae, esférico, de 80-180 nm de diámetro, constituido de RNA de cadena positiva y de 9 kilobases de longitud y con un peso molecular de $6-7 \times 10^6$. Cada virión posee dos copias idénticas del RNA. A este RNA se asocia la transcriptasa inversa (DNA-polimerasa dependiente de RNA). También se encuentran otras dos enzimas una integrasa y una proteasa. Este complejo está rodeado por una cubierta de proteínas, la cápside icosaédrica que a su vez esta rodeada de una envoltura derivada de la membrana lipídica de la célula huésped y que posee en su superficie glicoproteínas codificadas por el virus: una proteína gp41 y gp120 asociadas entre sí por enlaces no covalentes. Esas glucoproteínas están relacionadas con la fijación del virus a la célula huésped. La envoltura lipídica le confiere al virus una gran sensibilidad a los agentes detergentes y explican la fragilidad del VIH al medio exterior.

El RNA viral posee la información genética necesaria para todas las etapas de multiplicación viral. Esa información está organizada en nueve genes y dos secuencias LTR reguladoras.

El genoma del VIH-1 y del VIH-2 una estructura similar, aunque se han identificado genes específicos de subtipo. Esos genomas contienen tres genes comunes a los retrovirus:

1. el gene **env** codifica el precursor de la gp41 y la gp120, esta última se une al receptor CD4 de las células T, macrófagos y posiblemente otras células;
2. el gene **gag** que codifica las proteínas p24-p26 y p15 de la nucleocápside;
3. el gene **pol** codifica la p64 y p53, que constituyen la transcriptasa inversa, p34 (integrasa) y p11 (proteasa).

El genoma del VIH posee información genética para codificar por lo menos 4 proteínas reguladoras. Dos genes **tat** y **rev**, que codifican la p14 y p19 respectivamente, son genes reguladores positivos, esenciales en la replicación viral. Se cree que **tat** actúa tanto en la transcripción como en la post - transcripción. Se cree que **rev** se requiere para transportar fuera del núcleo la molécula de RNAm, que codificará las proteínas estructurales del virus. El gene **nef** codifica una proteína que regula la replicación viral en algunas células y puede ser importante en latencia viral. El gene **vif** codifica una proteína que parece importante en los últimos estadios de la maduración viral y que aumenta la infectividad del virus.

La regulación del VIH parece ser sofisticada, con una interacción particular de los genes **tat**, **rev** y **nef**. Esa regulación explicaría las características originales del VIH, en particular la transición entre la fase de replicación activa y la fase de latencia durante la cual el virus persiste en la célula, pero no se multiplica. Este concepto que se aplicaría a pacientes asintomáticos sería una idea simplificada de lo que realmente ocurre, dado que esta latencia está claramente asociada a un aumento de la replicación viral. Otros genes virales son **vpu**, específico del VIH-1, **vpx** específico del VIH-2 y **vpr**. Este último juega un papel en la cinética del ciclo del virus y el **vpu** en la liberación de la partícula viral de la célula infectada. La regulación del virus será esencial para comprender el poder patógeno del virus.

El ciclo de vida del VIH en una célula comienza por el reconocimiento y adsorción viral del receptor celular, la molécula CD4 a través de la gp120. El virus penetra a la célula por una fusión de la envoltura con la membrana celular mediado por la gp41. En el interior de la célula se libera el RNA viral y la transcriptasa inversa. Un evento crítico en el ciclo de la vida del virus y de importancia epidemiológica, es la fase en la que la transcriptasa inversa, codificada por el virus, cataliza la transcripción del RNA en DNA. El VIH parece ser un virus más proliferativo, con una mayor diversidad de variación genética y con áreas de expresión de antígeno hipervariable en ciertas proteínas

de la envoltura expuesta al ambiente externo. El papel que juega la polimerasa en promover estos cambios es un tema de interés actual.

Un provirus de DNA de doble cadena se integra en el núcleo de la célula infectada, una característica única para estos virus, que explicaría como esos virus de RNA se asocian con enfermedades de latencia larga.

La activación de la célula y la expresión del provirus completan el ciclo de crecimiento del virus, lo que da como resultado la formación de nuevas partículas virales a partir de la transcripción del DNA viral y de la síntesis de proteínas virales, que ensambladas en una partícula viral emergen de la célula infectada por un proceso de gemación. El VIH es un retrovirus altamente citopático, por lo que la infección viral puede dar como resultado la muerte de la célula.

Los genes reguladores regulan el ciclo de vida del VIH e indudablemente juegan un papel importante en modular la patogénesis de una enfermedad con una larga latencia.

Se ha documentado que los linfocitos - macrófagos también albergan el virus con una resistencia relativa a sus efectos citopatogénicos, lo que ha permitido postular que pueden ser reservorios del virus. La relación del virus con el sistema nervioso central sugiere la posibilidad de una actividad neurotrópica del virus, sin embargo, persisten las controversias de si las células astrogiales o la serie monocito - macrófago explican la patología.

La biología del VIH indica que varias células pueden estar implicadas en la infección y que los diferentes síndromes clínicos resultan de la infección de las células inmunológicas y por lo tanto del sistema inmune.

BIBLIOGRAFIA

1. BARNETT WS, LEVY JA, Human Immunodeficiency Viruses en: Manual of Clinical Microbiology, A Ballows (Editor Principal), 5a edición, 1991, pág 1011-1013.
2. BLATTNER WA, Retrovirus, en: Viral Infections of Humans, AS Evans (Editor), 3a edición, 1991, pág 545-547, 552-553.
3. FAUCI AS, moderator, Immunopathogenic mechanics in human immunodeficiency virus (VIH) infection, Ann Intern Med. 1991, 114:678-693.
4. MARKOVITZ DM, Infection with the Human Immunodeficiency Virus, Ann Intern Med. 1993, 118:211-218.