



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**POSGRADO EN CIENCIAS
BIOLÓGICAS**

FACULTAD DE MEDICINA

**EVALUACION DE LA INMUNIDAD CELULAR Y
HUMORAL INDUCIDA POR LA VACUNA DE
SARAMPION EN ADULTOS INFECTADOS POR VIH
EN COMPARACION CON ADULTOS SANOS**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
(BIOLOGÍA EXPERIMENTAL)**

P R E S E N T A :

QFB. MIGUEL LEONARDO GARCÍA LEÓN

DIRECTORA DE TESIS: M. en C. ROSA MARIA WONG CHEW

MÉXICO, DF.

Agosto, 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**POSGRADO EN CIENCIAS
BIOLÓGICAS**

FACULTAD DE MEDICINA

**EVALUACION DE LA INMUNIDAD CELULAR Y
HUMORAL INDUCIDA POR LA VACUNA DE
SARAMPION EN ADULTOS INFECTADOS POR VIH
EN COMPARACION CON ADULTOS SANOS**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
(BIOLOGÍA EXPERIMENTAL)**

P R E S E N T A :

QFB. MIGUEL LEONARDO GARCÍA LEÓN

DIRECTORA DE TESIS: M. en C. ROSA MARIA WONG CHEW

MÉXICO, DF.

Agosto, 2007

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer al Postgrado de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional Autónoma de México, por la formación que me han brindado y por ofrecer un espacio académico importante para todos los que estamos interesados en la investigación.

Hago extensivo el agradecimiento al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) ya que a partir de su auspicio me ha sido posible realizar el presente estudio de postgrado.

A Fogarty International Center (National Institutes of Health), de Estados Unidos en el programa: "Global Research Initiative Program, grant R01 TW006193", institución a la cual agradezco el apoyo económico otorgado para el desarrollo de este estudio.

Mi más sincero agradecimiento a la Clínica de VIH/SIDA del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubiran" (INCMNSZ) y al Departamento de Enfermedades Infecciosas del INCMNZZS por el sostén y la colaboración en la realización de este proyecto.

A la Dra. Ingeborg Becker por el tiempo y los sabios consejos invertidos en la realización de esta tesis.

Al Dr. Armando Isibasi, gracias por su paciencia, su tiempo y por ser uno de los mejores maestros en este apasionante mundo de la Inmunología.

Finalmente, mi más sincero agradecimiento a la Dra. Rosa María Wong Chew por la dirección de la presente tesis y por darme la primera oportunidad de colaborar en el mundo de la investigación.

A Paola, gracias mi vida por tu apoyo incondicional por mostrarme el camino de la perseverancia y el esfuerzo con los cuales espero lograr todas mis metas, por tu confianza y soporte, por compartir conmigo mañanas, tardes y noches de inmensa alegría, por brindarme desinteresadamente tu cariño y ayuda, por extenderme la mano y permitirme apoyarme en tu hombro en los momentos que mas lo necesitaba, y por sobre todas las cosas Gracias por esa alma que acompaña y tranquiliza mi ser.

A mi familia que aunque se encuentre lejos me brindo todo el apoyo necesario para cumplir esta meta, gracias por estimularme a superarme cada día.

A mis compañeros del Departamento de Medicina Experimental, Catalina, Mary, Lolita, Marcia, por su continuo y afectuoso aliento. En especial Gracias a Roberto y Araceli por su tiempo, colaboración, comprensión y constante estímulo.

A todos aquellos que por mala memoria se me olvida mencionar, Gracias.

INDICE GENERAL

	Página
Introducción	1
Antecedentes:	
Capítulo 1: Virus de Sarampión	
1.1 Historia	5
1.2 Características del virus	6
1.3 Entrada y Replicación del virus	7
1.4 Respuesta inmune innata	11
1.5 Respuesta inmune específica	16
1.6 Respuesta inmune celular	16
1.7 Diferencia entre la respuesta al virus vs vacuna	18
1.8 Respuesta inmune humoral	20
1.9 Mecanismos de evasión inmune	23
Capítulo 2: Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)	
2.0 Historia	25
2.1 Características del virus	26
2.2 Entrada del virus al huésped	30
2.3 Replicación viral	32
2.4 Mecanismos de Inmunopatogénesis	34
2.5 SIDA	37
2.8 Terapia Antirretroviral Altamente Efectiva	38
2.9 TARAE y Vacunación	41
3.0 Epidemiología	42
3.1 EL SIDA en México	45
3.2 Campaña de vacunación en menores de 40 años	46

Justificación	47
Planteamiento del Problema	47
Hipótesis	47
Objetivo General	48
Objetivos Particulares	48
Material y Métodos	49
Resultados	54
Discusión	62
Conclusiones	75
Bibliografía	76

RESUMEN

Antecedentes: Después del brote de sarampión en México en el 2004, se llevo a cabo una campaña masiva de vacunación dirigida a adultos entre los 18 y 40 años de edad. La mayoría de los adultos infectados por el virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en México se encuentra en este rango de edad. La seguridad y la eficacia de la vacuna contra sarampión no ha sido evaluada en esta población.

Métodos: Se llevo a cabo un estudio clínico para evaluar la inmunidad celular y humoral inducida por la vacuna de sarampión en adultos con VIH en comparación con adultos sanos. Se administro la vacuna triple viral Sarampión-Rubéola-Parotiditis (MMR) a adultos infectados por VIH y adultos sanos, todos los adultos eran seronegativos a sarampión al inicio del estudio. La eficacia de la vacuna se determino por la presencia de anticuerpos en el suero contra sarampión por inmunoensayos enzimaticos ELISA y por la linfoproliferación específica contra sarampión evaluado por incorporación de timidina tritiada, antes de la vacunación, 3 meses y un año postvacunación.

Resultados: La vacuna MMR se administro a 26 adultos con VIH y a 25 adultos sanos. No se observaron efectos adversos. Antes de la vacunación 7 adultos con VIH (30%) y 13 adultos sin VIH (54%) ($p=0.1$) presentaron una respuesta celular positiva. Tres meses postvacunación 80% de los adultos con VIH y 86% de los adultos sanos ($p=0.71$) seroconvirtieron, la respuesta inmune celular fue positiva en 48% y 50% de cada grupo ($p=0.89$) y la respuesta inmune adaptativa: fue de 84% y 86% ($p=0.59$) respectivamente. La evaluación un año postvacunación mostró que solo el 34% de los adultos con VIH eran IgG positivos contra sarampión en comparación con el 80% de los adultos sanos, la respuesta celular al año postvacunación mostró que el 69% y el 57% ($p=0.39$) de los adultos respectivamente tenían protección contra sarampión. La respuesta inmune adaptativa (respuesta celular y/o humoral) fue comparable entre los dos grupos en este tiempo: 80% en los adultos con VIH y 85% en los adultos sanos ($p=0.65$).

Conclusiones: La vacuna MMR fue inmunogénica tanto en adultos con VIH como en adultos sanos.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad del sarampión es causada por un virus miembro del género *Morbillivirus*, de la familia *Paramixoviridae*, los síntomas asociados a la enfermedad pueden ser fiebre, conjuntivitis, coriza, tos y manchas de Koplik en la mucosa bucal (característica patognomónica). La enfermedad es más grave en los lactantes (menores de un año) y en los adultos. Las complicaciones más severas observadas en pacientes desnutridos pueden ser consecuencia de la replicación viral o de una infección bacteriana asociada a la inmunosupresión que causa el virus ¹.

El sarampión sigue siendo una causa muy importante de mortalidad infantil a nivel mundial, especialmente en países en desarrollo. Se estima que más de la mitad de las 454,000 muertes en el 2004, se dieron en el África Sub-sahariana. En México no se registraron muertes asociadas a la enfermedad. Esto representa entre el 50 al 60% de muertes por enfermedades prevenibles por vacunas; la mayoría de estas muertes ocurrieron en niños menores de 5 años². Un plan estratégico para buscar reducir la mortalidad infantil por sarampión en el mundo es: aplicar una vacuna (vacuna de virus vivos atenuados) 100% efectiva, alcanzar altas coberturas de vacunación (95-100%), proveer segundas o terceras dosis de la vacuna de sarampión por medio de campañas de vacunación, administrar vitamina A como suplemento³, así como mantener una buena vigilancia epidemiológica⁴.

La vacunación en México inicia en 1971 como parte de un programa interinstitucional de inmunización nacional, con la aplicación de más de 3.5 millones de dosis únicas (cepa Schwarz). Los resultados de esta vacunación dieron notables resultados^{5, 6}. Sin embargo, la inmunización parcial, fallas primarias y secundarias a la vacunación a través de los años, trajeron consecuencias en la epidemiología del sarampión, creando grupos de personas susceptibles a padecer la enfermedad⁷.

En la actualidad se sabe por diversos estudios que dos dosis de la vacuna de sarampión por vía subcutánea son suficientes para conferir

protección, en un 90%, a niños susceptibles. Este esquema de vacunación se inició en México como resultado de la epidemia de 1989-1990, donde se presentaron más de 100,000 casos con más de 6,000 defunciones^{7, 8}.

El resultado de esta política de vacunación, aplicando la primera dosis al año y un refuerzo a los 6 años, dio como resultado una disminución dramática (90%) en los casos de sarampión, pero a pesar de este esquema de vacunación sostenido en poblaciones susceptibles, que ha demostrado controlar los brotes y evitado la transmisión del virus, hasta el momento no se ha logrado erradicar por completo el virus de sarampión, debido a que para lograrlo se requieren coberturas de vacunación mayores al 95% con una vacuna 100% efectiva⁹. La eficacia de la vacuna varía según la cepa utilizada, esto es evaluado por medio del porcentaje de seroconversión. Dicho porcentaje ha variado de un estudio a otro a través de los años, pero sin duda se ha podido demostrar que la vacuna que contiene la cepa Edmonston-Zagreb confiere una mayor seroconversión (>80%) que la vacuna con la cepa Schwarz (<80%)^{10, 11}. La tasa de seroconversión requerida para prevenir brotes en una población es $\geq 95\%$ ¹².

Las altas coberturas de vacunación a partir de 1990, hicieron que los casos de sarampión disminuyeran dramáticamente. A mediados de los 90`s entre 1995 y 1997 sólo se presentaron 3 casos, seguido de un periodo de 3 años sin casos, y debido a importaciones del virus de Asia (genotipo H1) se presentaron 67 casos del 2000 al 2003 y sólo en el año 2004 se presentaron 64 casos. Estos últimos se presentaron principalmente en una población que se encontraba entre los 15 y 40 años de edad (70%), así como en menores de un año¹³. Debido a este importante número de personas infectadas, la Secretaría de Salud en México decidió llevar a cabo un cerco epidemiológico y la aplicación de un refuerzo de la vacuna Sarampión-Rubeola a todos los adultos menores de 40 años.

Los adultos con VIH que son atendidos en la clínica de VIH del “Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán” se encuentran dentro del rango de edad de vacunación establecido por la Secretaria de Salud.

Aproximadamente el 60% de los pacientes con VIH que reciben atención médica en esta Clínica son menores de 40 años de edad¹⁴. Se sabe en la actualidad que la mayor parte de personas infectadas con el VIH en México caen dentro de dicho grupo de edad¹⁵.

Algunos estudios han reportado que en niños infectados por el VIH, debido a su condición inmunológica, el sarampión suele presentarse a edades más tempranas (6 meses) y se observan usualmente cuadros de sarampión atípicos, así como una mayor frecuencia de neumonías, tiempos prolongados de excreción del virus y mayor mortalidad^{16, 17}. Para evitar estos padecimientos, una de las recomendaciones hechas por la Organización Mundial para la Salud (OMS) y el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) es vacunar a todos los niños con VIH entre los 6 y 9 meses de edad y aplicar un refuerzo a los 6 años de edad, los niños con VIH que son vacunados deben de cumplir con las siguientes características: ser asintomáticos y no tener un inmunocompromiso grave (cuentas de linfocitos TCD4+ menores a 200 cel/ml)^{18, 19}. Por otro lado se ha observado que niños con VIH que fueron vacunados antes de los 12 meses de edad muestran una mejor respuesta a sarampión que aquellos que fueron vacunados después de los 12 meses de edad. Sin embargo, los niños con VIH seroconvierten en un porcentaje menor (25-57%) que los niños sanos (85-100%), además de perder con mucho mayor rapidez los anticuerpos generados por la vacuna (en promedio 30 meses vs 21 años -- tiempo de estudio más largo--)²⁰.

La terapia antirretroviral altamente efectiva (TARAE), ha cambiado la cara del SIDA en el mundo. Dicha terapia ha conferido numerosos efectos benéficos en los pacientes infectados por VIH, dentro de los cuales se pueden mencionar, la reconstitución inmunológica, aumento de la concentración de linfocitos TCD4+²¹ y la disminución de la carga viral²². Este hecho se ha visto claramente reflejado en el aumento de la seroconversión (25-57% a 83%) después de la aplicación de la vacuna de refuerzo en niños con VIH. En la mayoría de los estudios realizados en niños después de la aplicación de la vacuna contra sarampión se han llevado a cabo seguimientos médicos paciente por paciente para detectar los posibles efectos adversos. Sin

embargo, hasta el momento no se han reportado efectos adversos inducidos por la vacuna de sarampión en estos pacientes. Se ha asumido entonces que la vacunación en niños con VIH es segura.

Por otro lado casi no existe información de la vacuna de sarampión en adultos con VIH. Un estudio realizado en 1994 por Wallace y colaboradores en 6 adultos con VIH, seronegativos a sarampión, mostró que al aplicarles la vacuna de sarampión y al evaluar su inmunidad humoral 12 meses postvacunación, sólo uno de ellos seroconvirtió, tres tuvieron resultados no concluyentes y dos más no desarrollaron anticuerpos²³. Debido a la falta de información de la respuesta inmune de refuerzo inducida por la vacuna de sarampión en adultos con VIH y en la probable ausencia de otros, nos permitimos tomar en cuenta las recomendaciones hechas por la OMS y la ACIP, sobre la vacunación contra sarampión hechas en niños con VIH y así extrapolarlas a los adultos de este estudio.

Los adultos con VIH que son atendidos en la clínica de VIH del “Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán” se encuentran dentro del rango de edad de vacunación (<40 años) establecido por la Secretaría de Salud en el brote del año 2004. Debido a que se desconoce la seguridad y la inmunidad inducida por la vacuna contra sarampión en estos pacientes y en función de que esta enfermedad puede llegar a tener consecuencias muy graves en individuos con VIH; en este estudio se pretende evaluar la seroprevalencia contra sarampión, la seguridad de la vacuna, y al mismo tiempo evaluar la respuesta inmune celular y humoral inducida por la vacuna de sarampión en adultos con VIH bajo la TARAE.

SARAMPIÓN

HISTORIA

En el siglo IX D.C. un médico Árabe Abu Becr conocido como el Rhazes de Bagdad, fue el primero en distinguir entre la viruela y el sarampión, se refirió a la enfermedad como hasbah "erupción" en árabe²⁴. En Europa se originaron repetidas epidemias de la enfermedad, entre el año 1 antes de cristo y 1200, aparentemente se diseminaron a través de los montes Pirineos hacia Francia con la invasión de los Sarracenos en el siglo VIII. En los siglos IX y X no se tienen registros de las epidemias por sarampión, no fue sino hasta los siglos XI, XII y XIII en especial en el año 1224, año en el que se documentó que el sarampión es una enfermedad asociada a la niñez. El sarampión fue traído a América por los españoles en época de la conquista²⁵. En 1757 el médico Francis Home demostró, en la etapa temprana del exantema, que las infecciones eran causadas por el sarampión debido a que cuando pasó sangre de pacientes infectados con sarampión a individuos sanos, estos pacientes padecieron la enfermedad²⁶. Muchos de los principios básicos del sarampión fueron descritos por el médico Peter Panum. En 1846 Panum se encontraba realizando estudios relacionados con el sarampión en las Islas Faroe justo cuando había una epidemia por sarampión, los resultados de sus estudios demostraron: la naturaleza de la enfermedad, el periodo de incubación de 14 días, así como la inmunidad a largo plazo que tenían los residentes y postuló que la transmisión del virus era por vía respiratoria²⁷.

El estudio de las poblaciones ha sido importante en el establecimiento de los principios epidemiológicos, el pionero en la formulación de estos conceptos fue Peter Panum, conceptos que fueron retomados en 1883 por Hirsch. El menciona que "una epidemia termina cuando no existen más individuos susceptibles"²⁸.

Características del Virus

El virus de sarampión (VS) es un miembro del género *Morbillivirus*, de la familia *Paramixoviridae*, cuenta con una cadena simple de RNA de polaridad negativa, mide alrededor de 150-300 nm en diámetro y cuenta con una bi-capa lipídica, el virión está constituido de al menos ocho proteínas estructurales, dos glicoproteínas de membrana, las cuales se encuentran formando picos oligoméricos, estas glicoproteínas llamadas hemaglutinina (H) y de fusión (F) están involucradas directamente en la entrada del RNA vírico al citoplasma de la célula huésped. La proteína H se une al receptor celular y la proteína F sirve para fusionarse a la membrana celular. La proteína F sufre diferentes modificaciones estructurales, las cuales permiten la inserción del material génico viral a la célula huésped. El genoma consta de una cadena simple de polaridad negativa de aproximadamente 16,000 ribonucleoproteínas de longitud. La nucleoproteína (N) rodea al genoma y a su vez se encuentra asociada a la fosfoproteína (P) y una proteína larga (L). Las proteínas P y L forman un complejo que se denomina polimerasa viral, estas proteínas se encuentran involucradas en la replicación y transcripción de las proteínas virales. La replicación inicia con la asociación de la polimerasa viral con la cadena negativa de RNA, la cual sirve como molde para la síntesis de una cadena positiva de RNA, así como la generación de un RNA mensajero (RNAm), el RNAm generado codifica para las proteínas de membrana y la transcripción de la cadena positiva conduce a la generación de nuevo material genético de polaridad negativa asociado a los nuevos viriones. Existen otras proteínas (C y V) que están codificadas en la misma región que la proteína P, se sabe que la proteína V es una proteína reguladora, pero de la proteína C se desconoce su función²⁹. Recientemente se ha sugerido que la proteína C inhibe la producción del interferón tipo 1³⁰. Las características genéticas del VS se han definido por la secuenciación de los genes que codifican las proteínas H y N, se sabe que existe un 12% de variabilidad entre las cepas virales de sarampión debido a mutaciones puntuales de las regiones que codifican para estas proteínas.

Los cambios en las secuencias de las proteínas de los virus de sarampión han llevado a clasificarlos en 8 clases (A-H) y de estas clases se derivan diversos genotipos (D1-D8)³¹.

Entrada y replicación del virus

El virus de sarampión ingresa al organismo humano por vía aérea por medio de gotitas de saliva que se propagan de una persona infectada a otra y produce la enfermedad. Los síntomas asociados pueden ser: fiebre, conjuntivitis, coriza, tos y manchas de Koplik en la mucosa bucal (característica patognomónica). Una vez establecida la enfermedad normalmente es más grave en los lactantes (menores a un año) y en los adultos que en los niños, esto debido a las complicaciones que pueden ser consecuencia de la replicación viral o de una infección bacteriana asociada por la inmunosupresión causada por el virus³². La replicación viral se da de forma inicial en las mucosas del tracto respiratorio alto, específicamente en células epiteliales, seguido a esta infección se presentan dos viremias; la primera viremia afecta directamente a las células del retículo endotelial y a células especializadas que se encargan de transportar el virus a ganglios linfáticos. La segunda viremia se disemina por vía hematogena alcanzando rápidamente tejidos como el bazo, tejido linfático, pulmones, timo, hígado y piel³². Los ácidos nucleicos del virus así como sus proteínas son detectadas en un número muy reducido en linfocitos y se encuentran en mayor cantidad particularmente en monocitos³³. El virus es eliminado de la sangre, de células hospederas y de tejidos por la acción de la inmunidad específica contra el virus, esta inmunidad es inducida tanto por la enfermedad natural como por la vacunación³⁴.

Las mucosas se encuentran "vigiladas" de manera natural por células centinelas o células dendríticas, las cuales tratan de capturar el virus con la finalidad de endocitarlo, procesarlo y presentarlo a linfocitos T para montar una respuesta específica³⁵.

El material genético del VS ingresa a la célula huésped a través de la interacción de las glicoproteínas de superficie viral con los receptores celulares, lo cual determina el tropismo viral hacia un determinado tipo celular. Dentro de los receptores víricos para el VS en las células del huésped se encuentran:

- Señal Linfocitaria de Activación Molecular (SLAM o CD 150).
- Proteína de cofactores de membrana (CD46).
- Lectina tipo C (DC-SIGN)

El receptor de Señal Linfocitaria de Activación Molecular (SLAM o CD 150) fue identificado como una glicoproteína de superficie celular con una masa relativa de 70 a 95 kDa, es un miembro de la subpoblación CD2 de la superfamilia de las inmunoglobulinas, la cual consta de dos dominios extracelulares y un tallo citoplasmático³⁶. El receptor CD150 es hasta el momento el único receptor descrito para el ingreso del virus silvestre de sarampión a la célula huésped³⁷. Este receptor se encuentra expresado en timocitos inmaduros, linfocitos T y B, linfocitos de memoria y células dendríticas, pero no en monocitos³⁸, esta restricción en la expresión de este receptor en esta línea celular nos llevaría a pensar en como el virus silvestre –(que exclusivamente utiliza éste receptor para ingresar a la célula)-- ingresa a células cerebrales, epiteliales, y particularmente monocitos, los cuales son blanco importante en la infección aguda por el VS. Si este fuese el caso entonces la replicación viral inicial sólo podría llevarse a cabo en tejido linfático, en linfocitos T y B, así como en células dendríticas, las cuales expresan el receptor CD150 en su superficie³⁹⁻⁴⁴. La función fisiológica de CD150 aun es objeto de estudio, pero se ha reportado que está involucrado en la activación y apoptosis de linfocitos T contra el virus silvestre de sarampión⁴⁵. Se ha observado que en células B se aumenta la señalización de apoptosis por CD95⁴⁶. Sin embargo, la producción de IFN γ por linfocitos TCD4 se puede encontrar incrementada por la unión de CD150 a otro ligando, pero debido a la disminución del receptor en la superficie celular por el contacto con el virus esto pudiera jugar un papel importante en la disminución en la producción de IFN γ y por lo tanto pudiera disminuir la respuesta Th1, como se ha

observado en la enfermedad causada por sarampión^{47, 48}. Las consecuencias de la disminución del receptor CD150 de la superficie celular aun permanecen en controversia.

El receptor CD46 es una proteína de cofactor de membrana, la cual juega un papel muy importante en la protección de la célula contra la lisis por el complemento y se expresa de forma ubicua en todas las células nucleadas humanas³⁹. Este receptor al igual que el receptor CD150 son los únicos descritos como receptores celulares de la vacuna contra sarampión. El receptor CD46 consta de 4 dominios extramembranales que son repeticiones cortas en consenso (SCR) o dominios de proteínas que protegen del complemento. Existen 4 SCR, los dominios SCR 1 y 2 son los dominios del receptor CD46 que se unen a la proteína H del virus⁴⁹. Esta unión se lleva a cabo por medio del aminoácido asparagina en su dominio N terminal, en la posición 481, está es la unión más comun entre el receptor CD150 y la glicoproteína H del virus⁵⁰. Sin embargo, recientemente se ha descrito que el cambio en el aminoácido asparagina por tirosina en la posición 481 o glicina en la posición 546⁴⁴ (en algunas cepas virales crecidas en líneas celulares) puede permitir que la proteína H se una al receptor CD46. Los ligandos naturales del receptor CD46 en los sitios SCR 2, 3 y 4 son los componentes del complemento C3b y C4b^{32, 51}, el receptor CD46 protege a los linfocitos de ser lisados por el complemento⁵². Sin embargo, algunos autores han planteado la hipótesis en la cual células infectadas con las cepas vacunales disminuyen los receptores CD46 de la superficie celular incrementando la susceptibilidad de la célula a ser lisada por el complemento⁵³, el resultado de ello pudiera estar relacionado con la atenuación de la vacuna⁵⁴, esto sería un reflejo en la disminución de la diseminación viral.

Las células dendríticas (CDs) se encuentran en cantidades considerables en el tejido linfoide asociado a mucosas (donde el VS llega inicialmente) se cree que las CDs son responsables del transporte y diseminación del VS a los órganos linfoides y la transmisión a linfocitos T³⁴. Como ya se menciona anteriormente, los receptores conocidos para la cepa vacunal son CD46 y CD150 y para el virus silvestre sólo

CD150. Sin embargo estudios recientes han mostrado que varios patógenos, por ejemplo el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el virus de Ebola, utilizan el receptor "C-type lectine DC-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin" (DC-SIGN) para su diseminación hacia nódulos linfáticos en trans⁵⁵.

El receptor DC-SIGN tiene una alta afinidad por los carbohidratos que contienen manosa⁵⁶, las glicoproteínas F y H del VS poseen esta característica, así que los ligandos para DC-SIGN también pudieran ser las glicoproteínas H y F del VS. A diferencia de los receptores CD46 y CD150 el receptor DC-SIGN no permite la entrada del virus al interior de la célula, sino que juega un papel fundamental en el incremento de la infección celular al interactuar en *cis* con los receptores CD46 y CD150 y probablemente en la diseminación e inmunosupresión⁵⁷.

Después de la fusión del virión con los receptores de membrana el genoma del VS es introducido al citoplasma de la célula huésped, este genoma está compuesto de una cadena simple de RNA de polaridad negativa la cual actúa como un template tanto para la transcripción primaria de RNA mensajeros que codifican proteínas estructurales y no estructurales, así como para la replicación del RNA genómico negativo en un RNA genómico positivo, el cual al final del proceso es encapsulado por la nucleoproteína N para producir una cadena de RNA de cadena positiva, con la finalidad de poder iniciar la transcripción y replicación del virión, estas últimas actividades son realizadas por la polimerasa de RNA compuesta por la proteína larga (L) y la fosfoproteína (P)⁵⁸. La proteína N juega distintos papeles en las funciones de la célula infectada, existe en 2 formas esenciales como monómero, el cual requiere la presencia de una proteína chaperona para llevar a cabo la encapsulación de la cadena de RNA naciente durante la replicación y una forma ensamblada en la cual interactúa con el complejo polimerasa P-L⁵⁹. Es probable que el complejo P-L no sólo consista de estas proteínas, si no que existan otras proteínas virales, las cuales podrían actuar sobre los componentes del citoesqueleto como actina y tubulina para ayudar al transporte⁶⁰. Iniciada la replicación las secuencias de inicio y paro son ignoradas por la polimerasa viral, el resultado de ello

es que las Ribonucleoproteínas (RNPs) que contienen una cadena positiva tengan un promotor fuerte en el extremo 3', lo cual permite la generación de muchos genomas negativos. Después de la replicación, la cadena naciente de RNA de polaridad negativa es inmediatamente encapsulada por la proteína N y entonces el ensamblaje de nuevos virus se lleva a cabo, este proceso se lleva a cabo en el citoplasma en donde el RNA de cadena negativa junto con la proteína N son asociadas con la proteína de Matriz (M) y con las glicoproteínas de superficie. Las nuevas partículas virales son liberadas para que infecten a otras células y tejidos adyacentes⁶¹. Las consecuencias de la infección de linfocitos por ciertas cepas del VS pueden causar la formación de sincicios y provocar la muerte celular⁶², estas observaciones sugieren que los linfocitos que son eliminados por la fusión celular inducida por el virus en tejidos linfáticos -fenómeno llamado formación de sincicios (células gigantes multinucleadas)-, son probablemente un defecto en la inmunidad mediada por células provocado por la proteína F del virus⁶³.

Respuesta Innata

El sistema inmune innato esta evolutivamente conservado y es la primera línea de defensa en la protección del huésped ante patógenos⁶⁴. Sin embargo, poco se sabe acerca de la activación y protección de la respuesta inmune innata contra el virus de sarampión. En algunos estudios se ha observado que existe una expansión de células NK después de la aplicación de la vacuna así como en la infección aguda por el VS⁶⁵. También se ha observado en algunos estudios la producción de IFN α durante la enfermedad y después de la vacunación^{66, 67}. Otros estudios sugieren que sólo después de la inmunización existe una elevada concentración de IFN α ⁶⁸, pero no es así en la infección natural⁶⁹. Los mecanismos de defensa innatos (células NK, macrófagos, receptores tipo toll (TLRs), sudor, moco, saliva, lágrimas, piel, lisozima, lactoferrina, e interferones) actúan en los primeras horas de la infección y sólo cuando la defensa innata del huésped es sobrepasada o evadida se induce la activación de la respuesta inmune adaptativa (Linfocitos T citotóxicos, T cooperadores, células dendríticas, macrófagos, citocinas, anticuerpos...etc), e

incluso entonces los mismos mecanismos efectores que operan en la inmunidad innata son activados para eliminar al patógeno⁷⁰.

La primera barrera de defensa frente al virus es la integridad de las superficies corporales, una vez atravesadas, se activan los primeros mecanismos de defensa inmunitarios como TLRs, interferón (IFN), células NK y macrófagos.

TLRs

La inmunidad innata estaba considerada como una respuesta inmune no específica mediada por células fagocíticas como macrófagos y neutrófilos los cuales fagocitan y lisan microorganismos. Sin embargo, recientemente en la inmunidad inmune innata se han descrito algunos receptores en las membranas y endosomas de células humanas que se sabe reconocen patrones moleculares asociados a patógenos, estas moléculas llamados receptores tipo Toll (TLRs) fueron descritos inicialmente en las moscas de la fruta (*Drosophila*). En un estudio llevado a cabo en moscas mutantes en los genes que codifican para estos receptores tipo Toll mostró que al carecer de este receptor la mosca era altamente susceptible a la infección por hongos y no inducía un péptido antifúngico, al contrario de la *Drosophila* silvestre, estos hallazgos proveen la primera evidencia en la que *Drosophilla* expresa un receptor específico para detectar una infección por hongos⁷¹. Posteriormente se encontró un receptor tipo Toll homólogo en humanos. Los estudios realizados mostraron que al estimular este receptor con algunos compuestos la célula tenía la habilidad de producir citocinas inflamatorias y además se incrementaba la expresión de moléculas coestimuladoras⁷². Hasta el momento se conocen 10 miembros de receptores tipo Toll en humanos y 13 en ratones, una serie de estudios genéticos han revelado sus respectivos ligandos⁷³.

La CD4 son células profesionales altamente especializadas en estimular y presentar péptidos de proteínas a los linfocitos T vírgenes, este estímulo célula-célula inicia una respuesta inmune específica en contra del patógeno. Hasta el momento se han descrito dos subpoblaciones de CD4 en los humanos, las CD4

mieloides (CDsM) y las CDs plasmacitoides (CDsP). Existen ciertas diferencias entre ambos grupos de células. Sus diferencias radican primordialmente en su fenotipo y en su función. Una diferencia fenotípica esta relacionada con la expresión de los TLRs. Algunos estudios han demostrado que el RNA mensajero (RNAm) del TLR 7/8 se encuentra en mayor cantidad en las CDsP, mientras que el RNAm del TLR8 y otros esta restringido a las CDsM⁷⁴.

Funcionalmente las CDsM son las mejores células presentadoras de antígeno así como las únicas en estimular linfocitos TCD4 vírgenes, mientras que las CDsP al ser estimuladas producen interferón tipo 1⁷⁵.

Dos grandes características de las CDsP son:

a) Las CDsP producen de 100 a 1000 veces mas interferón tipo 1 que otro tipo de células después de la activación.

b) Las CDsP pierden la habilidad de producir altos niveles de IFN tipo 1 después de la activación o bien por la adición de la IL-3 *in vitro*.

El diverso repertorio de herramientas para detectar patógenos y la abrumadora capacidad de producir interferon alfa por las CDsP las hacen las mejores células de vigilancia del sistema inmune, las cuales alertan al huésped de una posible infección por virus promoviendo respuestas Th1 y suprimiendo la respuesta Th2⁷⁶. Las CDsP cuentan con la casi exclusiva habilidad de secretar grandes cantidades de IFN tipo 1 al estar en contacto con patógenos que contengan material genético como DNA o RNA, ¿pero como hacen esto?. Las CDsP expresan una subpoblación de TLRs (7,9), los cuales se encargan de reconocer determinados patrones asociados a patógenos. Las CDsP son la única población de células dendríticas que expresan el TLR 9⁷⁷. El TLR7 reconoce moléculas como la imidazoquinolona, análogos de guanosina, repetidos de uridina en cadenas sencillas de RNA derivada de diversos virus como el del VIH y sarampión⁷⁸. Se sabe que las CDsP producen grandes cantidades de interferón tipo1 en respuesta a los ligandos de TLR7 en infecciones virales. La señalización para la producción de interferon tipo

1, se lleva a cabo por medio de la interacción de moléculas adaptadoras como MyD88, IRAK1, IRAK4 y TRAF6 la cual interaccionan con el factor transcripcional IRF7, este factor es translocado al núcleo y se une a promotores de genes que codifican para el interferón alfa⁷⁹. Sin embargo, los virus silvestres cuentan con diversas proteínas que les sirven para contrarrestar la producción de interferón alfa, tal es el caso del virus de sarampión que recientemente se ha descrito que la proteína no-estructural C se encuentra directamente involucrada en la disminución en la producción de interferón alfa mediado por las CDSP³⁰, y a su vez también disminuye la producción de IFN γ en otras células, esta citosina es necesaria para la activación de macrófagos.

La acción de esta proteína en diversas células del sistema inmune son algunos mecanismos por los cuales la respuesta contra el virus se ve disminuida⁸⁰⁻⁸². Por otro lado en un estudio realizado se observó que *in vitro* la actividad de las células NK --obtenidas de pacientes enfermos por sarampión-- se encuentra disminuida y que su actividad puede ser parcialmente recuperada al agregar IL-2 al cultivo⁶⁵.

Interferones

La infección de las células por el virus induce la producción de citocinas conocidas como interferones (IFN), que interfieren en la replicación viral. Se conocen tres tipos de IFN: IFN- alfa(α): producido por leucocitos y CDs, codificado por una familia de 20 genes en el cromosoma 9. IFN- beta(β): producido por fibroblastos, codificada por un solo gen en el cromosoma 9. IFN-gama(γ): producido por Linfocitos T efectoras y NK. El mecanismo de acción de los interferones se lleva a cabo por la activación de diversos genes, a través de la familia Janus de las tirosincinasas, la cual fosforila los activadores de la transcripción STAT que promueve la activación de genes entre los que se encuentran dos con actividad antivírica directa: una proteincinasa de 67 Kda que inhibe la fosforilación de IF-2 (Factor de Iniciación 2 de la síntesis de proteínas de eucariontes) inhibiendo así la síntesis proteica, y una 2.,5.-oligoadenilatosintetasa que activa una endonucleasa latente que interviene en la degradación del RNAm viral⁸³. El IFN γ , además de inhibir

directamente la replicación vírica, aumenta la eficacia de la respuesta inmune adaptativa al inducir la expresión de las Moléculas de Histocompatibilidad Clase I ó II (MHC I y II), Molécula de transporte de antígenos (TAP), Lamp2 y Lamp7 (componentes del proteasoma). Esto incrementa la capacidad de las células del huésped a presentar péptidos virales a los linfocitos TCD8+, y al mismo tiempo el incremento de expresión de MHC I el cual protege a las células no infectadas del huésped de la lisis por las células NK⁸⁴.

Células Natural Killer

Las células Natural Killer (NK) tienen un papel fundamental en la respuesta inmune innata, particularmente en la inmunidad antiviral y antitumoral^{85, 86}. Las NK son linfocitos especializados capaces de responder a células infectadas por virus y su función es regulada por un balance entre señales positivas y negativas detectadas por medio de sus receptores de superficie, con las cuales reconocen y lisan estas células⁸⁷. Las funciones efectoras de las NK incluyen la citotoxicidad y la producción de citocinas (IFN γ) y tienen una importancia fisiopatológica en el control de la replicación viral, la secreción de perforinas, que son el principal mecanismo de lisis celular por las NK⁸⁸.

Se ha demostrado que el VS causa una inmunosupresión transitoria que usualmente se observa durante la fase aguda de la infección. *In vitro* el VS inhibe la unión del CD40 de la célula infectada con el ligando CD40 de los linfocitos T, así como también disminuye la presentación de antígenos por el MHCI, esta disminución en el número de moléculas MHCI en la superficie celular hacen de la célula infectada un blanco de las NK⁸⁹.

Diferentes estudios han mostrado la importancia de la maduración de las CDs, ya que esto es requerido para la correcta activación de las NK⁹⁰. El mecanismo por el cual las CDs activan las células NK requiere del contacto directo célula-célula, produciendo citocinas que incluyen la IL - 12, IL-15, IL - 18, e IFN alfa, las cuales son requeridas para que las NK lleven a cabo su función efectora⁹¹. La IL-12 es producida por las CDs y es necesaria para la producción de IFN γ por células NK in

vitro e in vivo⁹². Otra subpoblación menos estudiada de las CDs son las células dendríticas plasmacitoides las cuales se sabe participan en la producción de INF α por medio de los receptores tipo Toll (TLR-7 específicamente para el VS), que están involucrados directamente en la activación antiviral mediada por las células Natural Killer, pero no así en la producción de IFN γ ⁹².

Se ha reconocido al sarampión desde hace mucho tiempo como una enfermedad asociada a anomalías en la respuesta inmune mediada por células, estas anomalías pueden ser demostradas por pruebas como la prueba de hipersensibilidad retardada en piel (PHR) *in vivo*⁹³ o bien la disminución de la linfoproliferación *in vitro*⁹⁴.

A pesar de toda la información que hasta el momento se tiene no se sabe claramente el papel que juega la inmunidad innata en la infección por el virus de sarampión, sin embargo si nos permiten observar que las diferentes vías que utiliza la respuesta inmune innata del hospedero para inducir una respuesta protectora son parcialmente superadas por los mecanismos que posee el virus para producir la enfermedad, de ahí se deriva la necesidad de inducir una respuesta inmune específica contra el virus para tratar de eliminar la enfermedad.

RESPUESTA ADAPTATIVA

Respuesta Celular

A pesar del papel que juega la inmunidad humoral en contra del sarampión, varios estudios sugieren que la inmunidad mediada por células tiene un papel esencial en la "recuperación" de la enfermedad por sarampión y pudiera ser suficiente para proveer protección a largo plazo^{95, 96}. Individuos con deficiencias en la inmunidad celular como personas infectas por el VIH presentan una mortalidad del 50 al 100% después de la infección por sarampión⁹⁷. Este hecho claramente sugiere que la inmunidad celular contra el sarampión juega un papel muy importante en la protección a largo plazo.

El VS ingresa al organismo por gotitas de aerosol a través de las vías respiratorias, donde inicialmente se multiplica dentro de células endoteliales y epiteliales de las vías respiratorias altas, en estos sitios se encuentran las CD que constituyen una red de células que captan al VS y lo conducen a los nódulos linfáticos más cercanos, con la finalidad de presentar y estimular a los linfocitos T para generar una respuesta inmune adaptativa⁹⁸⁻¹⁰⁰.

Las CD epiteliales de los tejidos de la mucosa son capaces de endocitar y transportar microorganismos infecciosos como el VS, hacia los nódulos linfáticos, estas CD epiteliales representan uno de los sitios blanco iniciales del VS y sirven como vehículo para llevar al virus a los nódulos linfáticos, mecanismo por el cual se pudiera explicar la diseminación viral por células infectadas¹⁰⁰. Después de haber endocitado al VS y haber procesado sus proteínas a péptidos, se generan los complejos MHC clase I o II más el péptido, los cuales serán reconocidos por los linfocitos TCD8 y TCD4, respectivamente y a su vez serán activados para inducir una respuesta inmune específica. Al menos dos vías diferentes están involucradas en la presentación de éstos péptidos, por un lado la vía clásica (péptido-MHC I) y por otro la vía alterna (péptido-MHC II); el proceso de los péptido-MHC I inicia en el citosol donde se lleva a cabo la degradación por el proteosoma, los fragmentos de las proteínas degradadas son transportadas por un complejo llamado TAP hacia el retículo endoplásmico (RE), donde se lleva a cabo el ensamblaje con el MHC I y la beta 2 microglobulina, para posteriormente ser presentadas en la superficie celular. La presentación de los péptidos-MHC II inicia cuando el VS se une a los distintos receptores de superficie para posteriormente ser endocitado, el fagosoma generado de esta unión se asocia a un lisosoma (complejo fago-lisosomal) en su interior cuenta con diversas enzimas y un pH ácido, encargados de degradar las proteínas del virus, en este sitio los péptidos generados se unen a los MHC clase II para posteriormente expresar estos complejos en la superficie celular. Las proteínas que son procesadas en el caso del VS son; P, L, M y C. Después de iniciada la replicación y producción de las nuevas proteínas del VS los péptidos de estas

proteínas generados por el proteasoma son rápidamente translocadas del citosol al RE¹⁰¹.

Al mismo tiempo que el proceso de presentación de las proteínas virales se lleva a cabo dentro de las CDs, estas células van madurando y adquiriendo marcadores de superficie de maduración, los cuales son necesarios para una adecuada estimulación y posterior generación de protección. La estimulación que llevan a cabo estas células depende de una gran variedad de señales, dentro de las cuales se encuentran la presentación de los péptidos virales por las MHC clase I o II, el ligando CD40/CD40L, la co-estimulación por las moléculas CD80 y CD86, señalización por TLRs y citocinas^{102, 103}. Así, las CDs y los linfocitos T inician una respuesta inmune específica contra el virus⁷⁰. Está bien establecido que en la respuesta inmune que existen subpoblaciones de células T, (Th1 y Th2), las cuales juegan un papel importante en la defensa del individuo, mediante la inmunidad mediada por células y la respuesta de anticuerpos^{104, 105}, respectivamente.

Diferencia entre la respuesta inmune al virus silvestre de sarampión vs vacuna.

Existe hasta la actualidad una gran controversia en cuanto a que tipo de respuesta (Th1 o Th2) se genera en la infección por el virus o por la vacunación, esto porque existen diversos estudios que muestran que después de la infección por el virus silvestre de sarampión existe una respuesta de citocinas (IFN γ e IL-2) que polarizan la respuesta hacia Th1 y en una fase más avanzada de la infección prevalece una respuesta Th2 (IL-4, IL-5, IL10)¹⁰⁶. La respuesta de linfocitos de sangre periférica al propio antígeno de sarampión y a mitógenos (*in-vitro*), después de la infección por el VS o luego de la administración de la vacuna, mostró que existe una respuesta de citocinas preferencialmente del tipo Th2¹⁰⁷. Estos estudios, así como aquellos que muestran que el VS induce una disminución de la IL-12 e IFN γ , han dado como resultado la hipótesis en la que el VS desvía la respuesta de células T hacia una respuesta Th2⁸¹. Sin embargo, existen otros estudios en los que se mostró

que después de la vacunación en niños, predomina la producción de citocinas de la respuesta Th1 (IFN γ e IL-2)^{69, 108}, indicando que la vacuna de sarampión, produce inmunidad del tipo Th1. Por lo tanto, es necesario aclarar la naturaleza y la perseverancia de la inmunidad que es producida en respuesta al VS y a la vacuna, así como las señales de citocinas involucradas en el curso de la generación de la inmunidad.

A pesar de la importancia de la respuesta inmune celular contra sarampión, se sabe relativamente poco de la respuesta mediada por células inducida por la vacunación o la importancia de los linfocitos TCD4 y TCD8.

Los linfocitos pueden estar divididos en distintas sub-poblaciones dependiendo de su estadio de diferenciación y del tipo de citocinas que producen. Los linfocitos TCD8 conocidos como linfocitos T citotóxicos inducen efectos antivirales en células infectadas por el virus, este mecanismo lo llevan a cabo mediante la secreción de enzimas como las perforinas y/o granzimas, estas actúan fuera y dentro de las células infectadas, respectivamente¹⁰⁹. Tanto en la enfermedad causada por el virus de sarampión como por la inmunidad inducida por la vacunación existen respuestas específicas de linfocitos T citotóxicos o TCD8+, así como proliferación de células TCD8+¹¹⁰. Los linfocitos TCD8+ reconocen antígenos virales citosólicos (péptidos de proteínas H y F principalmente) asociados a moléculas MHC I¹¹¹, sin embargo para llevar a cabo su función requieren la producción de citocinas por los linfocitos T cooperadores. Los péptidos del VS que inducen la respuesta de linfocitos TCD8 citotóxicos son los generados de las proteínas N, P, H y F¹¹². Por otro lado en un estudio se comparó la inmunidad mediada por células entre la infección natural y sujetos vacunados, los resultados sugieren que la actividad de los linfocitos TCD8 pudiera ser menor en individuos vacunados que en los que padecieron la enfermedad natural, ya que la inmunidad prácticamente no se detectó 16 años después de la vacunación en comparación con aquellos que padecieron la enfermedad¹¹³.

Los linfocitos TCD4 se diferencian a células T cooperadoras productoras de citocinas, las cuales median diferentes funciones¹¹⁴. Una población de linfocitos TCD4 cooperadores producen una serie de citocinas pro-inflamatorias, TNF α , IL1, IL6, IL8, así como IFN γ e IL2, importantes para la activación de macrófagos y para la linfoproliferación, respectivamente, por otro lado existen linfocitos TCD4 que producen principalmente citocinas como la IL4, IL5, IL10, IL13, involucradas en la disminución de la actividad de los macrófagos activos y en el desarrollo y diferenciación de los linfocitos B a células plasmáticas productoras de anticuerpos¹¹⁵. Los linfocitos TCD4+ se encuentran activados en respuesta a la infección por el VS y proliferan durante la presencia del exantema, sin embargo un número considerable de linfocitos T se ven disminuidos en circulación, pero no así las moléculas CD4 solubles, las cuales permanecen elevadas durante varias semanas después de la recuperación¹⁰⁶.

Años después de la inmunización contra el VS existen poblaciones de linfocitos TCD4 y TCD8 de memoria específicas contra sarampión, esto indica que al igual que la enfermedad la vacunación también induce una respuesta de memoria a largo plazo¹¹⁶, sin embargo recientemente se demostró que existe una disminución en los linfocitos TCD4 de memoria con persistencia de los linfocitos TCD8 en individuos que habían sido vacunados 23 años antes¹¹⁷. Cuando el exantema termina, existe un incremento en la producción de IL-4 e IL-5, las cuales pueden permanecer elevadas por semanas en algunos individuos¹¹⁸, la producción de estas citocinas dan paso a la respuesta inmune humoral.

Respuesta Humoral

Los anticuerpos (Ac) antivirales constituyen una de las principales barreras para evitar la transmisión del virus entre las células y los tejidos, son especialmente importantes para evitar la diseminación hematológica y son detectables al momento del exantema¹¹⁹. Se pueden generar Ac frente a cualquier proteína del sarampión que se encuentre en la célula infectada, aunque para el control de la infección son

mas importantes aquellos que están dirigidos contra glicoproteínas expresadas en la superficie de los viriones o de las células infectadas. La defensa frente a las partículas víricas libres depende de la neutralización, lo cual se puede realizar a través de Ac, o bien Ac y complemento. En el primer caso se produce el bloqueo de la unión del virus a la célula (proteína H con CD46-CD150-DCSIGN), y son los receptores de la porción FC de los anticuerpos (FcRs) los encargados de unir estos complejos antígeno-anticuerpo opzonizados para su fagocitosis y su posterior eliminación. En el segundo caso se producen lesiones en la cubierta vírica por el "complejo de ataque a la membrana", el cual daña la cubierta de los viriones, proceso que se denomina virólisis. El VS puede activar directamente la vía clásica y alterna del coplemento¹²⁰. Sin embargo, el complemento no es uno de los principales mecanismos de defensa frente a este virus, ya que los individuos con déficit del mismo no muestran una predisposición especial a la infección por sarampión.

Existe evidencia *in vivo* e *in vitro* que muestra que las células B son un blanco preferencial del VS para la infección y replicación¹⁰⁵. Los linfocitos B pueden ser infectados tanto por la cepa vacunal como por el virus silvestre, para este último la señalización por el receptor CD150 le sirve como co-activador¹²¹. Además de ser susceptibles a la infección por el VS, los linfocitos B pueden actuar como células presentadores de antígeno¹²² y diferenciarse en células productoras de anticuerpos, los cuales producen una respuesta inmune mediada por anticuerpos. Los anticuerpos que se generan más rápido son los dirigidos contra la proteína N, sin embargo los Ac protectores están dirigidos directamente contra las dos glicoproteínas de superficie la F y H¹²³.

Inmunoglobulinas M

La respuesta inmune humoral inicia con la respuesta de inmunoglobulinas M específicas contra sarampión, las cuales en presencia de la colaboración de linfocitos T realizan un cambio hacia Inmunoglobulinas tipo IgG¹²⁴, las IgM son detectables hasta 2 meses posteriores a la infección pero alcanzan su máxima concentración 10-

15 días después de la infección¹²⁵. La detección de anticuerpos IgM específicos contra sarampión confirman la infección aguda por el VS.

Inmunoglobulinas G

Las inmunoglobulinas G específicas contra sarampión constituyen el mayor número de anticuerpos protectores contra el VS. La generación de los anticuerpos IgG se lleva a cabo después de 3 días de haber terminado el exantema y el 100% de los pacientes presentan IgG contra la proteína H del VS¹²⁶.

Los anticuerpos IgG están significativamente más elevados después de la enfermedad que de la vacunación^{127, 128}. Sin embargo, los anticuerpos inducidos por la vacuna tienden a persistir en algunas personas por muchos años aun sin la revacunación²⁷. Debido a que existen personas con fallas primarias a la vacunación es recomendable re-estimular el sistema inmune para mantener niveles elevados de anticuerpos protectores contra el VS. Se ha definido en estudios en humanos que muestras de sueros con más de 120 UI/ml de anticuerpos neutralizantes son requeridos para la protección¹²⁹.

Análisis de sueros de personas convalescientes de sarampión mostraron que en la respuesta tipo IgG predomina la producción de IgG-1 e IgG-4, sobre las IgG2 e IgG3¹²³. Sin embargo en otro estudio se compararon los perfiles de inmunoglobulinas inducidos por la vacuna así como individuos con la infección natural, los resultados sugieren que en la fase de memoria los isotipos IgG2 e IgG3 disminuyen significativamente en los dos grupos, mientras que los niveles IgG1 se mantienen. Sin embargo, la respuesta de IgG4 en los individuos vacunados disminuye drásticamente en esta fase, mientras que los IgG4 en los que padecieron la enfermedad permanecen sin cambio, estos resultados sugieren que el isotipo IgG4 puede ser utilizado como un marcador cuantitativo temprano de la infección por sarampión y en la inmunidad a largo plazo como un marcador cualitativo de diferenciación entre los individuos vacunados y los que padecieron la enfermedad¹³⁰.

Inmunoglobulinas A

La IgA es producida en los sitios de entrada del VS, el papel que juegan es el de prevenir re-infecciones, al parecer esta acción es un poco limitada. Sin embargo, sí pueden reducir la incidencia y duración de la respuesta inmune secundaria. Los anticuerpos están presentes tanto en suero como en secreciones mucosas (saliva, lágrimas), la elevación de la respuesta de las IgA en suero comienza 2 días después de la desaparición del exantema y permanece detectable durante meses, su pico máximo se da un mes después del exantema¹³¹, sin embargo en las secreciones mucosas el pico se da entre los días 2 y 4, y permanece por lo menos en 50% de los pacientes entre 20 y 52 días¹³².

Mecanismos de evasión

El VS cuenta con diversos mecanismos para evadir la respuesta inmune del hospedero, lo cual le permite subsistir por un tiempo más prolongado dentro de las células hospederas, estos mecanismos son:

- 1.- La expresión de la proteína C bloquea el estado antiviral inducido por la señalización del IFN α/β , pero no así la señalización para IFN γ . La proteína V lleva a cabo su función inhibiendo la fosforilación de STAT 1 y 2¹³³.
- 2.- Incremento de la expresión de Fas en la superficie celular. La expresión de Fas (CD95) – un miembro de la familia TNFR- es normalmente sobreexpresada en linfocitos B, TCD4+, TCD8+ activados y esto los vuelve susceptibles a la apoptosis por células que expresen el ligando de Fas (FasL)¹³⁴.
- 3.- Inhibición de la respuesta de linfoproliferación mediada por el complejo H/F del virus con el receptor de la IL-2, a través de la inhibición de la AKT (proteincinasa B). Se sabe que en células T la activación dependiente de la IL-2 por medio del fosfatidilinositol 3 cinasa es suficiente para activar la AKT¹³⁵ (regulador positivo del NF $\kappa\beta$) y tanto las señales de apoptosis y activación siguen esta vía¹³⁶.

4. Inhibición o paro del ciclo celular: después de la activación de los linfocitos T con un mitógeno, las células infectadas incrementan la síntesis de RNAm y expresión de marcadores de activación en la superficie de la membrana como son el MHC clase II, CD71 y CD25 (RIL-2), después de 48 a 72hrs del estímulo el nivel del RNAm de la histona 2B (un gen superregulado durante la fase S del ciclo celular) esta notablemente reducido en comparación con las células no infectadas, sugiriendo una inhibición del ciclo celular de G1 a la fase S¹³⁷.

Inmunosupresión asociada al sarampión

La inmunosupresión que acompaña al sarampión deja susceptibles a los enfermos a sufrir infecciones bacterianas secundarias ¹³⁸. Existen evidencias *in vivo* e *in vitro* de la inmunosupresión que el virus causa, *in vivo* la prueba de hipersensibilidad retardada es suprimida por varias semanas después de la aparente recuperación de la infección e *in vitro* la respuesta a mitógenos como la fitohemaglutinina esta disminuida⁶⁷.

Análisis de anomalías *in vitro* han sugerido defectos en la respuesta en células presentadoras de antígeno, esto debido principalmente a la supresión que causa el virus en la producción de IL-2 e IL-12, TNF α , IFN γ , pero no así de la IL-4 que se ve aumentada. Los monocitos son infectados durante la fase aguda de la enfermedad³³ y su función es anormal debido a que secretan un bajo nivel de TNF α e IL12⁸¹.

VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Historia

El VIH fue descubierto en 1981¹³⁹⁻¹⁴¹ y clasificado como un lentivirus de la familia *Retroviridae*. Numerosos trabajos lo han asociado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). La enfermedad afecta al menos al 95% de los infectados por el virus en un plazo variable de 1 a 15 años post-exposición¹⁴². Este virus es muy complejo, tiene en su genoma numerosos genes que codifican proteínas reguladoras y accesorias para diversas funciones. Existen al menos dos tipos de VIH (1 y 2). El VIH1 está relacionado por su similitud en su genoma con el virus de inmunodeficiencia en simios (SIV) el cual afecta a chimpancés^{143, 144} y el VIH2, que está relacionado con el SIV de monos mangabey^{145, 146}. El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ha cobrado la vida de más de 25 millones de personas alrededor del mundo, desde que fue identificado por primera vez en 1981 situación que lo convierte en una de las epidemias más destructivas en los anales de la historia. La aparición súbita de enfermedades raras como el Sarcoma de Kaposi o infecciones por *Pneumocystis jirovecii*^{147, 148}, pronto fueron relacionadas con inmunodeficiencias y se asociaron primordialmente con hombres homosexuales, hemofílicos, personas que recibieron donaciones sanguíneas y a usuarios de drogas intravenosas. En 1982 esta relación dio la idea de que el SIDA era causado por un agente vinculado con la sangre, y cuando se demostró que estaba relacionado con linfocitos TCD4, se propuso como una nueva enfermedad de linfocitos T linfotrópicos¹⁴⁹.

Características del virus

El genoma del VIH es de ácido ribonucleico (ARN) y mide aproximadamente 10kb, además de los tres genes principales (gag, pol, env), tiene otros genes más pequeños, la mayoría relacionados con la regulación de diversas etapas de la replicación viral. La forma integrada del genoma del VIH al genoma de la célula

hospedera, llamada provirus, mide aproximadamente 9.8 kilobases. Ambos extremos del provirus tienen una secuencia de bases denominada Long Terminal Repeats (LTRs), secuencias que contienen elementos genéticos que sirven de receptores para proteínas, tanto celulares como virales que activan la transcripción del virus¹⁵⁰, esto es, contienen tres unidades funcionales denominadas U3, R, y U5, las cuales corren de un extremo 5' a 3', la región U3 contiene el promotor viral y los elementos que incrementan la replicación, la unidad R contiene los sitios de iniciación del ARN mensajero y los sitios de poliadenilación final, la región U5 contiene unidades de transcripción (3') y separa a la región R de los sitios de unión del primer a los ARN de transferencia, sitios usados por la transcriptasa inversa (TI)¹⁵¹. Los genes propiamente se encuentran localizados en la parte central del provirus, debido a que el virus cuenta con dos copias de ARN, estas copias pueden ser diferentes si fueron originadas en una célula infectada por dos cepas distintas del virus¹⁵². Este hecho hace posible que en el próximo ciclo de replicación ocurran recombinaciones de genes durante la transcripción inversa del genoma, aunado a esto la transcriptasa inversa no tiene mecanismos para revisar la fidelidad con la que realiza su actividad de polimerasa y comete frecuentes errores en la transcripción; se estima que la TI incorpora hasta 10 bases incorrectas en cada ciclo de replicación, las que pueden resultar en sustituciones de aminoácidos, cambio en los marcos de lectura del genoma o deleciones, de este modo la TI es la principal responsable de la variación genética que presenta el VIH, estos mecanismos pueden estar evadiendo la respuesta inmune específica neutralizante¹⁵³.

La estructura comprende un core (centro) que contiene las nucleoproteínas codificadas por el gen gag, se encuentran rodeados de una envoltura compuesta por una bicapa lipídica en la cual se insertan las proteínas glicosiladas de superficie (gp120) y transmembrana (gp41). El core del virus contiene dos copias de RNA, las proteínas estructurales codificadas por el gen gag, constituyen la matriz y la cápside del virus, las enzimas están codificadas por el gen pol, las cuales constituyen las enzimas virales; transcriptasa inversa, integrasa y proteasa. En el core del virus se encuentran también algunas proteínas accesorias tales como Nef, Vif, Vpr, y Vpu.

En los extremos del DNA proviral se encuentran unas estructuras que contienen secuencias repetidas idénticas, las cuales componen las secuencias reguladoras transcripcionales^{154, 155}.

Las proteínas codificadas por el genoma del VIH se clasifican en:

1. Proteínas estructurales (gag y env)¹⁵⁶
2. Enzimas (pol y pro)¹⁵⁷
3. Proteínas regulatorias (Tat y Rev)
4. Proteínas accesorias (Nef, Vif, Vpu y Vpr)¹⁵⁸⁻¹⁶¹

Las proteínas de envoltura se originan de un precursor denominado gp160. La gp160 es cortada por una proteasa celular dando origen a las proteínas gp120 y 41, al ensamblarse el virus la gp120 queda en la superficie de celular y la gp41 como una proteína transmembranal¹⁶². La gp120 cumple diversas funciones en el ciclo de infección, esta proteína interactúa de primera instancia con las células dendríticas específicamente con su receptor DC-SIGN, el que podría ser el primer paso de interacción del virus con células humanas en el momento de la transmisión; la afinidad del virus por este receptor pudiera explicar la diseminación desde su puerta de entrada hacia los órganos linfoides sistémicos¹⁶³. La gp120 también es la responsable de la unión con el receptor CD4 presente en linfocitos y macrófagos, los principales blancos del virus y explica su tropismo por estas líneas celulares^{163, 164}.

La gp120 tiene 5 regiones o asas de secuencia aminoacídica altamente variables (asas V1-V5)¹⁶⁵. La región V3, es la responsable de la interacción del virus con los correceptores celulares CCR5^{166, 167} y CXCR4¹⁶⁸ (receptores de citocinas). La región V3 es el principal blanco o sitio antigénico de los anticuerpos neutralizantes¹⁶⁹. La gp41 es responsable de la fusión del virus a la membrana celular, proceso que permite la penetración de la nucleocápside viral al citoplasma celular¹⁷⁰.

Las proteínas estructurales del gen gag, tienen un precursor llamado p55¹⁷¹. Esta proteína se une a dos moléculas de ARN previo a la salida del virus de la célula, una vez afuera de la célula como virión inmaduro, la p55 esta sujeta a la acción de la proteasa viral para formar viriones maduros¹⁷² y a su vez genera 4 proteínas: p17 (matriz o manto viral), p24 (forma la cápside), p9 y p6 que se asocian al ARN para formar la nucleocápside¹⁷³. La p17 se une a la capa interna de la envoltura y estabiliza la forma del virus; a su vez esta proteína es esencial para la entrada del virus al núcleo de la célula que infecta^{174, 175}. Recientemente se han descrito 3 factores celulares que participan en los eventos tardíos del ciclo de replicación viral, estos factores son la ciclofilina A, la cual esta involucrada en asociar las proteínas virales que codifica el gen gag con las proteínas de envoltura, las cuales son incorporadas en nuevos viriones y así promueven la infectividad viral¹⁷⁶, una proteína de unión a ATP llamada HP-68 la cual se ha mostrado que participa en la conformación del core viral¹⁷⁷, y un gen de supresión tumoral llamado TSG-101, el cual promueve la salida del virus de la membrana plasmática¹⁷⁸.

Los genes pro y pol codifican 3 enzimas indispensables para la replicación de VIH: transcriptasa inversa, integrasa, y RNasa H. Estas se producen inicialmente en un complejo llamado proteína de fusión gag-pol (p160). La proteasa viral corta este polipéptido en las respectivas enzimas proteasa (p10), TI (dos subunidades p51 y p66), RNasa H (p15), e integrasa (p31)^{179, 180}.

La transcriptasa inversa es la enzima responsable de la principal característica de los retrovirus, la cual es producir una copia de ADN de doble cadena a partir del genoma ARN de una cadena del virus¹⁸¹.

La enzima integrasa tiene como función la inserción del ADN (provirus) generado por la TI en el ADN genómico de la célula, este proceso es esencial para la expresión de los virus del VIH y la producción de nuevas progenies virales. Por este mecanismo, al mismo tiempo, el virus establece latencia. El provirus de VIH puede ser integrado al azar en numerosos sitios del genoma, en diversos cromosomas, la

mayoría de los retrovirus requieren que las células infectadas estén en activa replicación para lograr integrar su genoma, sin embargo, el VIH no sólo infecta células en activa replicación, sino también células en reposo (linfocitos, macrófagos y monocitos), sin necesidad de alteración de la membrana nuclear^{182, 183}.

Las dos proteínas reguladoras del VIH se denominan tat y rev; tat es un activador transcripcional, se une a un elemento regulador de la transcripción presente en el extremo 5' del provirus integrado, llamado TAR. La unión de tat a TAR mediante el reclutamiento de la ciclina-T1 por tat, aumenta la transcripción del genoma del VIH en 1,000 veces¹⁸⁴⁻¹⁸⁶.

La proteína rev es fundamentalmente un regulador de la expresión génica del VIH, asegurando el transporte del ARN generado por la transcripción hacia el citoplasma, para llevar a cabo esta función es necesaria la asociación de rev con una proteína de exportación nuclear llamada CRM-1¹⁸⁷.

El VIH contiene cuatro genes adicionales: nef, vif, vpr y vpu, que codifican proteínas accesorias¹⁸⁸⁻¹⁹⁰. El VIH 2 no contiene vpu, pero tiene un gen denominado vpx. En general estas proteínas hacen más eficiente la replicación del virus y aumentan su infectividad.

La proteína nef es un factor de regulación negativa, es la primera proteína que se acumula en la célula después de la infección por VIH, tiene múltiples funciones biológicas que incluyen la regulación negativa de la expresión del receptor CD4¹⁹¹, efectos pleomórficos en la activación celular, disminuye la expresión de proteínas MCH de clase I y estimulación de la infectividad viral¹⁹². En macacos, los virus producidos en presencia de nef pueden ser hasta 10 veces más infectantes que aquellos producidos en ausencia de nef, aunque no se conoce bien la base biológica de este fenómeno¹⁹³. Sin embargo el VIH con deleciones en el gen nef en infecciones naturales, tiene menor patogenicidad en el hombre, sin embargo puede producir la enfermedad. Otras funciones que se han descrito para el gen nef, son las

de crear las condiciones necesarias para permitir al virus entrar en el genoma de células que no se encuentran en replicación¹⁹⁴, la expresión de nef es continua a pesar de que el provirus ya este integrado y esto permite mantener a la célula susceptible a la infección¹⁹⁵, nef juega un papel muy importante en la inducción de apoptosis debido a que promueve la expresión de FasL mientras que simultáneamente extiende la vida de las células infectadas interfiriendo con la señal de apoptosis de FasL¹⁹⁶, probablemente con la finalidad de producir la mayor cantidad de virus posible. También se ha demostrado que nef incrementa las condiciones para diseminar el virus por medio de la señal CD40L en macrófagos¹⁹⁷ lo que ocasiona que las células infectadas promuevan una alta secreción de citocinas inflamatorias, lo cual es benéfico para el virus porque incrementa la replicación viral.

La principal función de la proteína vpr es facilitar la entrada al núcleo al complejo de integración compuesto por el ADN viral, la integrasa y p17, en células que no están en división, es decir actúa como un transportador entre el citoplasma y el núcleo, a través de poros en la membrana nuclear¹⁹⁸. Esta proteína también tiene la capacidad de bloquear la división celular, mediante la inhibición de proteínas que regulan el ciclo celular¹⁹⁹.

La proteína vpu se expresa conjuntamente con las proteínas del gen env, tiene la función de disminuir la concentración del receptor CD4 en el citoplasma, mediante su degradación; esto evita que se produzcan complejos CD4-proteínas de envoltura en el citoplasma, previo al ensamblaje del virus^{200, 201}. En ausencia de vpu, se observan grandes cantidades de virus atrapados en la superficie celular de la célula infectada, debido a que otra de sus funciones es facilitar la salida del virus de la célula²⁰².

La proteína vif es indispensable para la infectividad del VIH, se sabe que esta proteína inhibe factores antivirales celulares²⁰³. Las cepas de VIH con vif defectuoso pueden entrar a las células pero no sintetizan efectivamente el provirus²⁰⁴.

Entrada del virus al huésped

Los linfocitos TCD4, poseen en su superficie de membrana al principal receptor para el VIH, la molécula CD4, constituida por cuatro dominios globulares extracelulares, denominados V1, V2, V3 y V4; por un segmento transmembranal, y por una cola citoplasmática, la región del dominio V1 es la implicada en la unión no covalente al VIH y el virus a su vez interacciona a través de la glicoproteína 120 (gp 120) de su envoltura²⁰⁵. El VIH además de unirse a la molécula CD4, requiere interaccionar con correceptores para permitir el proceso de fusión a la célula blanco. Se sabe que estos correceptores pertenecen a la familia de las citocinas que se encuentran ampliamente distribuidos en las células del sistema inmune. La fusión del virus con la membrana celular es dirigida por la gp41, sin embargo, para que este proceso ocurra es necesario que se produzcan cambios conformacionales en la gp120 que exponen gp41 a la membrana celular, estos cambios conformacionales ocurren mediante la unión de gp120 a un correceptor, el principal dominio o segmento de gp120 que interviene en este proceso es el asa variable 3 (V3)²⁰⁶, que al mismo tiempo es el principal determinante para la inducción de anticuerpos neutralizantes¹⁶⁹. El asa V3 interactúa con receptores de citocinas CCR5 y CxCR4, estos receptores de citocinas se expresan en diversas poblaciones celulares; el CCR5 se encuentra principalmente en macrófagos y linfocitos T CD4+ de memoria²⁰⁷, mientras el CxCR4 se expresa en linfocitos T CD4+ vírgenes o "naive"²⁰⁸. La mayoría de las infecciones transmitidas por vía sexual se producen con VIH con tropismo por macrófagos (o sea, ocupan el correceptor CCR5)²⁰⁹. Durante la evolución de la infección por VIH el asa V3 de la proteína gp120 sufre mutaciones, haciendo más afín al virus al interactuar con el correceptor CxCR4 (cepas formadoras de sincicio), la que se expresa en linfocitos T cooperadores vírgenes, al afectar estas células, no sólo afecta la memoria inmunológica sino que comienza a destruir las células capaces de generar una nueva respuesta inmune. La infección y destrucción progresiva de este sistema celular lleva inexorablemente a un deterioro de la respuesta inmune²¹⁰⁻²¹². Adicionalmente se ha demostrado que el VIH puede

infectar otros tipos celulares como son células endoteliales, astrocitos y oligodendrocitos²¹³.

Se sabe que existen seres humanos que tienen una delección en la proteína CCR5 que impide su expresión en la superficie celular, los individuos homocigotos con esta delección, no expresan CCR5 y son naturalmente resistentes a la infección por VIH-macrófago-trópico, en la población anglosajona sólo 1% de los individuos son homocigotos para esta mutación y no tienen expresión de este receptor²¹⁴⁻²¹⁶. Los individuos heterocigotos para la delección, tienen menor concentración del receptor; si bien son susceptibles a la infección, la infección progresa más lentamente²¹⁷.

Replicación viral

La primera fase del ciclo de replicación del virus comienza con la entrada del virus al organismo y que éste encuentre células con el receptor específico. Recientemente se ha descrito que el primer contacto del virus se produce con células dendríticas y macrófagos presentes en las mucosas, piel y tejidos linfáticos²¹⁸. La gp120 del VIH se une al receptor DC-SIGN de las células presentadoras de antígeno, las que actúan como vehículo de transporte para llevar el virus hasta los linfocitos T cooperadores con receptores CD4, en tejidos linfoides^{219, 220}. La proteína gp 120 del VIH se adhiere al receptor CD4 con una gran afinidad casi como su ligando natural (MHC clasell)²²¹, fenómeno que a la postre causa un cambio de configuración de la proteína, permitiendo la unión al correceptor CCR5 de las mismas células. La unión del virus al CD4 y CCR5 (eventualmente CxCR4) induce un mecanismo de fusión mediado por la proteína viral gp41. Una vez producida la adsorción y fusión, el virus entra al citoplasma e inicia la síntesis de ADN de doble cadena usando el ARN de cadena simple viral como molde, mediante la acción de la enzima viral transcriptasa inversa¹⁸¹.

El ADN viral que es integrado al ADN de la célula hospedera se forma debido a la acción del complejo; enzimas TR, integrasa y proteínas accesorias, este proceso de transcripción inversa ocurre en el citoplasma, para posteriormente ser circularizado y así penetrar al núcleo a través de un poro nuclear, con la finalidad de ser integrado al ADN de la célula hospedera. El principal producto del proceso de transcripción inversa es ADN viral de doble cadena de forma circular²²², en sus extremos se encuentran los LTRs que actúan luego de su integración como receptores e iniciadores del proceso de transcripción viral¹⁸⁴.

La entrada del complejo de integración, puede ocurrir tanto con la membrana nuclear intacta (en células en reposo), así como con disrupción de la membrana nuclear en células activadas en mitosis. La enzima viral integrasa dirige la integración del ADN viral en cromosomas del huésped de una manera no específica para formar un provirus²²³, sin embargo un análisis de 500 sitios de integración en células TCD4 infectadas in vitro, sugieren que el VIH se integra preferencialmente en genes activos²²⁴.

MECANISMOS DE INMUNOPATOGÉNESIS

Linfocitos T CD4

Los mecanismos específicos por los cuales el VIH destruye los linfocitos TCD4 se desconocen, sin embargo, se ha propuesto que existen una gran variedad de mecanismos de infección que pueden ser directos o indirectos³².

Infección directa:

- a) La inserción de las proteínas de la envoltura del VIH en la membrana celular, induce cambios en la permeabilidad de esta, con el consecuente aumento en los niveles de calcio intracelular.

- b) La salida masiva de partículas virales de la célula producen daño en la integridad de la membrana celular, conduciéndola a muerte celular.
- c) La presencia de altos niveles de ADN viral no integrado al genoma de la célula, y la acumulación de moléculas de ARN en el citoplasma, alteran al metabolismo celular normal.

Infección indirecta:

- a) Infección por VIH de células precursoras o de células que secretan factores que estimulan la proliferación celular linfoide.
- b) Formación de sincicios o células gigantes multinucleadas que resultan de la fusión in vitro de linfocitos TCD4 infectados por el VIH, que exponen gp 120 en la membrana celular, con las moléculas CD4 de células no infectadas.
- c) Destrucción de linfocitos TCD4 por un fenómeno autoinmune. Las moléculas gp 120 solubles, liberadas por células infectadas pueden unirse a moléculas CD4, en la superficie celular de células no infectadas, y su lisis está mediada a través de la citotoxicidad por anticuerpos o fijación del complemento.

Otra teoría autoinmune propuesta, es que la molécula gp41 de la envoltura del VIH, tiene una región estructural homóloga con el dominio Beta 1 de las moléculas MHC clase II, de tal modo que anticuerpos (Ac) anti gp41, pueden presentar reacción cruzada con células T que presentan este MHC y mediar su destrucción²²⁵. De igual forma la gp120 presenta homología estructural con moléculas MHC clase II, y tiene una homología estructural con la citocina IL-2, por lo que Ac contra gp120 pueden unirse a IL-2 e interferir con la expansión clonal de los linfocitos T y conducir a una inmunosupresión^{226, 227}.

Linfocitos T CD8

Los linfocitos TCD8 son otra población que puede ser afectada por la presencia del virus, esta subpoblación de linfocitos TCD8 corresponde a los linfocitos T citotóxicos, que en etapas iniciales de la infección por VIH en individuos asintomáticos se ha detectado un aumento en el recuento de linfocitos TCD8, lo que podría reflejar la respuesta citotóxica primaria al VIH²²⁸. El efecto citotóxico sobre células infectadas por el VIH se ha demostrado en algunos estudios in Vitro²²⁹. In vivo estas células secretan factores solubles como β quimiocinas, MIP 1- α , MIP 1- β y RANTES las cuales se unen a los receptores CCR5 Y CXCR4, impidiendo la fusión de la glicoproteína Gp41 del VIH a la célula blanco²³⁰. En otros estudios se observó que la actividad citotóxica específica contra el VIH disminuye la progresión a SIDA²³¹,²³² y la depleción de los mismos lleva a una rápida progresión de la enfermedad²³³.

Las anomalías funcionales de los linfocitos TCD8 en pacientes con SIDA incluyen la disminución en el reconocimiento del antígeno leucocitario humano clase 1 (HLA-1) debido a la acción de la proteína nef, limitando el efecto inhibitorio de estas células sobre la replicación viral²³⁴ y aumenta los defectos en la diferenciación y maduración celular²³⁵. Otros estudios han mostrado una disminución en la concentración de perforinas y la capacidad de secretar citocinas²³⁶.

Linfocitos B

Otra línea celular que se ve afectada por el VIH son los linfocitos B²³⁷, la función de las células B y la inmunidad humoral, están francamente alteradas en pacientes con SIDA, usualmente los pacientes con SIDA presentan una activación policlonal de células B, manifestada por hipergamaglobulinemia difusa y proliferación espontánea de células B²³⁸, debido a la unión de la proteína gp120 a la región variable de las inmunoglobulinas de superficie²³⁹. Otra característica de las células B de individuos infectados por VIH es que espontáneamente producen citocinas como la IL-6 y TNF α que como ya se mencionó inducen la replicación del virus en células

infectadas. Recientemente se ha descrito que los individuos con infección crónica por el VIH tratados con la terapia antirretroviral altamente efectiva, presentan alteraciones funcionales y fenotípicas en los linfocitos B de memoria, como consecuencia de ello la respuesta a la estimulación o re-estimulación por antígenos o bien vacunas, no genera una respuesta de anticuerpos adecuada, aunado a esto la terapia antirretroviral regenera las poblaciones de linfocitos CD4+ y B vírgenes, sin embargo se ha observado indirectamente que no regenera la población de linfocitos B de memoria afectados²⁴⁰. Se ha observado que hasta un 40% de niños infectados por el VIH pierden los anticuerpos generados por vacunas de virus vivos atenuados como la vacuna de sarampión, pero también existe una disminución de anticuerpos de hasta un 21% en infecciones naturales causadas por varicela zoster²⁴¹.

Macrófagos

Los macrófagos expresan en su superficie el receptor CD4 y se sabe desde mediados de los 80s que son susceptibles a la infección por el VIH²⁴². La infección de estas células puede ocurrir a través de la fagocitosis de partículas de VIH o a través de la unión al receptor CD4 y se ha demostrado que la infección por VIH en estas líneas celulares no desencadena una muerte celular sino una infección persistente, debido probablemente a que las partículas virales persisten en vacuolas intracitoplasmáticas o integradas al DNA del hospedero, mas que emergiendo en la superficie celular, y así estas células infectadas evitan al sistema inmune, actuando como reservorios del virus y transportándolo a todo el organismo^{243, 244}.

Células NK

Se han observado un número variable de anomalías en las células Natural Killer (NK) a través del curso de la infección por VIH^{245, 246}. Algunos estudios reportan niveles normales de células NK en individuos con VIH, sin embargo, en estadios avanzados se ve una disminución en el fenotipo de células NK que poseen un marcador CD 16/56 de membrana, las cuales tienen a su cargo un papel central en la

vigilancia inmune contra infecciones virales y desarrollo espontáneo de tumores²⁴⁷. El incremento en la expresión de receptores de inhibición citotóxicos durante el curso de la enfermedad, puede ser responsable de la depleción de la función de las NK²⁴⁸, aunado a esto el VIH media la regulación del HLA A y B, pero no así de HLA C y E moléculas que permiten un escape de la lisis por linfocitos TCD8 y células NK²⁴⁹.

SIDA

La infección primaria por VIH debiera de ser considerada si en la persona expuesta se presentan episodios de fiebre desconocidos, desafortunadamente la infección primaria pasa desapercibida por un largo tiempo debido a que no presenta síntomas específicos, sin embargo en un esfuerzo por estimar la frecuencia de los síntomas de la infección primaria, Lavreys siguió a un grupo de pacientes con exposición al virus, para vigilar los síntomas asociados a la seroconversión, 81% desarrollo 1 o más de los 11 síntomas asociados a la infección primaria²⁵⁰, esto es, el síndrome viral agudo generalmente se desarrolla entre las 2 a 4 semanas post exposición, aunque se ha reportado que la incubación va de los 6 días a las 6 semanas²⁵¹. El periodo de enfermedad asociado a la infección aguda es generalmente de 10 días pero puede variar de 3 a 25 días, y usualmente se observa fiebre (94%), fatiga (90%), faringitis y pérdida de peso (70%), mialgias (60%) y dolor de cabeza (55%)²⁵². Una vez superado el tiempo de la infección primaria se da paso a la infección crónica en la cual el VIH cuenta con diversos mecanismos para permitir a infecciones oportunista establecerse en los pacientes infectados, para finalmente darle paso al SIDA.

El mecanismo por medio del cual se produce patología en pacientes con VIH es muy variada: puede llevarse a cabo por destrucción de células al ser infectadas por el virus, por disfunción de los órganos debido a una infiltración linfocitaria o fenómenos de autoinmunidad y por infecciones o neoplasias oportunistas, algunos de estos procesos pueden sugerir una infección aguda por el virus del VIH y pueden aparecer aun cuando la situación inmunológica todavía no está gravemente afectada.

La situación inmunológica en los pacientes con SIDA ha cambiado después de la implementación de la terapia antirretroviral altamente efectiva, la mayoría de las manifestaciones clínicas relacionadas con la infección en las etapas iniciales así como en el grado de reconstitución inmunológica inducido en la mayoría de los pacientes es el suficiente para evitar las infecciones oportunistas clásicas²⁵³.

TERAPIA ANTIRRETROVIRAL ALTAMENTE EFECTIVA

La terapia antirretroviral altamente efectiva (TARAE); es el régimen utilizado en los pacientes con VIH/SIDA, con el cual se espera lograr reducir la carga viral a niveles indetectables por el mayor tiempo posible y reconstituir el sistema inmune, para así prolongar la vida de estos pacientes. La TARAE ha cambiado la cara del SIDA en el mundo, causando una importante reducción en la morbilidad y mortalidad²⁵⁴. El efecto de la TARAE se ve reflejado en el dramático descenso del HIV-1 en el plasma, seguido por una reconstitución del sistema inmune²². Los diferentes cambios que sufre el sistema inmunológico con la aplicación de dicha terapia se ven reflejados en el descenso en la activación inmune, en sangre periférica se observa un descenso de citocinas pro-inflamatorias^{21, 255}, linfocitos TCD8+, TCD4+²⁵⁶, monocitos²⁵⁵, así como la expresión celular de los correceptores CCR5 y CXCR4²⁵⁷ y la restauración de la población de linfocitos TCD4+, con la consecuente producción de IL-2²⁵⁸. Sin embargo el provirus del HIV-1 se encuentra en una forma integrada en estado de latencia en el genoma de linfocitos TCD4+²⁵⁹, monocitos²⁶⁰, células del sistema nervioso central²⁶¹ y espermatozoides²⁶², volviendo a estas células reservorios del virus, en las cuales puede sobrevivir por varios años. Se ha observado en estudios in vitro que citocinas que activan a las células T, son capaces de inducir la replicación viral en linfocitos TCD4+ en un estado de latencia, aunque hayan recibido la TARAE²⁶³, por otro lado se ha observado que una terapia de IL-2 en combinación con TARAE reduce la población de linfocitos TCD4+ que tienen la forma integrada del provirus²⁶⁴ y que se puede replicar, sin embargo no puede ser eliminada por completo²⁶⁵.

Drogas antirretrovirales

En los últimos años se ha producido un avance extraordinario en la investigación sobre el VIH. La comprensión de la patogénesis de la enfermedad, tienen una gran importancia ya que nos proporciona un enfoque real en el diseño de los regímenes terapéuticos.

Hasta 1987 no existía ninguna droga para el tratamiento de la infección por VIH, sin embargo en ese año, se aprobó²⁶⁶ y demostró que la zidovudina, -fármaco conocido hasta entonces por su actividad antitumoral en animales de experimentación²⁶⁷, era efectiva en retardar la progresión y reducir la mortalidad en la enfermedad por VIH²⁶⁸. La monoterapia con zidovudina fue la base del tratamiento por algunos años²⁶⁹, su uso se extendió a pacientes con una infección asintomática, con recuentos de linfocitos CD4+ inferiores a 500 cel/ml²⁷⁰. Sin embargo fue evidente que la duración del efecto clínico de la monoterapia era limitada²⁷¹, estudios posteriores demostraron que la terapia combinada era mejor que la monoterapia²⁷².

Los inhibidores de transcriptasa inversa (TI) análogos y no análogos de nucleosidos, los inhibidores de la proteasa viral (IP) y los inhibidores de la fusión, dieron paso a las llamadas terapias antirretrovirales altamente efectivas (TARAE), en las cuales se combinan tres drogas, incluyendo generalmente un IP.

Inhibidores de la transcriptasa inversa

Los inhibidores de transcriptasa inversa (TI), actúan al interferir con la replicación del HIV-1 por una inhibición competitiva de la enzima, actualmente existen dos tipos: los inhibidores de TI análogos de nucleósidos como zidovudina, didanosina, estavudina, que actúan como finalizadores del ADN del provirus, bloqueando la elongación del ADN viral, impidiendo la incorporación de nuevos nucleósidos²⁷³. Los inhibidores de TI no análogos de nucleósidos son un grupo de

agentes con un razonable perfil tóxico, los cuales actúan uniéndose a una región distante del sitio activo, lo cual crea cambios conformacionales en el sitio activo de la TI inhibiendo su función²⁷⁴.

Inhibidores de proteasa

La proteasa viral es la enzima responsable de la maduración de las partículas virales de los viriones recientemente formados y que tienen la capacidad de infectar nuevas células hospederas. Los inhibidores de proteasa se unen al sitio activo de la enzima, y la inhibición de esta enzima produce una progenie viral inmadura no infecciosa, previniendo que se infecten nuevas células²⁷⁵.

Inhibidores de la Fusión

El progreso en el desarrollo de nuevas drogas antirretrovirales ha ido evolucionando a través de los años, tal es el caso de la enfurvitidina, la cual actúa inhibiendo la fusión del virus a la membrana huésped; el cambio conformacional de la glicoproteína gp41 y la interacción con la membrana celular, modula la entrada del RNA viral al citoplasma, la droga no permite que se alcance a desarrollar por completo el cambio conformacional, el cual es esencial para la integración del virus a la membrana huésped y así bloquea su función²⁷⁶.

La introducción de terapias de combinación con varios antirretrovirales ha constituido un significativo avance en el tratamiento de la infección por el VIH, sin embargo, la resistencia del VIH a la terapia, las complicaciones metabólicas, eventos adversos, dificultades en la adherencia a medicamentos y el alto costo y no accesibilidad al tratamiento en la enorme mayoría (95%) de personas infectadas por VIH, seguirán siendo factores importantes en la supervivencia del VIH en humanos.

TARAE y vacunación

La infección por VIH causa una inmunodeficiencia progresiva que da como resultado una pérdida de linfocitos TCD4, severas anormalidades en los compartimentos de linfocitos B, esto incluye una disminución progresiva de las células B -CD19 positivas-, con una hipergamaglobulinemia muy marcada ²⁷⁷, aunado a ello se ha observado una pérdida de anticuerpos específicos a diversos antígenos ²⁷⁸. A pesar de la reconstitución inmune y la presencia de la TARAE se ha observado que los niños que reciben la vacuna sarampión-Rubeóla-Parotiditis (MMR) presentan anormalidades en la respuesta inmune humoral, esto se ve reflejado en la disminución de los anticuerpos específicos inducidos por la vacuna atenuada, los cuales disminuyen en aproximadamente 40% en un periodo de dos años post-vacunación²⁴¹, este fenómeno ya había sido observado en otros estudios en niños con VIH antes de la era de la TARAE²⁷⁹, en esta era -preTARAE- se observó que niños con la infección por el VIH mostraban falla a la vacunación primaria y pérdida de anticuerpos después de iniciar la respuesta, la seroconversión observada en estos estudios muestra que a pesar de la inmunización los resultados medidos por seroconversión se encuentran extremadamente disminuidos, en un primer estudio llevado a cabo por Krasinski²⁸⁰ en 1989 en niños de 11 meses de edad con VIH mostró que sólo el 25% seroconvirtió, Oxtoby²⁸¹ en 1988 obtuvo un 36%, Palumbo²⁸² en 1992 el 37%, Hilgatner²⁸³ en 2001 el 37%. Sin embargo, a diferencia de estos resultados en un estudio llevado a cabo recientemente por Melvin²⁸⁴ en el 2003, donde 18 niños que se encontraban bajo la TARAE y no tenían evidencia de anticuerpos contra sarampión fueron inmunizados y alcanzaron una seroconversión del 83%. Es claro que la seroconversión obtenida en pacientes con VIH bajo la TARAE es elevada en comparación con aquellos que no se encontraban bajo dicha terapia, sin embargo a pesar de la alta seroconversión obtenida estos anticuerpos inducidos por la vacuna de virus vivos atenuados tienden a disminuir en un periodo no mayor a los 24 meses hasta en un 40%, lo cual indica que existe la necesidad de re-inmunizar a la población afectada por el VIH, desgraciadamente no se cuenta con información sobre la seroconversión inducida por la vacuna contra sarampión en

adultos que se encuentran infectados por el VIH y que además se encuentren bajo la TARAE.

Epidemiología

El sarampión es una de las enfermedades de distribución mundial más contagiosas que afecta primordialmente a los niños menores de 5 años en los países subdesarrollados. Es considerada una enfermedad pasajera en países desarrollados que al cabo de 20 días desaparece sin inmunocompromiso²⁸⁵, pero no así en países subdesarrollados. En los años 50-60's la Organización Mundial de la Salud reportaba más de 130 millones de casos con más de 30 millones de muertes en el mundo causadas por este padecimiento o sus complicaciones²⁸⁶. Las epidemias del sarampión se ven afectadas por el desarrollo de vacunas específicas a partir del aislamiento del virus en cultivos de células renales humanas. En 1954 Enders y Peebles, aíslan por primera vez la cepa viral de células renales en la necropsia realizada a un paciente de nombre Edmonston²⁸⁷. Entre 1958 y 1960, Katz y Enders, obtuvieron las cepas Edmonston A y B, las dos cepas fueron atenuadas en distintos países en fibroblastos de embrión de pollo, la cepa Edmonston B presenta 6 pases extras, en tanto que la cepa A posee sólo un pase extra²⁸⁸.

En 1962, Schwarz sometió a 77-85 pases extras a la cepa Edmonston A, obteniendo una cepa hiperatenuada conocida como "cepa Schwarz"²⁸⁹. En 1967, en el Instituto de Inmunología Zagreb en Yugoslavia, se sometió la cepa Edmonston B a 19 pases en células diploides humanas, obteniendo como resultado la cepa Edmonston-Zagreb, la cual fue adoptada en México en 1976 y producida por el Instituto Nacional de Virología⁵.

El sarampión es una enfermedad que se transmite muy fácilmente de persona a persona. Hasta antes de 1970 el sarampión tenía un patrón cíclico que causaba epidemias cada dos años con una tasa variable de entre 100 a 160 casos por 100,000 habitantes. Antes de los 70's el sarampión era una de las 10 principales

causas de mortalidad infantil en el mundo⁶. La vacunación propiamente dicha inicia en México en 1971 como parte de un programa interinstitucional de inmunización nacional, con la aplicación de más de 3.5 millones de dosis únicas (cepa Schwarz), esto en grupos específicos de la población; a pesar de la baja cobertura, los resultados de esta vacunación dieron notables resultados^{290, 291}. En años posteriores (1980-1988) se implementaron campañas masivas de vacunación, con la aplicación de aproximadamente 5 millones de dosis únicas (un número muy bajo -aprox. 10%-tomando en cuenta el total de la población). En 1989-1990, México fue parte de una pandemia mundial causada por el sarampión, en la cual se presentaron más de 100,000 casos con más de 6,000 mil defunciones, principalmente en niños menores de 1 año de edad^{7, 8}.

La inmunización parcial de la población en combinación con el bajo número de dosis únicas aplicadas en las campañas de vacunación, dejaron un número muy importante de personas susceptibles a sufrir esta enfermedad. Por lo tanto se implementó una segunda dosis de la vacuna en niños de 6 años de edad y se aumentaron las coberturas de vacunación²⁹².

En 1994, La Organización Panamericana de la Salud (OPS) estableció como meta la eliminación del sarampión en el año 2000²⁹³. Para lograr esta meta la OPS desarrolló una estrategia de eliminación del virus la cual incluye tres puntos principales ("Captura" "Mantenimiento" y "Seguimiento") y una vigilancia epidemiológica extrema⁴, esta estrategia fue adoptada por México y gracias a esto y a las altas coberturas de vacunación los casos de sarampión fueron disminuyendo al punto que en 1995 se presentó el último caso de defunción en el país, en 1996 se presentaron los dos últimos casos de sarampión autóctono, para 1997 se declara erradicado el sarampión en México y después de este periodo no se presentó ningún caso hasta el año 2000, en el cual se reintrodujo el virus en dos importaciones (genotipo asiático H1) con la presencia de 30 casos, en el 2001 se presentaron 3 casos; para 2003 se dieron 34 casos y para el 2004, 64 casos, estos últimos se presentaron principalmente en una población que se encontraba entre los 15 y 40

años de edad (70%), así como en menores de un año¹³, para el año 2005 se presentaron 6 casos y para el 2006 se presentaron 23 casos. La vacunación sostenida en poblaciones susceptibles ha demostrado controlar los brotes y evitar la transmisión del virus, pero hasta el momento no se ha logrado erradicar por completo, debido a que para lograrlo se requieren coberturas de vacunación mayores al 95% con una vacuna 100% efectiva⁹. La seroconversión varía de un estudio a otro según la cepa y la vía utilizadas. En México se ha podido demostrar que la vacuna de sarampión por vía aerosol que contiene la cepa Edmonston-Zagreb confiere una mayor seroconversión (>80%) que la vacuna con la cepa Schwarz (<80%)^{10, 11}.

La cobertura de vacunación requerida para prevenir brotes en una población susceptible tiene que ser $\geq 95\%$ ¹², sin embargo los brotes de sarampión seguirán dándose porque al utilizar una vacuna que es 95% efectiva y coberturas de vacunación que no superan el 95% de la población inmunizada, -suponemos- nos dejan aproximadamente un 10% de la población susceptible a padecer sarampión, inclusive se ha documentado que del porcentaje del total de la población inmunizada (aproximadamente 95%) existe alrededor de un 15% que presentan fallas primarias (no desarrollan anticuerpos después de la aplicación de la primera dosis de la vacuna) o bien después de la aplicación de un refuerzo de la vacuna, en la cual hay un desarrollo muy rápido de anticuerpos tipo IgG que permanecen un periodo prolongado en un porcentaje del 95-98%^{294, 295}. Sin embargo existe un menor porcentaje de personas que a pesar de haber seroconvertido cursan con la infección debido a un decremento en los títulos de anticuerpos (falla secundaria)²⁹⁶, la acumulación de estas personas con fallas primarias o secundarias a la vacunación contra sarampión, más los no vacunados, nos crean grupos susceptibles que pueden llegar a padecer a la enfermedad, esto traería como consecuencia el inicio de un brote por sarampión^{297, 298}, tal es el caso de las personas que viven actualmente con el virus de la inmunodeficiencia humana, el cual se estima que 40,3 millones de personas viven en la actualidad con el VIH y cerca de 5 millones contrajeron el virus en 2005²⁹⁹. En estas personas se sabe que debido a su condición inmunológica tienen un riesgo más elevado de padecer la enfermedad y de que sea grave o mortal.

El SIDA en México

Desde 1983, año en que inició esta epidemia en nuestro país, hasta el 30 de junio del 2006, en el Registro Nacional de Casos de SIDA de la SSA se han contabilizado en forma acumulada 105,170 casos de SIDA, de las cuales el 83.1% son hombres y el 16.9% son mujeres. Se calcula que en México alrededor de 180,000 personas se encuentran viviendo con VIH. Estas cifras demuestran que, a diferencia de lo que se observa en el contexto internacional, en México el SIDA tiene mayor incidencia entre la población masculina. Por cada cinco casos acumulados de VIH/SIDA en hombres se ha observado un caso en mujeres³⁰⁰.

En México la prevalencia de VIH/SIDA es de 0.3% entre la población adulta, prevalencia que nos ubica en el lugar 77 en el mundo. En la región de América Latina y el Caribe, México ocupa el lugar 23 de 48, es decir, que México se encuentra entre los países con menor prevalencia en la región, muy por debajo de la que muestran otras naciones como Brasil, Honduras y Belice²⁹⁹.

En el caso mexicano hasta el 30 de junio del 2006, 92.2% de los casos acumulados de SIDA se han originado por transmisión sexual, 2.0% por vía sanguínea, 5.2% por vía perinatal, 2.3% de acuerdo con estos datos, en México la principal vía de transmisión del VIH/SIDA es la sexual, y se concentra fundamentalmente en personas homosexuales con el 58.6% seguidas de las personas heterosexuales con el 45.2%. Según cifras preliminares durante el último año se registraron más de 4,500 defunciones por VIH/SIDA en nuestro país, se estima que los enfermos de SIDA que reciben tratamiento antirretroviral han recuperado de cinco a ocho años de sobrevida, este hecho se ha visto reflejado en cantidad y calidad de vida, además, desde 1997 se observa una disminución importante en la mortalidad de hombres de 25 a 34 años de edad, que constituye el grupo más afectado por esta enfermedad, actualmente, se estima que el Sector

Salud otorga tratamiento antirretroviral a poco más de 30 mil personas que viven actualmente con VIH/SIDA³⁰¹.

Campaña de vacunación contra sarampión en menores de 40 años

Como ya se menciona en el brote del 2004 debido al número de casos de sarampión reportados -64- la Secretaría de Salud en México decidió realizar una campaña nacional de vacunación en contra del sarampión en toda la población mexicana que fuera menor de 40 años. -cabe resaltar que la población afectada en el 2004 probablemente no fue vacunada, presentaron fallas primarias y/o secundarias y es probablemente la misma población que fue parcialmente inmunizada entre los años 1970- 1989 con la cepa Schwarz-¹¹ Según datos obtenidos del archivo de la clínica del "Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán" los pacientes con VIH que ahí se atienden cuentan en su mayoría con menos de 40 años, por lo cual están considerados dentro del grupo establecido por la Secretaría de Salud para recibir la vacuna de virus atenuados contra sarampión, sin embargo de esta población en particular la cual se encuentra bajo la TARAE, se desconoce la seroprevalencia contra sarampión, la inmunidad tanto celular como humoral contra el virus de sarampión, debido a estos motivos se decidió realizar el presente trabajo.

JUSTIFICACIÓN

De los casos de sarampión que ocurrieron en los brotes recientes en el 2004 en México, 70% ocurrieron en personas entre 15 y 40 años.

Se desconoce la seroprevalencia contra sarampión en adultos menores de 40 años con infección por VIH.

Se desconoce la respuesta inmune celular y humoral a la vacunación contra sarampión en adultos infectados con VIH que reciben la Terapia Antirretroviral Altamente Efectiva (TARAE).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a que la Secretaría de Salud recomendó aplicar la vacuna contra sarampión a todos los individuos menores de 40 años, incluidos los infectados con VIH, y en virtud de que no hay datos en la literatura relacionados a la seroprevalencia e inmunidad contra sarampión en estos pacientes; en este trabajo se evaluará la respuesta inmune celular y humoral inducida por la vacuna de sarampión en adultos infectados por el VIH con TARAE.

HIPÓTESIS

- a) Se encontrará la misma seroprevalencia contra sarampión en adultos mexicanos sanos y en adultos con VIH, con TARAE.
- b) La respuesta inmune celular y humoral contra sarampión, inducidas por la vacuna, serán similares entre ambos grupos durante el primer año post-vacunación.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la inmunidad celular y humoral inducida por la vacuna de sarampión en adultos infectados por VIH, con TARAE, en comparación con adultos sanos.

OBJETIVOS PARTICULARES

- 1) Conocer la seroprevalencia de la inmunidad contra sarampión en un grupo de adultos mexicanos entre 15 y 40 años con y sin infección por el VIH.
- 2) Evaluar la respuesta inmune celular a la vacuna de sarampión, mediante ensayos de linfoproliferación en células mononucleares de sangre periférica, en adultos infectados por VIH, con TARAE, en comparación con adultos sanos.
- 3) Evaluar la respuesta inmune humoral a la vacuna de sarampión, mediante inmunoensayos enzimáticos (ELISA) para la detección de anticuerpos tipo IgG, en adultos infectados por VIH, con TARAE, en comparación con adultos sanos.

HIPÓTESIS

- a) Se encontrará la misma seroprevalencia contra sarampión en adultos mexicanos sanos y en adultos con VIH, con TARAE.
- b) La respuesta inmune celular y humoral contra sarampión, inducidas por la vacuna, serán similares entre ambos grupos durante el primer año post-vacunación.

JUSTIFICACIÓN

Se ha observado en diversos estudios que la vacuna de sarampión indujo seroconversión únicamente en niños infectados con VIH que se encontraban bajo la TARAE en comparación con niños que no recibieron dicha terapia, debido a que se desconoce la inmunogenicidad que induce la vacuna de sarampión en adultos infectados con VIH que reciben TARAE. En este trabajo se evaluará la respuesta inmune celular y humoral a la vacunación contra sarampión en este grupo de pacientes en comparación con adultos sanos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Criterios de inclusión

- 1.- Hombres y mujeres entre los 18 y 40 años.
- 2.- Personas sanas con una prueba de ELISA negativa al VIH o personas con diagnóstico de la infección por VIH.
- 3.- Aceptación por escrito mediante firma de consentimiento informado.
- 4.- Ausencia de inmunoglobulinas G séricas contra sarampión.
- 5.- Cuenta de linfocitos T CD4+ \geq 200 cel/ml, en adultos infectados por el VIH.
- 6.- Adultos que acepten aplicarse la vacuna triple viral sarampión-Rubeóla-Parotiditis (MMR).

Criterios de exclusión

- 1.- Embarazo
- 2.- Presencia de infecciones concomitantes graves.
- 3.- Temperatura al momento de la vacunación.
- 4.- Inmunocompromiso por quimioterapia o radioterapia, uso de esteroides.
- 5.- Neoplasias no controladas.
- 6.- Alergia a la neomicina o al huevo.

Criterios de eliminación

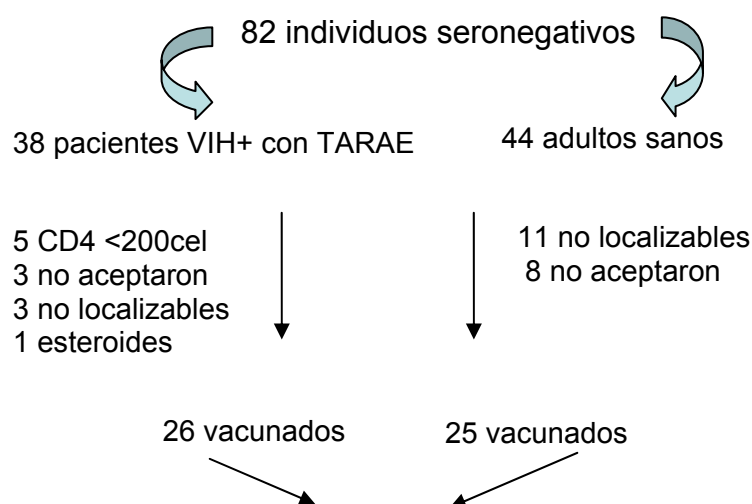
- 1.- Pérdida del seguimiento.

Diseño del estudio.

Este estudio consto de dos fases, una transversal y una prospectiva. En la fase transversal evaluamos la seroprevalencia a sarampión en una población total de 379 adultos. De los cuales 219 fueron personas sanas que acudieron al banco de sangre del “Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Subirán” y 160 fueron personas que acudieron a consulta a la clínica de VIH de dicha institución. En la fase prospectiva se evaluo la eficacia y seguridad de la vacuna triple viral **exclusivamente** en los adultos seronegativos a sarampión tanto sanos como con VIH bajo la TARAE.

Adultos sanos y adultos con VIH seropositivos y seronegativos contra sarampión

Grupo	Número n	Seropositivos n	Seronegativos n
Controles Sanos	219	175	44
VIH + con más de 200 linfocitos TCD4	160	122	38
Total	379	297	82



**Inmunidad celular por ensayos de linfoproliferación.
Inmunidad humoral por inmunoensayos enzimáticos ELISA.
Basal, 3 meses y 1 año después de la aplicación de la vacuna contra sarampión.**

Procedimientos de Laboratorio

Células y preparación del antígeno de sarampión.

Células: Se utilizaron cultivos de células Vero (Células de riñón de mono verde africano) adquiridas de la American Type Culture Collection (ATCC), multiplicadas en cajas de 75cm² (Corning) con medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) con suero fetal bovino al 10 % y 0.02% de gentamicina y mantenidas posteriormente en el mismo medio al 5% de suero fetal bovino, hasta que la monocapa celular alcanzo una confluencia del 70-80%.

Virus: Vacuna monovalente contra sarampión (ATTENUVAX, MSD) Virus del sarampión cepa Enders' Edmonston (vivos, atenuados) 1×10^3 TCID₅₀. En su momento se reconstituyo un vial de la vacuna con 0.5ml de agua inyectable, posteriormente se inoculo a la monocapa de células Vero durante una hora y se mantuvo a 37°C con 5% de CO₂, pasado el tiempo se agregaron 49 ml de medio DMEM. El crecimiento viral se realizo a 37 °C, con 5% de CO₂ por 5 días o hasta observar efecto citopático en la monocapa de células Vero.

Obtención del virus de sarampión del sobrenadante (antígeno).

Una vez observado el efecto citopático se lavo monocapa celular con tripsina-verseno (In-vitro-EN-005), dejando actuar 1 mL de esta solución en contacto con la monocapa a 37°C con 5% de CO₂, hasta que se observo el desprendimiento de la monocapa. Se agregaron 5 ml de PBS a cada una de las cajas. Se homogeneizo la suspensión celular y se concentro en tubos de 50 ml, se centrifugo a 1,500 rpm por 10 min (Centrífuga Sorval RT-7), concluida la centrifugación se retiro el sobrenadante en tubos de 1.8 ml (Virus libre). Por medio de ciclos de congelación (-70°C) y descongelación (baño maría 37°C) se aseguro la lisis de las células y el virus restante, posterior a ello se centrifugo a 1,500 rpm por 10 min, el sobrenadante restante se alicuoto en tubos de 1.8 ml y se guardo a -70°C hasta el momento de realizar los ensayos de linfoproliferación. Para determinar la cantidad de proteínas obtenidas se llevo a cabo ensayos de detección de proteínas por el método de Bradford.

Determinación de proteínas (Método de Bradford)

El método de cuantificación de proteínas de Bradford se emplea para determinar proteínas solubles³⁰². Este método consiste en utilizar la adición de un colorante ácido (azul de Coomassie R-50) a la solución de proteínas para formar un color, el cual correspondera a las diferentes concentraciones de proteínas presentes en el sobrenadante, el colorante se une principalmente a residuos de arginina. Para la determinación de proteínas por este método se empleo el kit "B Protein Assay" (BIO-RAD, Hercules, CA), como se describe a continuación. Se preparo una solución estandar de albumina serica bovina (ASB), a una concentración de 1 mg/ml.

Posteriormente se construyo una curva estandar de ASB en concentraciones de 50, 100, 150 y 200 $\mu\text{g/ml}$. Por otra parte se prepararon diluciones seriadas 1:1, 1:2, y 1:4 de las muestras de antígeno de sarampión y células vero y se realizo una dilución 1:5 del reactivo de Bradford y 20 μl de las soluciones de la curva estandar y de la muestras problema y se incubaron a temperatura ambiente por 5 minutos. Posteriormente se realizo la determinación espectrofotométrica a 650 nm mediante un lector de ELISA (Molecular Devices, Mod. UVT 06520). La concentración de proteínas se determino graficando la curva patron y traspolando las absorbancias obtenidas para las muestras problemas en dicha curva. Los resultados obtenidos de este ensayo nos mostraron que del sobrenadante del vial de 1.8 ml del virus se obtuvieron **50 $\mu\text{g/ml}$ de proteínas.**

Ensayos de inmunidad mediada por células.

Las células mononucleares de sangre periférica (MNSP) se separan de la sangre completa por medio de un gradiente de densidad con Ficoll-Hypaque y se colocan en micropozos de placas de 96 a concentraciones de 3.0×10^5 /pozo en RPMI 1640 (Gibco, Gaithersbert, MD) y suero humano normal al 10% (Sigma, St. Louis, MO). El antígeno de sarampión (lisado de virus) preparado de lisados de células Vero infectadas, o un preparado de células no infectadas de células Vero como control, se agregan a concentraciones de 1:8, 1:16 y 1:32 en pozos por triplicado.

La proliferación de células T se evalua añadiendo $^3\text{[H]}$ -timidina (2.5 μCi /pozo) después de 5 días de incubación por 6-18 horas. Se cosechan las células en papel filtro y se realiza el conteo de los centelleos emitidos por las células que contienen la timidita tritiada en un contador de radiaciones beta, su resultado se expresa en cuentas por minuto. El índice de estimulación (IE) se calcula como la media de las cuentas por minuto (cpm) en los pozos estimulados con antígeno de sarampión divididos entre la media de cpm en los pozos control. Un IE positivo para sarampión es > 3.0 , con base en la media y la desviación estándar de las respuestas en niños antes de la vacunación en estudios previos^{96, 303}.

Se utilizaron tres pozos controles con fitohematoglutina (Difco, Detroit, MI) como control mitógeno positivo más 3×10^5 células por pozo, para evaluar la respuesta a antígenos con la finalidad de detectar supresión no específica de la inmunidad celular asociada a la vacunación con sarampión.

ELISA para determinación de anticuerpos contra Sarampión

Se utilizó un paquete comercial (IgG Measles –VIDAS BioMerieux-) de acuerdo a las especificaciones del fabricante. Se tomó suero previamente homogeneizado separado por centrifugación a 3,000 RPM durante 10 minutos y conservado en congelación a -70° C en alícuotas de 200 μ l.

Se colocaron 100 μ l de cada muestra por pozo, un control negativo (IgG inespecíficas) y un control positivo (IgG específicas contra el virus de sarampión). La muestra de los pacientes es depositada en pozos de plástico cubiertos que con el antígeno de sarampión a los cuales se agrega un anti-anticuerpo anti IgG humanas conjugadas con fosfatasa alcalina los cuales se fijan a los anticuerpos anti-sarampión presentes en el pozo. En cada etapa, los conjugados no unidos se eliminan por 2 lavados con PBS (1x). Durante la etapa final se agregó un substrato fluorescente (4-methylumbelliferone) con una emisión media de 450nm, cuya intensidad de señal es proporcional a la cantidad de IgG contra sarampión. El reporte automatizado muestra tres resultados posibles en absorbancia de acuerdo a la lectura de la Densidad óptica (DO): Una absorbancia <5.0 Negativa, entre 5.1 a 6.9 indeterminado o equívoco y >7.0 positivo. Se consideraron susceptibles a sarampión a los individuos con resultado negativo o equívoco.

Vacuna Triple Viral

Se aplicó una dosis vía subcutánea (0.5ml) de vacuna MMR (Sarampión-Rubeola-Parotiditis) (Priorix, *GlaxoSmith & Kline*) que contiene una mezcla liofilizada de virus atenuados de las cepas Schwarz (sarampión)-Wistar RA.27/3 (rubéola)- RIT 4385 (parotiditis).

Niveles de Linfocitos T CD4

Se obtuvieron 4 ml de sangre periférica en tubos con K₃EDTA, se separaron mediante gradiente de densidad Ficoll-Hypaque los mononucleares de sangre periférica. Las células se marcaron con anticuerpos monoclonales anti-CD4-FITC (Isocianato de fluoresceína), anti-CD3-PE (Phicoeritrina) y se procesaron mediante la técnica de citometría de flujo de acuerdo a las especificaciones del fabricante (Beckton&Dickinson), se utilizó como método de calibración las perlas TruCOUNT (Beckton&Dickinson).

Carga Viral para VIH

Se utilizó un método de transcripción reversa en una reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) ultrasensible (AMPLICOR® HIV-1 MONITOR Test, v1.5, Roche) para fragmentos de RNA viral. La prueba amplifica in vitro los ácidos nucleicos (RNA) del Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1 en el plasma del paciente. Dado que el RNA usualmente es de una sola hebra y es sensible al calor, es necesario hacer una transcripción reversa (RT) antes de iniciar la amplificación por PCR. La transcripción reversa genera una copia de la hebra de RNA, pero esta copia es DNA complementario (cDNA) el cual es estable al calor y puede resistir la metodología de PCR. mediante este kit es posible detectar un dominio de linealidad de 50 a 750,000 copias/mL con un 100% de especificidad.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las características de las poblaciones de estudio mediante el uso de porcentajes, medidas de tendencia central y de dispersión.

Se comparó la seroprevalencia a sarampión así como la respuesta inmune celular y humoral antes, 3 meses y un año después de la aplicación de la vacuna contra sarampión en individuos sanos y aquellos con infección por VIH bajo la TARAE con el uso de chi cuadrada (χ^2). Para comparar las variables continuas paramétricas se utilizó la prueba *t* de student y U de Mann-Whitney en el caso de las variables con distribución no normal. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Características generales de la población

Para determinar la seroprevalencia contra sarampión se incluyeron en total 379 adultos (100%), 160 con VIH (42.22%), y 219 sanos (57.78%), de los cuales había 284 hombres (74.7%) y 92 mujeres (24.27%), los cuales se encontraban en una edad promedio de 29.8 años (± 6.4) (tabla 1).

Tabla 1. Características Demográficas de la población general

Estado de VIH	VIH + (n=160)	Sanos (n=219)	<i>p</i>
Edad Años (\pm DE)	32.3 (5.0)	28 (6.7)	0.001 ₁
Género Hombre n (%)	131 (88.5%)	147 (66%)	< .0001 ₂
Género Mujeres n(%)	29 (11.5%)	72 (44%)	0.001 ₂
Anticuerpos vs sarampión IgG (+) n(%)	122/160 (76.2%)	175/219 (79.9%)	0.393 ₂

¹t student, ²X²

Vacunación contra sarampión

En la fase transversal del estudio se encontraron 82 personas susceptibles a sarampión, de los cuales 38 fueron adultos con infección por VIH y 44 adultos sanos. En el grupo de personas con VIH se excluyeron 9 personas por los siguientes motivos: 5 no contaban con una cuenta de linfocitos TCD4 >200 cel/ml, 3 no aceptaron vacunarse, 3 no fueron localizados y 1 se encontraba recibiendo dosis altas de esteroides. En el grupo de adultos sanos se excluyeron 19 personas por los siguientes motivos: 11 no fueron localizables y 8 no aceptaron recibir la vacuna. En total se aplicó la vacuna contra sarampión a 26 adultos con VIH y 25 adultos sanos. Tabla 2

Tabla 2. Características demográficas de los grupos en estudio.

Características	VIH+ n= 26	VIH- n= 25	Total n= 51	<i>p</i>
Hombres n (%)	23 (88%)	17 (68%)	40 (78.4)	0.09 ₂
Mujeres (%)	3 (12%)	8 (32%)	11 (21.6)	
Edad en años/promedio (\pm DE)	30.8 (5.1)	25.5 (4.7)	28 (5.5)	0.002 ₁
Peso (Kg)	69 (52-116)	77 (50-96)	70 (50-116)	0.26 ₃
Niveles de CD4 (cel/ml) promedio (\pm DE)	496.81 (\pm 179.8)	-----		-----
CV indetectable n (%)	17/22 (77.2%)	-----		
TARAE al inicio del estudio n (%)	23/26 (88.4%)			

TARAE: Terapia Antirretroviral Altamente Efectiva, DE: Desviación estandar, ¹t student, ²X²-³U de Mann-Whitney

Análisis de seroprevalencia contra sarampión en una población general

En una población total de 379 individuos fue analizada la seroprevalencia contra sarampión (adultos VIH positivos=160 vs adultos sanos=219), sólo en 297 individuos (78.36%) se detectaron anticuerpos IgG específicos contra sarampión por medio de ELISA.

El 79.9% de adultos sanos (175 de 219) y 76.2% (122 de 160) de aquellos adultos con VIH bajo la TARAE, fueron seropositivos para sarampión. No se observaron diferencias significativas en la seroprevalencia contra sarampión entre los adultos sanos vs los adultos con VIH bajo la TARAE ($p= 0.3$).

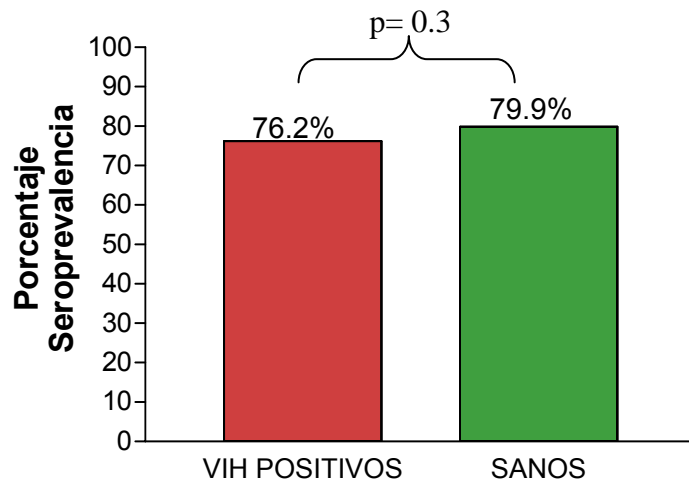


Fig 1. Porcentaje de Seroprevalencia de anticuerpos IgG antisarampión en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana bajo la TARAE vs adultos sanos.

Análisis de seroconversión en adultos con VIH bajo la TARAE y adultos sanos después de la aplicación de la vacuna de sarampión

La tasa de seroconversión **global** inducida por la vacuna de sarampión fue de 82.9% en los adultos con VIH bajo la TARAE y en los adultos sanos.

A los tres meses postvacunación no se observaron diferencias significativas en el porcentaje de seroconversión entre los adultos con VIH bajo la TARAE vs adultos sanos ($p= 0.71$). En el grupo de adultos con VIH bajo la TARAE se observó una seroconversión del 80% (21/26), en comparación con el grupo de adultos sanos, en el cual se observó un porcentaje de seroconversión del 86% (19/22).

El análisis de los datos un año postvacunación muestra que existen diferencias significativas en el porcentaje de seropositividad entre los adultos con VIH bajo la TARAE (34%) en comparación con los adultos sanos (80%) ($p=0.002$).

La comparación de los porcentajes de seropositividad a través del tiempo (3 meses vs 1 año postvacunación) en los adultos con VIH bajo la TARAE, nos muestran una disminución del 46% de los niveles de IgG específicos contra sarampión ($p= 0.001$).

El grupo de adultos sanos mantiene la seropositividad a sarampión al año postvacunación en comparación con los adultos con VIH bajo la TARAE.

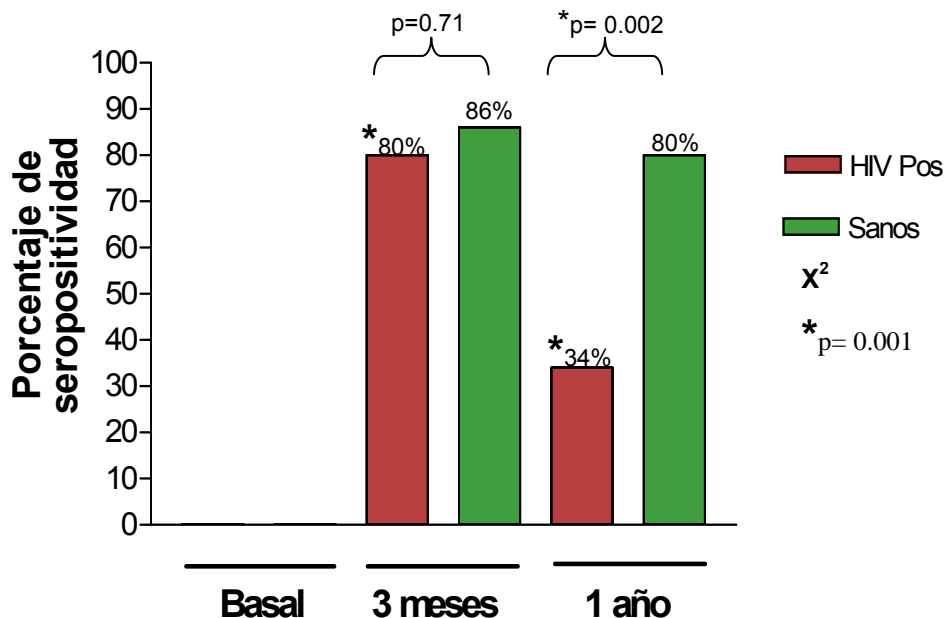


Figura 2. **Respuesta inmune humoral.** Proporción de individuos con IgG específicas contra sarampión, tres meses y un año postvacunación.

Análisis del porcentaje de adultos con VIH bajo la TARAE y adultos sanos con un índice de estimulación ≥ 3 antes y después de la aplicación de la vacuna de sarampión

Antes de la aplicación de la vacuna el 39% (20/51), de los adultos incluidos en el estudio contaban con un IE positivo (≥ 3) para sarampión, de los cuales, 7/23 (30%) eran adultos con VIH bajo la TARAE y 13/24 (54%) adultos sanos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p= 0.10$).

En la evaluación a los tres meses postvacunación no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los porcentajes de los individuos con índices de estimulación positiva entre los adultos con VIH bajo la TARAE 48% (12/26), en comparación con los adultos sanos 50% (11/22), ($p=0.89$).

No se observaron diferencias significativas en los porcentajes de los sujetos con índices de estimulación positivos un año postvacunación entre los adultos con VIH bajo la TARAE 18/26 (69%) en comparación con los adultos sanos (55%) 11/20, ($p= 0.51$).

Los porcentajes de los adultos con VIH bajo la TARAE con índices de estimulación ≥ 3 aumentaron significativamente ($p= 0.01$) después del año postvacunación en comparación con los porcentajes al inicio del estudio (30% al 69%).

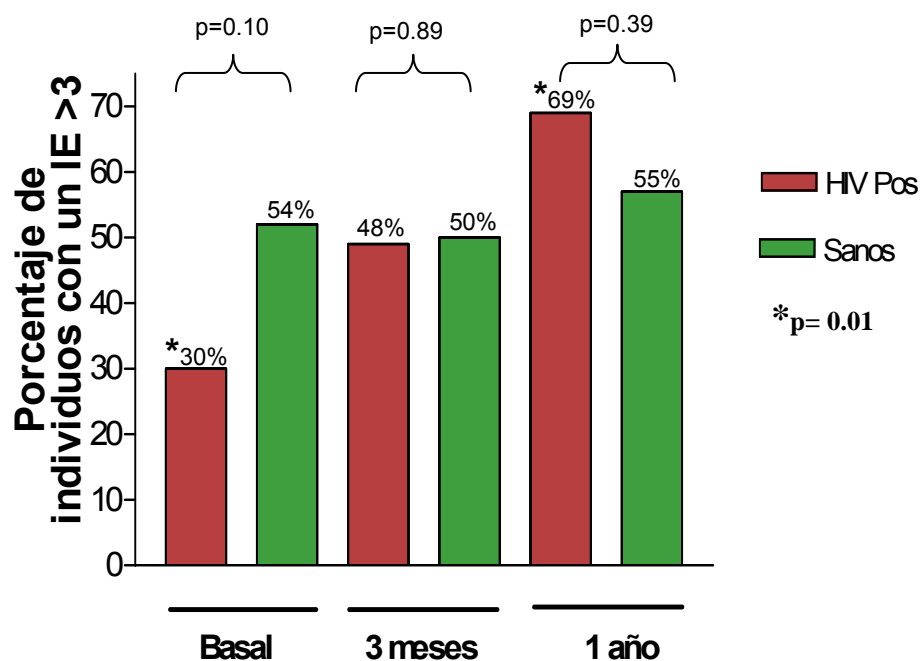


Figura 3. Respuesta inmune celular. Porcentaje de individuos con un índice de estimulación ≥ 3 , basal, tres meses y un año postvacunación. Chi cuadrada χ^2

Análisis de los índices de estimulación en los adultos con VIH bajo la TARAE y adultos sanos después de la aplicación de la vacuna de sarampión

El análisis de las medias de los índices de estimulación a lo largo de todo el estudio no mostró diferencias significativas entre los adultos con VIH bajo la TARAE en comparación con los adultos sanos.

Antes de la aplicación de la vacuna únicamente 7/23 adultos con VIH bajo la TARAE tuvieron un IE positivo ($X \pm DE$ 1.90 ± 1.20) vs 13/24 de los adultos sanos ($X \pm DE$ 4.35 ± 0.86) ($p=0.10$). A los tres meses postvacunación incrementó la media en los índices de estimulación en los sujetos estudiados siendo 12/26 (VIH) ($X \pm DE$ 3.83 ± 0.70) vs 11/22 (Sanos) ($X \pm DE$ 3.75 ± 0.63) ($p= 0.32$) y un año postvacunación se encontraron los valores 18/26 (VIH) ($X \pm DE$ 4.82 ± 1.10) vs 12/21 (Sanos) ($X \pm DE$ 4.73 ± 0.71) ($p= 0.52$).

El análisis comparativo entre la media de los índices de estimulación obtenidos antes de la vacunación (7/23) ($X \pm DE$ 1.90 ± 1.20) vs un año postvacunación (18/26) ($X \pm DE$ 4.82 ± 1.10) en los adultos con VIH bajo la TARAE, mostraron un incremento significativo ($p= 0.01$).

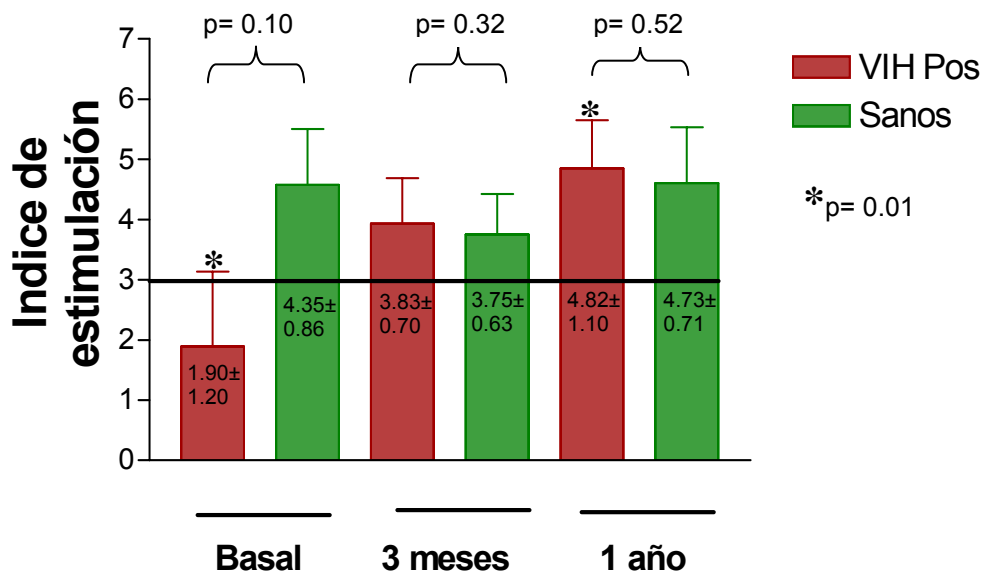


Figura 4. **Respuesta inmune celular.** Proporción de individuos con un índice de estimulación ≥ 3 , basal, tres meses y un año postvacunación. Se considero un índice de estimulación positivo ≥ 3 (línea negra). **U de Mann Whitney *U.**

RESPUESTA INMUNE ADAPTATIVA

La respuesta inmune adaptativa se definió como presencia de respuesta inmune positiva celular y/o humoral, al inicio (basal), tres meses y un año postvacunación.

Al inicio del estudio sólo el 30% de los adultos con VIH bajo la TARAE mostraron inmunidad celular positiva al antígeno de sarampión en comparación con los adultos sanos (54%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.10$) en los porcentajes obtenidos entre los grupos de estudio.

La vacuna contra sarampión induce una respuesta inmune protectora contra la enfermedad a los 3 meses y un año postvacunación tanto en los adultos con VIH bajo la TARAE así como en los adultos sanos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de inmunidad adaptativa (Inmunidad celular y/o humoral) a los tres meses (VIH 84% vs Sanos 86%) ($p=0.59$) y al año postvacunación (VIH 80% vs Sanos 85%) ($p=0.65$), en los adultos con VIH bajo la TARAE vs adultos sanos.

La evaluación de los porcentajes de la respuesta inmune adaptativa exclusivamente de los adultos con VIH bajo la TARAE mostró diferencias significativas al inicio del estudio (30%) vs tres meses (84%), así como también al inicio del estudio (30%) vs 1 año (80%) postvacunación ($p= 0.001$).

Al final del estudio el 80% de los adultos infectados por el VIH bajo la TARAE, vacunados al inicio contra sarampión permanecen con una inmunidad ya sea humoral y/o celular al año postvacunación en comparación con el 85% de los adultos sanos ($p= 0.65$). La vacunación contra sarampión es efectiva en la inducción de protección en el mismo grado entre los adultos con VIH bajo la TARAE vs los adultos sanos un año postvacunación.

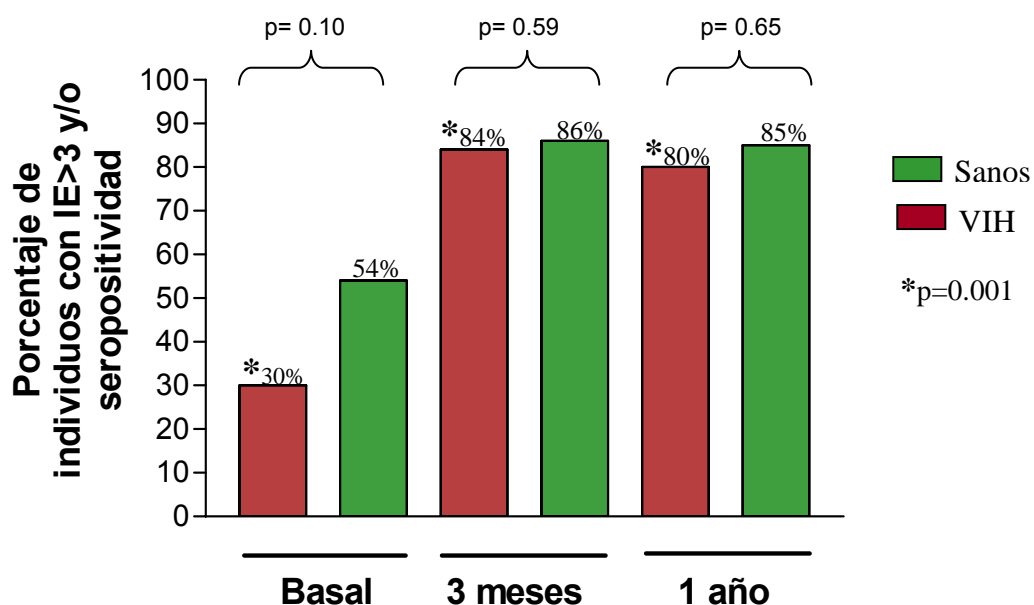


Figura 5. Respuesta inmune adaptativa. Porcentaje de individuos con un índice de estimulación ≥ 3 y/o con IgG específicas contra sarampión, basal, tres meses y un año postvacunación. Chi cuadrada * χ^2

DISCUSIÓN

En el presente estudio se plantearon dos objetivos primordiales; evaluar la inmunidad celular y humoral inducida por la vacuna de sarampión, así como la seroprevalencia contra sarampión en adultos infectados con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana bajo la TARAE en comparación con adultos sanos.

En nuestro estudio se observó mediante inmunoensayos enzimáticos ELISA -la detección de anticuerpos tipo IgG- una seroprevalencia contra sarampión en los adultos sanos de 79.9% y en los adultos infectados por el VIH de 76%. En la población general se encontró una seroprevalencia contra sarampión del 78% ($p=0.3$) (Figura 1). El último informe seroepidemiológico contra el virus de sarampión documentado en México fue realizado en 1995 en 9,075 sueros de niños entre los 5 a 14 años de edad, (sueros congelados a -20°C desde 1987/1988), los resultados obtenidos en este estudio muestran una seropositividad a sarampión del 81.2%³⁰⁴. Esto se podría explicar por la manera que ha sido inmunizada la población mexicana a través de los años. En 1970 se introdujo la vacunación antisarampionosa mediante pruebas piloto en el medio rural de Puebla, con una aplicación de miles de dosis, seguido de ensayos en 1971 y 1972, sin que estas coberturas cubrieran los grupos susceptibles^{290, 291}. En 1973 se introdujo formalmente la vacuna contra sarampión, dirigido a grupos específicos de la población, obteniendo una seroprevalencia del 50%. En años posteriores (1980-1988) se implementaron campañas de vacunación con la aplicación de aproximadamente 5 millones de dosis únicas. En 1989-1990, México fue parte de una pandemia mundial de sarampión, en la cual se presentaron más de 100,000 casos con más de 6,000 mil defunciones, principalmente en niños menores de 1 año de edad^{7, 8}. En 1992 gracias a la implementación del programa ampliado de inmunizaciones y a la alta cobertura de vacunación se controló la epidemia y el número de casos disminuyó notablemente (846 casos en el total de la población). En 1994. La Organización Panamericana de la Salud, estableció como meta la eliminación del sarampión en el año 2000²⁹³. En 1995 se presentó el último caso de defunción en el país, en 1996 se presentaron los dos últimos casos de sarampión autóctono. Después de este periodo no se presentó ningún caso

hasta el año 2000, en el cual se reintrodujo el virus en dos importaciones distintas con la presencia de 30 casos. En el 2001 se presentaron 3 casos; para 2003 se dieron 34 casos, para el 2004, 64 casos. Estos últimos se presentaron principalmente en una población que se encontraba entre los 15 y 40 años de edad (70%), así como en menores de un año ¹³. Para el año 2005 se presentaron 6 casos y para el 31 de diciembre del 2006 se presentaron 23 casos ³⁰⁵. Debido a la manera en la que se inmunizó a la población mexicana, especialmente entre los años 1973 a 1989, creemos que el grupo de personas afectadas por el sarampión en el año 2004 -15 a 40 años de edad (70%)- son las mismas personas que fueron vacunadas entre dichos años. Aunado a ello el reporte del estudio realizado por Muñoz-Alvarez et.al. en 1995 en sueros de niños entre 5 a 14 años (sueros de 1987) nos muestra que los niños que tenían 14 años de edad en 1987 fueron los primeros niños que al cumplir el año de edad recibieron la vacuna contra sarampión en 1973, Para el año 2004 estas personas contaban con aproximadamente 31 años y los niños con 5 años de edad en ese año tendrían para el 2004 aproximadamente 20 años. Esto nos sugiere que la seroprevalencia contra sarampión observada en 1995 es la misma con la que contaban las personas de entre 15 a 40 años de edad en el 2004 (78%). Por lo antes mencionado creemos que este grupo de edad no recibió ningún refuerzo de la vacuna y no fue sino hasta el 2004 que la Secretaría de Salud decidió aplicar una segunda dosis a todos los menores de 40 años. Al tomar la decisión de vacunar a todos los menores de 40 años, no advirtió la presencia de un grupo “especial” como lo son las personas que tienen VIH, los cuales se encuentran en el rango de edad de vacunación establecido por la Secretaría de Salud. Esta decisión no consideró cual es el efecto de la vacuna de virus vivos atenuados contra sarampión en este grupo de edad en particular.

En este estudio no encontramos diferencias significativas en la seroprevalencia entre los dos grupos de estudio (VIH 76% vs Sanos 79.9%). Los resultados de seroprevalencia global contra sarampión obtenidos en este (78%) y el estudio antes mencionado (81%), nos sugieren que los adultos con VIH no debieran de presentar resultados de seroprevalencia contra sarampión diferentes en comparación con la población de adultos sanos, debido a que

probablemente la inmunidad contra sarampión fue adquirida de la misma manera en los adultos sanos y en los pacientes con VIH, ya fuere que haya sido inducida por vacunación o por infección del virus silvestre y esto antes de que se diera el contagio con VIH. Sin embargo, debido a la presencia del VIH en su organismo y el efecto que este induce en su condición inmunológica, pudieran de algún modo disminuir la seroprevalencia contra sarampión y modular de manera negativa la inducción de inmunidad al aplicar el refuerzo de la vacuna contra sarampión. Sin embargo, el único estudio que existe en adultos con VIH -sin la TARAE-, en el cual se analizó la seroconversión inducida por la vacuna de sarampión, fue realizado en 1994 por Wallace y cols²³. En este estudio se vacunaron 6 adultos con VIH, con cuentas de linfocitos TCD4+ variables. El análisis de los anticuerpos inducidos por la vacuna al año postvacunación mostró que sólo en uno de los pacientes vacunados se detectaron anticuerpos específicos contra sarampión. Hasta el momento existe muy poca información acerca de los efectos adversos que induce la vacuna contra sarampión en este grupo en particular y aunado a ello también existe una controversia muy importante en cuanto al mantenimiento de la inmunidad humoral en los adultos con VIH.

Un segundo objetivo planteado en este estudio fue la evaluación de la inmunidad humoral inducida por la vacuna de sarampión (Figura 2). No se observaron diferencias significativas en la seroconversión a sarampión después de la aplicación de la vacuna entre los dos grupos de estudio (VIH 80% vs Sanos 86%) ($p=0.71$).

Las condiciones necesarias para que una vacuna sea realmente eficaz son; inducir una respuesta inmune celular y/o humoral específica contra el antígeno utilizado y lograr establecer un estado inmunológico de prevención en contra de la enfermedad³⁰⁶. Históricamente se ha definido la protección inmune humoral en contra de la enfermedad en términos del nivel de anticuerpos o seroconversión, la cual se define como un aumento de cuatro veces o más el título basal de anticuerpos o el cambio de una ausencia de anticuerpos a anticuerpos detectables¹²⁹. Uno de los criterios de inclusión en este estudio fue que tanto los adultos sanos como los adultos con VIH fuesen

seronegativos a sarampión, con la finalidad de medir la seroconversión a los tres meses y un año después de la vacunación.

Los resultados en nuestro estudio mostraron que a los tres meses postvacunación tanto los adultos sanos como los adultos con VIH seroconvirtieron, en una misma proporción (adultos sanos 80% vs adultos VIH 86% ($p= 0.71$), la tasa de seroconversión en los adultos sanos esta dentro de los porcentajes de seroconversión que la vacuna ofrece. En este estudio se utilizó la vacuna sarampión-rubeóla-parotiditis (MMR). El virus vivo atenuado que contenía la vacuna para la inmunización en contra de sarampión fue la cepa Schwarz, la cual confiere una seroconversión de aproximadamente 80% en las personas sanas según estudios previos ¹⁰. Sin embargo, la tasa de seroconversión en los adultos con VIH fue más alta de lo esperado. En general este fenómeno no es común en la población con VIH. En niños sin la TARAE se ha observado que las tasas de seroconversión son relativamente bajas después de la aplicación de la vacuna, ya sea como inmunización primaria o secundaria, esto fue demostrado en diversos estudios. En uno de ellos se pudo observar que en 18 niños de entre 1 a 4 años de edad con VIH, sólo 3 (16.3%) presentaron seroconversión a la aplicación primaria de la vacuna ²⁸⁰. En septiembre de 1989 en Kinshasa Zaire se introdujo la vacunación en niños de 6 meses de edad infectados por el VIH. Se aplicaron altas dosis de la vacuna Edmonston Zagreb a 475 niños con una media de edad de 27 semanas. Los niños infectados con VIH presentaron una seroconversión del 76.5% comparado con el 85.5% de los niños sin la infección por el VIH ³⁰⁷. En otro estudio llevado a cabo entre 1990 y 1991, en respuesta a los brotes de sarampión en una comunidad hospitalaria, se intentó inmunizar a todos los niños infectados por el VIH que eran seronegativos a sarampión. De ochenta niños infectados por el VIH en un inicio del programa, aproximadamente 45 (56%) eran seronegativos para sarampión, 39 de estos 45 niños seronegativos fueron inmunizados y se observó que sólo 13 seroconvirtieron (33%) y los niños restantes permanecieron seronegativos y presumiblemente susceptibles a padecer la enfermedad ²⁸². Durante la epidemia de sarampión 1990 a 1992 en Filadelfia, se llevó a cabo la inmunización con la vacuna MMR en 13 niños con VIH y 22 niños sanos, entre los 6 y 12 meses de edad. El estudio reportó

una seroconversión de tan sólo 6 de 12 (50%) niños infectados por el VIH los cuales recibieron la vacuna en forma primaria en comparación con 13 de 14 (99%) en niños sanos ³⁰⁸.

Existe una asociación muy clara entre la disminución de los anticuerpos contra sarampión y el padecimiento de la enfermedad. Algunos estudios han demostrado que los niños infectados por el VIH pierden más rápidamente los anticuerpos contra sarampión. Esto se ha observado principalmente cuando se aplica un refuerzo de la vacuna después del año de edad, como se observó en un estudio en el que la media de títulos de anticuerpos determinados por ELISA disminuyeron 9 a 15 meses después de la inmunización en niños con VIH (81 UI/ml a 41 UI/ml), en comparación con niños sanos (133 UI/ml a 104 UI/ml). Sin embargo, el tiempo de vida media en los títulos de anticuerpos IgG contra el virus de sarampión en los niños con VIH fue de 18 meses y el tiempo aproximado en la pérdida total de anticuerpos detectables en sangre periférica fue de 30 meses post-inmunización ³⁰⁹. La gran variabilidad en las tasas de seroconversión obtenidas en estos estudios puede ser atribuida en gran medida al grado de inmunosupresión, a la cepa vacunal utilizada en cada estudio, al estado nutricional y a la edad en el momento de la vacunación. Lo que demuestran estos estudios es que la seroconversión ante la vacunación con sarampión en los niños infectados con el VIH esta disminuida en comparación con los niños sanos. En nuestro estudio, la respuesta humoral en los adultos con VIH fue semejante a la de los adultos sanos, tres meses después de la vacunación. Recordemos que todos los adultos con VIH se encuentran bajo la TARAE y probablemente debido a dicha terapia se restablece la generación de los linfocitos T cooperadores, los cuales a su vez estimulan a los linfocitos B para la producción de anticuerpos. Hasta el momento no se ha reportado un estudio en el que se haya evaluado la seroconversión en adultos con VIH bajo este tratamiento.

La seropositividad contra sarampión encontrada en este estudio en los adultos infectados por el VIH un año después de la vacunación presenta una disminución significativa en comparación con los adultos sanos (VIH negativos 80%, VIH positivos 34%, $p=0.002$) (Figura 2). Estos resultados indican que la

concentración de anticuerpos tipo IgG específicos contra sarampión se encuentran seriamente afectados en estos adultos hasta en un 47% un año post-vacunación. Sin embargo sólo existe un estudio realizado en adultos donde se observa este fenómeno, -aunque no en la misma proporción-. En este estudio, realizado en 1993 por Zolapa y col. se evaluó la seroprevalencia contra sarampión en el Hospital General de San Francisco en hombres homosexuales (172 adultos HIV negativos y 288 adultos HIV positivos). Estos individuos fueron evaluados cada 6 meses, durante 4 años y se observó una seroprevalencia del 98% para los adultos sanos y del 99% en los adultos infectados con VIH. La mayoría de los individuos mantuvieron los niveles de anticuerpos contra sarampión. Sin embargo, sólo en dos individuos infectados por el VIH disminuyeron considerablemente los títulos de anticuerpos en un intervalo de 4 años ³¹⁰, lo cual representa un número considerablemente menor a lo encontrado en nuestro estudio. Por otro lado existen algunos estudios que señalan que no existen diferencias entre la seroprevalencia contra sarampión en la población general de niños sanos en comparación con la población con VIH a pesar de la historia de inmunización. Además no se encontró una relación entre el grado de inmunosupresión o el tiempo de diagnóstico del VIH. En un estudio en el cual se incluyeron 105 adultos con VIH, 104 pacientes (99%) contaban con anticuerpos contra sarampión, independientemente de que 46 pacientes tuvieron una historia de sarampión pero no inmunización, 17 tuvieron historia de inmunización pero no sarampión y 26 tuvieron historia de sarampión e inmunización ³¹¹. En otro estudio de 51 adultos infectados por el VIH internos de una prisión de Nueva York, se observó una seroprevalencia contra sarampión del 89.2% y 6 (11.8%) eran seronegativos a sarampión ³¹². Estos estudios revelaron que los adultos infectados por el VIH a pesar de la evolución de su enfermedad, tienen una alta inmunidad contra sarampión la cual no disminuye y fue comparable con datos de adultos sanos, independientemente de la historia de vacunación o infección por el virus silvestre. Sin embargo, como ya se mencionó en este estudio se observó una disminución en la inmunidad humoral en aproximadamente 46% un año post-vacunación en las personas infectadas por el VIH. Para tratar de explicar este fenómeno nos planteamos lo siguiente: Los linfocitos B de memoria juegan un papel muy importante en el mantenimiento de los niveles de anticuerpos, ya

que al volverse células plasmáticas producen rápidamente anticuerpos IgG en las re-infecciones ³¹³. Se sabe que la habilidad de mantener intactos los compartimentos de las células B de memoria, es un componente esencial en la respuesta inmune en las reinfecciones ³¹⁴. Uno de los efectos del VIH es la hiperactivación de los linfocitos B, lo cual se manifiesta como una hipergamaglobulinemia, incremento en la expresión de marcadores de activación y una alta producción de anticuerpos. Dichas alteraciones pueden estar afectando severamente las funciones de los linfocitos B de memoria ³¹⁵. Es complicado tratar de explicar este descenso de anticuerpos, ya que la respuesta hacia los tres meses post-vacunación no mostró diferencias entre los grupos, se podría especular que se trate de una falla secundaria a la vacunación o bien que la respuesta observada fue mediada por los linfocitos B vírgenes, los cuales fueron restituidos por la TARAE –y no por los linfocitos B de memoria-, ya que el efecto de la terapia antiretroviral no restaura la memoria serológica en los pacientes con infección primaria ni en los pacientes con infección crónica, sugiriendo entonces que la infección por el VIH está afectando el mantenimiento de la memoria inmune a largo plazo. Esto podría tener consecuencias importantes en la respuesta a la inmunización en pacientes infectados por el VIH, ya que se sabe por estudios anteriores que las células B de memoria están seriamente alteradas en sangre periférica en pacientes con VIH sin la TARAE ³¹⁶. Aunado a ello, se observó recientemente que durante la infección primaria por el VIH, los linfocitos B están alterados fenotípica y funcionalmente ³¹⁷. A su vez, en este mismo trabajo, se evaluó el papel de la pérdida de linfocitos B de memoria y la disminución de los anticuerpos anti-sarampión en pacientes con VIH, con infección crónica y en progresores largos, tratados con la TARAE. Se pudo observar que en los pacientes crónicamente infectados por el VIH existe una disminución de las células B de memoria. Este es un evento progresivo en el curso de la infección y aparentemente es mucho mas marcado en esta etapa que en la primaria y por lo tanto representan un marcador de la evolución de enfermedad. Aunado a ello, los pacientes con una infección crónica tenían defectos graves en cuanto a la memoria serológica, y no así los progresores largos ni las personas sanas. Debido a la poca información existente, deben de realizarse estudios posteriores donde pueda comprobarse que los linfocitos B de memoria

inducidos por la vacuna de sarampión, sean capaces de proliferar ante el estímulo antigénico con sarampión y por otro lado que sean productores específicos de anticuerpos contra sarampión. Esto podría explicar las fallas fenotípicas y funcionales de los linfocitos B de memoria.

No existe hasta el momento ningún estudio realizado en adultos con VIH en comparación con adultos sanos donde se evalúe la inmunidad celular inducida por la vacuna de sarampión bajo la TARAE. Este es el primer estudio en el que se evaluó dicha inmunidad en pacientes con VIH en respuesta a la vacunación contra sarampión bajo esta terapia.

Se sabe por diversos estudios que la inmunidad celular inducida por la vacuna de sarampión o por la enfermedad natural, confieren protección de por vida en personas sanas. Un estudio realizado en Taiwán en un grupo de 76 personas entre 1 a 80 años con una historia bien documentada de vacunación o infección, mostró que el promedio en el índice de estimulación positivo ($IE \geq 3$) entre los individuos analizados en comparación con los niños recientemente vacunados eran muy similares³¹⁸. Ovsyannikova y cols. mostraron en un grupo de 15 individuos sanos entre los 15 y 25 años de edad respuestas linfoproliferativas en un 53%. Todos ellos habían sido vacunados en promedio a los 15 meses de edad³¹⁹. Por otro lado en un grupo de 87 niños entre los 5 y 14 años de edad, con una historia de vacunación al año de edad los cuales no habían sufrido la enfermedad, se encontró que el 64% mostraron un índice de estimulación (IE) mayor a 3, en contraste con 60 niños menores de 5 años que no habían sido vacunados (1.5%). Después de la inmunización en el grupo menor de 5 años se mostró una respuesta celular del 61%, la cual fue comparable con el grupo de 5 a 8 años (64%) y también en el grupo de niños entre 9 a 13 años (61%), los cuales no fueron re-inmunizados³²⁰. Cabe resaltar que todos estos estudios fueron realizados en personas sanas. Estos estudios nos muestran que a pesar de haber padecido la enfermedad o bien haber recibido un esquema de vacunación (una, dos o tres dosis), la inmunidad celular no se ve modificada y se encuentra entre un 50 a 69% de respuesta medida por linfoproliferación específica contra el virus de sarampión.

En el presente estudio no se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de adultos VIH positivos (23) y VIH negativos (24) que tuvieron un índice de estimulación ≥ 3 en estado basal. Del grupo de adultos con VIH (7/23) (30%) tuvieron un índice de estimulación ≥ 3 en comparación con los adultos sanos (13/24) (54%) ($p= 0.10$) (Figura 3 y 4). Sin embargo, para explicar la diferencia en los porcentajes obtenidos -aunque no sean significativos estadísticamente- entre las respuestas celulares encontradas en el estado basal entre ambos grupos, nos planteamos dos hipótesis: (1) Debido a que el VIH se encuentra integrado en el genoma de los linfocitos, pudiera de algún modo estar modulando o dañando la capacidad de proliferación de los linfocitos T. o bien, (2) Que el VIH pudiera estar jugando un papel importante en la disminución de la memoria inmunológica. La hipótesis dos parece concordar mejor con nuestros resultados. Para tratar de explicar los resultados encontrados en la inmunidad celular basal, nos hemos basado en diversos estudios en los que se observó que el VIH infecta e induce muerte específicamente a los linfocitos TCD4+ de memoria en la etapa aguda de la infección. Este fenómeno no es exclusivo contra sarampión^{321, 322}. Por lo tanto la consecuencia probable de esta interacción es la disminución específica de los linfocitos TCD4+ de memoria (en este estudio no fueron determinados). Suponemos que ambos grupos de adultos contaban con la misma exposición al antígeno de sarampión, ya sea por la vacuna o por la enfermedad. En este estudio se llevaron a cabo ensayos de linfoproliferación (incorporación de timidita-tritiada [³H]) específicos para sarampión para evaluar la inmunidad celular inducida por la vacuna. Sin embargo, al evaluar la inmunidad celular basal (inicio del estudio) estamos midiendo en realidad la memoria específica contra sarampión de los individuos incluidos en el estudio. Tenemos que mencionar que por medio de la técnica utilizada en este estudio no es posible determinar que subpoblación de linfocitos se expandió al contacto con el antígeno. Se sabe, como ya se menciona, que la población de linfocitos TCD4(+) de memoria se encuentra “disminuida” y por diferentes estudios sabemos que sólo una minoría de los linfocitos TCD8+ son infectados por el VIH in vivo³²³, hasta el momento no se sabe que receptor específico está asociado a la infección directa de los linfocitos TCD8+, sin embargo se sabe que los linfocitos TCD8+ efectores muestran en su membrana los receptores

de citocinas CCR5 y CXCR4 a diferencia de los linfocitos de memoria, los cuales sólo muestran el receptor CCR5 ³²⁴. Para tratar de explicar esta respuesta es necesario llevar a cabo estudios posteriores con marcadores específicos de memoria en la membrana de linfocitos TCD4+ y TCD8+ con la finalidad de demostrar que subpoblación de linfocitos es realmente la afectada.

Tres meses después de la vacunación se observó que la respuesta inmune celular se restablece en adultos infectados por el VIH bajo la TARAE (30% basal a 48% tres meses post-vacunación). A pesar de ello no se encontraron diferencias significativas entre los índices de estimulación positiva en estos adultos. Sin embargo, es de mencionarse que la respuesta celular en el grupo de adultos con VIH a la aplicación de la vacuna (pre-vacunación 30%, post-vacunación vs 3 meses 48%), es exclusivamente debida a la respuesta a la vacuna de sarampión y a su vez esta “buena” respuesta puede deberse al uso de la terapia antirretroviral altamente efectiva, los 26 adultos con VIH se encontraban bajo esta terapia al momento del estudio y contaban con una media de linfocitos TCD4+ de 496 cel/ml. La TARAE media un dramático descenso del HIV-1 en el plasma, seguido por una reconstitución del sistema inmunológico ²². Los diferentes cambios que sufre el sistema inmunológico con la aplicación de dicha terapia se ven reflejados en el descenso en la activación inmune. En sangre periférica se observa un descenso de citocinas pro-inflamatorias ^{21, 255}, descenso de linfocitos TCD8+, y aumento de los linfocitos TCD4+ ²⁵⁶ y monocitos ²⁵⁵, así como la expresión en membrana celular de los correceptores CCR5 y CXCR4 ²⁵⁷ y la restauración de la población de linfocitos TCD4+ vírgenes, con la consecuente producción de IL-2 ²⁵⁸. Sin embargo, la TARAE no restaura los linfocitos TCD4+ de memoria en este tipo de pacientes ³²⁵. Probablemente la reconstitución del sistema inmune de estos pacientes pueda estar influyendo en la respuesta celular hacia los tres meses post-vacunación. En otras palabras, la respuesta observada a los tres meses postvacunación en los adultos con VIH bajo la TARAE sugiere que está mediada por la cooperación de los linfocitos T de memoria restantes de la primoinfección por el VIH y/o a las nuevas clonas de linfocitos T específicos contra sarampión inducidas por la vacunación. Esto probablemente pudiera explicar esta respuesta celular post-vacunación.

La evaluación de la inmunidad celular en pacientes con VIH/SIDA con TARAE que reciben la vacuna de sarampión no se ha realizado previamente. Sólo existe un estudio en donde se evaluó la inmunidad humoral, en niños bajo la TARAE a quienes se les aplicó la vacuna de refuerzo contra sarampión encontrando una seroconversión del (83%)²⁸⁴. Otros estudios evaluaron dicha respuesta a la vacunación contra sarampión en pacientes con SIDA sin TARAE, encontrando que la seroconversión varió de un 25 a un 57% respuestas notablemente menores que cuando se administra la TARAE. En el único estudio realizado en 1994 en adultos no tratados con TARAE, se observó que al ser vacunados contra sarampión se obtiene una seroconversión del 15%²³. Con los datos anteriores inferimos que la respuesta inmune celular en pacientes con VIH puede compararse a la respuesta en adultos sanos por efecto de la vacuna y a la presencia de la TARAE.

La respuesta celular al año postvacunación no muestra diferencias significativas entre ambos grupos (adultos sanos 57% vs adultos VIH 69%). Sin embargo, la respuesta a la vacunación un año después de su aplicación exclusivamente en los adultos con VIH bajo la TARAE mostró diferencias en los porcentajes entre la respuesta basal (30%) vs un año (69%) ($p= 0.01$). Esta notable respuesta celular en los adultos con VIH nos sugiere por un lado que la reconstitución inmune celular por efecto de la TARAE es efectiva, ya que se sabe que el VIH afecta primordialmente las células que proporcionan una adecuada respuesta celular del hospedero en contra de diversos patógenos, a su vez la reconstitución inmune celular refleja el buen efecto inducido por la vacuna de sarampión en los adultos con VIH. La inducción de la respuesta inmune celular es muy importante en estos adultos, ya que al mantener dicha respuesta al año postvacunación, podemos decir que al menos 69% de los adultos con VIH bajo la TARAE se encuentran protegidos contra sarampión. El hecho de que se halla observado una caída muy importante de anticuerpos al año postvacunación en los adultos con VIH bajo la TARAE, nos sugiere la gran importancia de evaluar la respuesta inmune celular inducida por vacunas, ya que como se mencionó, sólo la respuesta inmune celular es capaz de proteger contra la enfermedad en ausencia de anticuerpos.

Los porcentajes en los índices de estimulación obtenidos en los dos grupos de estudio, entran dentro del porcentaje ya reportado en diversos estudios, para la inmunidad celular contra sarampión (50 a 69%) y confirma que a pesar de los diferentes estímulos únicos o múltiples con la vacuna o enfermedad, la respuesta celular no cambia después de la primera exposición al virus. Este es un hallazgo muy importante ya que nos demuestra que a pesar de la disminución de anticuerpos contra sarampión un año post-vacunación en los adultos con VIH, existen algunos adultos que permanecen con una memoria inmune celular positiva. Se sabe que la inmunidad celular en ausencia de inmunidad humoral es suficiente para conferir protección contra sarampión, esto se observó en algunos estudios realizados en niños con agamaglobulinemia donde la inmunidad celular fue suficiente para conferir protección contra sarampión ³²⁶. Por lo tanto sugerimos que el 69% de los adultos con VIH bajo la TARAE y el 55% de los adultos sanos se encontraban protegidos contra sarampión al año postvacunación.

Al llevar a cabo la evaluación de la respuesta inmune adaptativa (respuesta inmune humoral y/o celular) a los tres meses (VIH+ 84% vs. VIH- 86%) ($p=0.59$) y un año postvacunación (VIH+ 80% vs. VIH- 85%) ($p=0.65$) después de la aplicación de la vacuna de sarampión (Figura 5), no encontramos diferencias significativas entre los dos grupos de estudio. Sin embargo al realizar análisis comparativo exclusivamente en el grupo de adultos con VIH bajo la TARAE observamos que existen diferencias significativas en los porcentajes basales vs 1 año postvacunación ($p= 0.002$). Al concluir el estudio pudimos observar que ya sea por la inmunidad mediada por anticuerpos y/o por células, tanto los adultos con VIH bajo la TARAE o los adultos sanos se encuentran protegidos contra el sarampión, 80% vs 85% ($p= 0.65$), respectivamente.

No se observaron efectos adversos serios asociados a la vacuna de sarampión en este estudio. Excepto en un paciente con VIH en el cual la carga viral aumento temporalmente de <50 a 115 c/ml 15 días postvacunación, la carga viral disminuyo hacia los tres meses postvacunación a <50 c/ml. Durante este periodo los linfocitos TCD4 aumentaron de 732 a 950 cel/ml.

El primer reporte de complicaciones serias relacionadas con la vacunación de virus vivos atenuados contra sarampión en pacientes con VIH, lo dio la CDC de Atlanta en 1996, en un hombre de 20 años con hemofilia A y con la infección por VIH, el cual murió 15 meses después de la aplicación del refuerzo de la vacuna contra sarampión, el tenía cuentas menores a 200 linfocitos TCD4+ cel/ml y no estaba recibiendo la TARAE al momento de la vacunación; 15 meses después de la inmunización una biopsia determinó que había muerto por neumonía de células gigantes y fue confirmado por la recuperación en cultivos del virus de sarampión de la cepa vacunal³²⁷. Las recomendaciones para la vacunación en personas inmunocomprometidas por el VIH cambiaron después de este reporte³²⁸.

Con base en las observaciones hechas por la OMS y la ACIP en cuanto a los efectos adversos inducidos por la vacuna de sarampión, se observó que la vacunación contra sarampión no es recomendada en niños o adultos infectados por el VIH con inmunocompromiso severo, definido como cuentas de linfocitos TCD4+ menores a 200 cel/ml ^{19, 329}.

En este estudio se pudo observar que la aplicación de la vacuna con la cepa Schwarz, administrada por vía subcutánea, mostró ser segura tanto en pacientes adultos sanos como inmunocomprometidos bajo la TARAE, con más de 200 linfocitos TCD4+ cel/ml.

En resumen:

En el presente trabajo se pudo observar que la seroprevalencia contra sarampión no muestra diferencias estadísticamente significativas entre los adultos sanos (76.2%) y pacientes con VIH tratados con TARAE (79.9%), lo cual es similar a lo reportado por la Secretaría de Salud en México desde 1995 (81.2%). La vacuna contra sarampión induce una buena respuesta inmune, sin embargo, se observó que la inmunidad humoral disminuye al año post-vacunación, persistiendo la respuesta celular en el grupo de individuos con VIH bajo la TARAE en comparación con la persistencia de la inmunidad celular y humoral de los individuos sanos.

CONCLUSIONES

La vacuna contra sarampión aplicada a los adultos con VIH tratados con TARAE logró inducir una respuesta inmune adaptativa contra sarampión de manera equiparable a los adultos sanos, a los 3 meses y al año post-vacunación.

BIBLIOGRAFIA

1. Feigin RD., C. J. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 4edición., 2054-2074. (1998).
2. Moss WJ, G. D. Global Measles elimination. *Nat Rev Microbiol* 4, 900-8. (2006).
3. Villamor E., F. W. Vitamin A Supplementation: implications for morbidity and mortality in children. *J Infect Dis* 182, S122-33. (2000).
4. <http://salud.edomexico.gob.mx/html/article.php?sid=532>.
5. Beck M., M. J. d. Characteristics of the Edmonton-Zagreb vaccine produced in Yugoslavia and México, Workshop on the use of measles vaccine in children under 9 months of age. CDC Atlanta (1985).
6. Santos JL., N. M., Godoy MV., Kuri P., Lucas CA., Conyer RT. Measles in Mexico, 1941-2001: interruption of endemic transmission and lessons learned. *J Infect Dis* 189, S243-50. (2004).
7. Velásquez-Monroy OJ., A. L. C., Lezana Fernandez MA., Avila Figueroa C. Panorama epidemiológico del sarampión en México: situación actual y perspectivas. *Bol Med Hosp Infant Mex* 47, 426-37. (1990).
8. Pan American Health Organization. Measles elimination by the year 2000. *EPI Newsletter* 16, 1-2. (1994).
9. Sabin AB., F. A. A., Fernandez de Castro J, Sever JL, Madden DL, Shekarchi I, Albrecht. Successful immunization of children with and without maternal antibody by aerosolized measles vaccine. Different results with undiluted human diploid cell and chick embryo fibroblast vaccines. *JAMA* 249, 2651-62. (1983).
10. Hussey G., G. E. H. J., et al. The effect of Edmonston-Zagreb and Schwarz measles vaccines on immune responses in infants. *J Infect Dis* 173, 1320-1326. (1996).
11. Fernandez de Castro J., K.-R. J., Sepúlveda-Amor J, et al. La vacunación antisarampionosa en México por el método de aerosol. *Salud Pública de México* 39, 53-60. (1997).
12. Rager-Zisman B., B. E., Skibin A., et al. The effect of measles-mumps-rubella (MMR) immunization on the immune responses of previously immunized primary school children. *Vaccine* 21, 2580-2588. (2003).
13. Comunicado de Prensa No., SSA México., 29 de Junio de 2004. http://www.salud.gob.mx/ssa_noticias/datos/2004-06-29_922.html.
14. INCMNSZ. Base de datos de la Clínica de VIH/SIDA del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zúbiran. (2004).
15. CONASIDA. El SIDA en México. Casos de SIDA por sexo y edad. <http://www.salud.gob.mx/conasida>.
16. Gremillon DH., C. G. Measles Pneumonia in young adults: An analysis of 106 cases. *Am J Med* 71, 539-42. (1981).
17. Cassanova-Cardiel LJ., H.-E. C. Sarampión en el adulto joven, características clínicas en 201 casos. *Rev Invest Clín* 46, 993-998. (1994).
18. MMWR., M., Mortal., Wkly. Recommendations of the Advisory Committee on immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). 51, 1-36 (2002).

19. WHO. Joint WHO/UNICEF statement on early immunization for HIV-infected children. Global programme on AIDS and Expanded Program on Immunization; WER. (1989).
20. Helfand RF., M. W., Harpaz R. et., al. Evaluating the impact of the HIV Pandemic on measles control and elimination. Bull WHO 83, 329-337. (2005).
21. Evans TG., B. W., Soucier HR., Fitzgerald T., Gibbons DC., and Reichman RC. Highly active antiretroviral therapy results in a decrease in CD8-T cell activation and preferential reconstitution of the peripheral CD4-T cell population with memory rather than naive cells. Antiviral Res 39, 163-173. (1998).
22. Lederman MM., C. E., Landay A., Kuritzkes DR., Spritzler J., St. Clair M., Kotzin BL., Fox L., Chiozzi MH., Leonard JM., Rousseau F., Wade M., Roe JD., Martinez A., and Kessler H. Immunologic responses associated with 12 weeks of combination antiretroviral therapy consisting of zidovudine, lamivudine, and ritonavir: results of AIDS Clinical Trials Group Protocol 315. J Infect Dis 178, 70-79. (1998).
23. Wallace MR., H. D., Graves SJ, Malone JL. Measles seroprevalence and vaccine response in HIV-infected adults. Vaccine 12, 1222-4. (1994).
24. Rhazes AB. Treatise on the Smallpox and Measles. (1748).
25. McNeill WH. Plagues and Peoples. (1976).
26. Home F. Medical Facts and Experiments. (1759).
27. Panum P. Observations made during the epidemic of measles on the Faroe Islands in the year 1846. Med Classics 3, 829-886 (1938).
28. Hirsch A. Handbook of geographical and Historical Pathology. Vol 1 (1883).
29. Horikami SM., M. S. Structure, transcription, and replication of measles virus. Curr Top Microbiol Immunol 191, 35-50 (1995).
30. Shaffer JA, B. W., Rota PA. The C protein of measles virus inhibits the type I interferon response. Virology 25 (315), 389-97. (2003).
31. Rima BK., E. J., Yeo RP., Herlihy L., Backzo K., Meulen V ter., Carabana J., Caballero M., Celma ML., Fernandez-Muñoz R. Temporal and geographical distribution of measles virus genotypes. J Gen Virol 76, 1173-1180 (1995).
32. Griffin DE., L. R., Martin MA., Roizman B., Straus EE. Fields Virology, Vol 1 Fourth Edition. 1401-1442.
33. Esolen LM., W. B., Moench TR., Griffin DE. Infection of monocytes during measles. J Infect Dis 168, 47-52 (1993).
34. Fugier-Vivier I., S.-D. C., Rivailler P. Rissoan M., Liu Y., Rabourdin-Combe C. Measles virus suppresses cellmediated immunity by interfering with the survival and function of dendritic cells. J Exp Med. 186, 813-823. (1997).
35. Rinaldo CR Jr., P. P. Virus infection of dendritic cells: portal for host invasion and host defense. Trends in Microbiology 12, 337-45. (2004).
36. Tatsuo H, O. N., Yanagi Y. SLAM (CDw150) is a cellular receptor for measles virus. Nature 406, 893-897. (2000).
37. Erlenhoefer C, W. W., Loeffler S, Schneider-Schaulies S, Meulen V ter, Schneider-Schaulies J. CD150 (SLAM) is a receptor for measles virus but is not involved in contact mediated proliferation inhibition of lymphocytes. J Virol 75, 4499-4505. (2001).

38. Aversa G, C. C.-C., Carballido JM, Cocks BG, Vries JE. Engagement of the signalling lymphocytic activation molecule (SLAM) on activated T cells results in IL-2-independent, cyclosporin A-sensitive T cell proliferation and IFN- γ production. *J Immunol* 158, 4036-4040. (1997).
39. Dörig RE, M. A., Chopra A, Richardson CD. The human CD46 molecule is a receptor for measles virus (Edmonston strain). *Cell* 75, 295-305 (1993).
40. Manchester M, L. M., Atkinson JP, Oldstone MBA. Multiple isoforms of CD46 (membrane cofactor protein) serve as receptors for measles virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 91, 2161-2165 (1994).
41. Naniche D, V.-K. G., Cervoni F, Wild TF, Rossi B, Rabourdin-Combe C, Gerlier D. Human membrane cofactor protein (CD46) acts as a cellular receptor for measles virus. *J Virol* 67, 6025-6032 (1993).
42. Hsu EC, S. F., Iorio C, Sidhu MS, Udem SA, Dillehay DL, Xu W, Rota PA, Bellini WJ, Richardson CD. A single amino acid change in the hemagglutinin protein of measles virus determines its ability to bind CD46 and reveals another receptor on marmoset B cells. *J Virol* 72, 2905-2916 (1998).
43. Hummel KB, B. W. Localization of monoclonal antibody epitopes and functional domains in the hemagglutinin protein of measles virus. *J Virol* 69, 1913-1916 (1995).
44. Lecouturier V., F. J., Caballero M., Carbaña J., Celma M,L., Fernandez Muñoz R, Wild T,F., and Buckland R. Identification of two amino acids in the hemagglutinin glycoprotein of measles virus (MV) that govern hemadsorption, HeLa cells fusion, and CD46 downregulation: phenotypic markers that differentiate vaccine and wild type MV strains. *J Virol* 70, 4200-4204 (1996).
45. Mikhalap SV, S. L., Berdowa AG. CDw150 associates with Src-homology 2-containing inositol phosphatase and modulates CD95-mediated apoptosis. *J Immunol* 162, 5719 (1999).
46. Sidorenko, S. P. a. C., E.A. Characterization of a cell surface glycoprotein IPO-3, expressed on activated human B and T lymphocytes. *J Immunol* 151, 4614-4624. (1993).
47. Latour S., G., G., Helgason, C., Humphries, R., Pawson, T., and Veillette A. Regulation of SLAM-mediated signal transduction by SAP, the X-linked lymphoproliferative gene product. *Nat. Immunol* 2, 681-690. (2001).
48. Griffin DE. Immune responses during measles virus infection. *Curr Top Microbiol Immunol* 191, 117 (1995).
49. Casasnovas JM, L. M., Stehle T. Crystal structure of two CD46 domains reveals an extended measles virus-binding surface. *EMBO J* 18, 2911-2922 (1999).
50. Bartz R, B. U., Dunster LM, Rima B, Meulen V ter, Schneider-Schaulies J. Mapping amino acids of the measles virus hemagglutinin responsible for receptor (CD46) down-regulation. *Virology* 224, 334-337 (1996).
51. Iwata K., S. T., Yanagi Y., Pesando JM., Johnson PM., Okabe M., Ueda S., Ariga H., Nagasawa S. Diversity of sites for measles virus binding and for inactivation of complement C3b and C4b on membrane cofactor protein CD46. *J Biol Chem* 270, 15148-52. (1995).
52. Schnorr JJ, D. L., Nanan R, Schneider-Schaulies J, Schneider-Schaulies S, Meulen V ter. Measles virus-induced down-regulation of CD46 is associated with enhanced sensitivity to complement-mediated lysis of infected cells. *Eur J Immunol* 25, 976-984 (1995).

53. Schneider-Schaulies J., S. J. J., Brinckman U., Dunster L, M., Baczko K., Liebert U.G, Schneider-Schaulies S., Ter Meulen V. Receptor usage and differential downregulation of CD46 by measles virus wild-type and vaccine strains. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 92, 3943-3947 (1995b).
54. Schneider-Schaulies J, D. L., Kobune F, Rima B, Meulen V ter. Differential down-regulation of CD46 by measles virus strains. *J Virol* 69, 7257-7259 (1995).
55. Geijtenbeek, T. B. H., D.S. Kwon, R. Torensma, S.J. van Vliet, G.C.F. van Duijnhoven, J. Middel, I.L. Cornelissen, H.S. Nottet, V.N. KewallRamani, D.R. Littman, C.G. Figdor, and Y. van Kooyk. DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1 binding protein that enhances trans-infection of T cells. *Cell* 100, 587-597 (2000).
56. Lin G., G. S. S. P., F. Baribaud, H. Ni, G.J. Leslie, B.S. Haggarty, P. Bates, D. Weissman, J.A. Hoxie, and R.W. Doms. Differential N-linked glycosylation of human immunodeficiency virus and Ebola virus envelope glycoproteins modulates interactions with DC-SIGN and DC-SIGNR. *J Virol* 77, 1337-1346. (2003).
57. Witte L., A. M., Schneider-Schaulies S., van Kooyk I., and Geintenbeek B.H.T. Measles virus targets DC-SIGN to enhance dendritic cell infection. *J Virol* 80, 3477-3486. (2006).
58. Rima BK., D. W. Molecular mechanisms of measles virus persistence. *Virus Res* 111, 132-47. (2005).
59. Bourhis J.M., C. B., Longhi S. Structural disorders within the replicative complex of measles virus: functional implications. *Virology*. *Virology* 344, 94-110. (2006).
60. Moyer S.A., B. S. C., Horikami S.M. Host cell proteins required for measles virus reproduction. *J Gen Virol* 71, 775-783. (1990).
61. Radecke F., B. M. A. Measles virus antigenome and protein consensus sequences. *Curr Top Microbiol Immunol* 191, 181-192 (1995).
62. Barry DW, S. J., Lucas SJ, Dunlap RC, Albrecht P. Acute and chronic infection of human lymphoblastoid cell lines with measles virus. *J Immunol* 116, 89-98. (1976).
63. Griffin DE, B. W. M. v. I. F. B., Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*. Third Edition. 1267-1312 (1996).
64. Akira S., T. K., and Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat. Immunol* 2, 675-680. (2001).
65. Griffin DE, W. B., Jauregui E, et al. Natural killer cell activity during measles. *Clin Exp Immunol* 81, 218-224. (1990).
66. Shiozawa SN, Y. N., Ijima K, et al. A sensitive radioimmunoassay for circulating alpha- interferon in the plasma of healthy children and patients with measles virus infection. *Clin Exp Immunol* 73, 366. (1988).
67. Crespi M., S. J. e. a. Interferon status after measles virus infection. *S Afr Med J* 73, 711-712. (1988).
68. Petralli JK, M. T., Wilbur JR. Circulating interferon after measles vaccination. *N Engl J Med* 273, 198-201. (1965).
69. Ovsyannikova IG., R. K., Jacobson RM., Oberg AL., Klee GG., Poland GA. Cytokine production patterns and antibody response to measles vaccine. *Vaccine* 21, 3946-3953. (2003).
70. Schneider-Schaulies S., K. I., ter Meulen V. Dendritic cells and measles virus infection. *Curr Top Microbiol Immunol*. 276, 77-101. (2003).

71. Hoffmann JA. The immune response of *Drosophila*. *Nature* 426, 33-38 (2003).
72. Medzhitov R., P.-H. P., and Janeway CJ. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 388, 394-397 (1997).
73. Takeda K., a. A. S. Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol* 17, 1-14 (2005).
74. Jarrossay D., N., G., Colonna, M., Sallusto, F., and Lanzavecchia A. Specialization and complementarity in microbial molecule recognition by human myeloid and plasmacytoid dendritic cells. *Eur J Immunol* 31, 3388-3393. (2001).
75. McKenna K., B., A.S., and Bhardwaj N. Plasmacytoid dendritic cells: linking innate and adaptive immunity. *J Virol* 79, 17-27 (2005).
76. Cella M., J. F. F. O., Nakajima AH., Lanzavecchia A, and Colonna M. Plasmacytoid monocytes migrate to inflamed lymph nodes and produce large amounts of type I interferon. *Nat. Med* 5, 919-923. (1999).
77. Krug A., e. a. Toll-like receptor expression reveals CpG DNA as a unique microbial stimulus for plasmacytoid dendritic cells which synergizes with CD40 ligand to induce high amounts of IL-12. *Eur J Immunol* 31, 3026-3037. (2001).
78. Hemmi H., K. T., Takeuchi O, Sato S, Sanjo H, Hoshino K, Horiuchi T, Tomizawa H, Takeda K and Akira S. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. *Nat. Immunol* 3, 196-200. (2002).
79. Kawai T., S. S., Ishii K.J, Coban C, Hemmi H, Yamamoto M, Terai K, Matsuda M, Inoue J, Uematsu S, Takeuchi O and Akira S. Interferon-alpha induction through Toll-like receptors involves a direct interaction of IRF7 with MyD88 and TRAF6. *Nat. Immunol* 5, 1061-1068. (2004).
80. Atabani SF., B. A., Jaye A., Kidd IM., Magnusen AF., Whittle H., Karp CL. Natural Measles causes prolonged suppression of interleukin-12 production. *J Infect Dis* 184, 1-9. (2001).
81. Karp CL., W. M., Wahl LM., Ahearn JM., Cuomo PJ., Sherry B., Trinchieri G., Griffin DE. Mechanism of suppression of cell-mediated immunity by measles virus. *Science* 273, 228-31. (1996).
82. Slifka MK., H. D., Tishon A., Pagarigan R., Oldstone MB. Measles virus infection results in suppression of both innate and adaptive immune responses to secondary bacterial infection. *J Clin Invest.* 111, 805-810. (2003).
83. Rai J. Immune Response To Virus. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas.* 9 (2000).
84. Parham P. Killer cell immunoglobulin-like receptor diversity: balancing signals in the natural killer cell respons. *Immunol Lett* 91, 11-3 (2004).
85. Smyth MJ., T. M., Street S.E. The anti-tumor activity of IL-12: mechanisms of innate immunity that are model and dose dependent. *J Immunol* 165, 2665-2670. (2000a).
86. Smyth MJ., T. K., Street SE., Cretney E., Trapani JA., Taniguchi M. Differential tumor surveillance by natural killer (NK) and NKT cells. *J Exp Med* 191, 661-668. (2000b).
87. Cerwenka A., L. L. Natural killer cells, viruses and cancer. *Nat Rev Immunol* 1, 41-49. (2001).
88. Smyth MJ., T. K., Cretney E., Kelly JM., Snook MB., Forbes CA. Perforin is a major contributor to NK cell control of tumor metastasis. *J Immunol* 162, 6658-6662. (1999b).
89. Gerosa F., B.-G. B., Nisii C, Marchesini V, Carra G, Trinchieri G. Reciprocal activating interaction between natural killer cells and dendritic cells. *J Exp Med* 195, 327-333. (2002).

90. Granucci F., Z. I., Pavelka N., Van Dommelen SL., Andoniou CE., Belardelli F., Degli Esposti MA., Ricciardi-Castagnoli P. A Contribution of Mouse Dendritic Cell-Derived IL-2 for NK Cell Activation. *J Exp Med* 200, 287-295. (2004).
91. Fernandez NC, L. A., Flament C, Ricciardi-Castagnoli P, Bellet D, Suter M, Perricaudet M, Tursz T, Maraskovsky E, Zitvogel L. Dendritic cells directly trigger NK cell functions: cross-talk relevant in innate anti-tumor immune responses in vivo. *Nat Med* 5, 405-411. (1999).
92. Andononiou CE., D. S., Voigt V., Andrews DM., Brizard G., Paturel CA., Delale T, Stacey KJ., Trincheri G and A. Degli Esposti M. Interaction between conventional dendritic cells and natural killer cells is integral to the activation of effective of antiviral immunity. *Nat Immunol* 10, 1011-1019. (2005).
93. Pirquet V. Verhalten der kutanen tuberkulin-reaktion wanhred der masern. *Dstch. Med. Wochenschr.* 34, 1927. (1908).
94. Tamashiro VG., P. H., and Griffin DE. Prospective study of the magnitud of duration of changes in tuberculi reactivity during complicated and uncomplicated measles. *Peadiatr Infect Dis J* 6, 451 (1987).
95. Jaye A., M. A., Sadiq AD., Corrah T, and Whittle HC. Ex vivo analysis of cytotoxic T lymphocytes to measles antigens during infection and after vaccination in Gambian children. *J Clin Invest.* 102, 1969-1977. (1998).
96. Ward BJ., B. N., Ratnam S, Guiot M.-C., Couillard M, and G. De Serres. Cellular immunity in measles vaccine failure: demonstration of measles antigen-specific lymphoproliferative responses despite limited serum antibody production after revaccination. *J Infect Dis* 172, 1591-1595 (1995).
97. Markowitz LE., C. F., Roldan EO., Saldana MJ., Roach KC., Hutchins SS., Preblud SR., Mitchell CD., and Scott GB. Fatal measles pneumonia without rash in a child with AIDS. *J Infect Dis* 158, 480-483. (1988).
98. Moench TR., G. D., Obriecht CR., Vaisberg AJ., and Johnson RT. Acute measles in patients with and without neurological involvement: distribution of measles virus antigen and RNA. *J Infect Dis* 158, 433-442. (1998).
99. Sakaguchi M., Y. Y., K. Yamanouchi T., Nagashima SK, and Tadeka K. Growth of measles virus in epithelial cells and lymphoid tissues of cynomolgus monkeys. *Microbiol Immunol* 30, 1067-1073. (1986).
100. McWilliams AS., N. D., Thomas JA., and Holt PG. Rapid dendritic cell recruitment as a hallmark of the acute inflammatory response at mucosal surfaces. *J Exp Med* 179, 1331-1336. (1994).
101. Hombach J., P. H., Tonegawa S. et al. Strictly transporter of antigen presentation (TAP) dependent presentation of an immunodominant cytotoxic T lymphocyte epitope in the signal sequence of a virus protein. *J Exp Med* 182, 1615-1619. (1995).
102. Bhatia S., E. M., Almo SC., Nathenson SG. B7-1 and B7-2: similar costimulatory ligands with different biochemical, oligomeric and signaling properties. *Immunol Lett* 104, 70-5. (2006).
103. Akira S. TLR signaling. *Curr Top Microbiol Immunol* 311, 1-16. (2006).
104. Van Els CA., N. R. T cell responses in acute measles. *Viral Immunol* 15, 435-450 (2002).
105. Bouche FB., E. O., Muller CP. Neutralizing B Cell Response In Measles. *Viral Immunol* 15, 451-71. (2002).

106. Griffin DE, W. B. Differential CD4 T cell activation in measles. *J Infect Dis* 168, 275-281. (1993).
107. Ward BJ., G. D. Changes in cytokine production after measles virus vaccination: predominant production of IL-4 suggests induction of a Th2 response. *Clin Immunol Immunopathol* 67, 171-177 (1993).
108. Gans HA., A. A., Galinus J., Logan L., DeHovitz R., Maldonado Y. Deficiency of the humoral immune response to measles vaccine in infants immunized at age 6 months. *J Am Med Assoc* 280, 527-532. (1998).
109. Harty JT., T. A., White DW. CD8+ T cell effector mechanisms in resistance to infection. *Annu Rev Immunol* 18, 275-308. (2000).
110. van Binnendijk RS., P. M., Kuijpers KC., Osterhaus AD., Uytdehaag FG. The predominance of CD8+ T cells after infection with measles virus suggests a role for CD8+ class I MHC-restricted cytotoxic T lymphocytes (CTL) in recovery from measles. Clonal analyses of human CD8+ class I MHC-restricted CTL. *J Immunol* 144, 2394-9. (1990).
111. Kreth HW., t. M. V., Eckert G. Demonstration of HLA restricted killer cells in patients with acute measles. *Med Microbiol Immunol* 165, 203-214. (1979).
112. Hickman CJ., B. W., Rota PA. Use of synthetic peptides to identify measles nucleoprotein T-cell epitopes in vaccinated and naturally infected humans. *Virology* 235, 386-397. (1997).
113. Wu VH., M. H., Mayo K., Hanger L., Griffin DE., Dhib-Jalbut S. Measles virus-specific cellular immunity in patients with vaccine failure. *J Clin Microbiol* 31, 118-122. (1993).
114. Romagnani S. T-cell subsets (Th1 versus Th2). *Ann Allergy Asthma Immunol.* 85, 9-18 (2000).
115. Kourilsky P., a. T.-B. P. Cytokine fields and the polarization of the immune response. *Trends Immunol* 22, 502-509. (2001).
116. Nanan R., R. A., Ka'mpgen E., Niewiesk S., and Kreth HW. A novel sensitive approach for frequency analysis of measles virus-specific memory T-lymphocytes in healthy adults with a childhood history of natural measles. *J Gen Virol* 81, 1313-1319. (2000).
117. Naniche D., G. M., Rae C., Manchester M., Buchta R., Brodine SK., & Oldstone MBA. Decrease in Measles Virus-Specific CD4 T Cell Memory in Vaccinated Subjects. *J Infect Dis* 190, 1387-1395. (2004).
118. Griffin DE., W. B., Jauregui E. et al. Immune activation during measles: Beta-2-microglobulin in plasma and cerebrospinal fluid in complicated and uncomplicated disease. *J Infect Dis* 166, 1170-1173. (1992).
119. Graves M., G. D., Johnson RT. Development of antibody to measles virus polypeptides during complicated and uncomplicated measles virus infection. *J Virol* 49, 409-412. (1984).
120. Joseph BS., C. N., and Oldstone MB. Immunologic injury of cultured cells infected with measles virus. I. Role of IgG antibody and the alternative complement pathway. *J Exp Med* 141, 761-774. (1975).
121. Wang N., M. M., Wu C. et al. CD150 is a member of a family of genes that encode glycoproteins on the surface of hematopoietic cells. *Immunogenetics* 53, 382-394. (2001).

122. Demotz S. The relative abundance of two measles virus fusion protein peptide-DR1 complexes expressed by B cells is independent of the form of the antigen. *Cell Immunol* 193, 202-208. (1999).
123. Narita M., Y. S., Matsuzono Y. et al. Measles virus-specific immunoglobulin G subclass response in serum and cerebrospinal fluid. *Clin and Diagnostic Laboratory* 8, 233-239. (1997).
124. Parker DC. T cell-dependent B cell activation. *Annu Rev Immunol.* 11, 331-60. (1993).
125. Rosier E., M., McCulloch B. et al. Comparison of immunofluorescence and enzyme immunoassay for detection of measles-specific immunoglobulin M antibodies. *J Clin Microbiol* 29, 1069-1071. (1991).
126. Bouche F., A. W., Berther F. et al. Immunosorbent assay based on recombinant hemagglutinin protein produced in a high-efficiency mammalian expression system for surveillance of measles immunity. *J Clin Microbiol* 36, 721-726. (1998).
127. Bouche F., A. W., Fournier P. et al. A simplified immunoassay based on measles virus recombinant hemagglutinin protein testing the immune status of vaccinees. *J Immunol Methods* 74, 77-87 (1998).
128. Damien B., H. S., Schneider F. et al. Estimated susceptibility to asymptomatic secondary immune response against measles in late convalescent and vaccinated persons. *J Med Virol* 56, 85-90. (1998).
129. Chen RT., M. L., Albrecht P. Measles antibody: reevaluation of protective titers. *J Infect Dis* 162, 1036-1042. (1990).
130. Beatriz IM., M. L., Giordano M., Passeggi C., Cristina de WM., and Nates S. Comparison of immunoglobulin G subclass profiles induced by measles virus in vaccinated and naturally infected individuals. *Clin and Diagnos Lab Immunol* 9, 693-697. (2002).
131. Friedman MG., P. M., and Dagan R. Virus-specific IgA in serum, saliva, and tears of children with measles. *Clin Exp Immunol* 75, 58-63. (1989).
132. Friedman MG. Radioimmunoassay for the detection of virus-specific IgA antibodies in saliva. *J Immunol Methods* 54, 203-211. (1982).
133. Takeuchi K., K. S., Takeda M., Miyajima N., Nagata K. Measles virus V protein blocks interferon (IFN)-alpha/beta but not IFN-gamma signaling by inhibiting STAT1 and STAT2 phosphorylation. *FEBS Lett.* 545, 177-182. (2003).
134. Miyawaki T., U. T., Nibu R., Tsuji T., Yachie A., Yonehara S., and Taniguchi N. Differential expression of apoptosis-related Fas antigen on lymphocyte subpopulations in human peripheral blood. *J Immunol* 149, 3753-3758. (1992).
135. Reif KB., B. B., & Cantrell DA. Phosphatidylinositol-3 kinase links the interleukin-2 receptor to protein kinase B and p70S6 kinase. *J Biol Chem* 272, 14426-14438. (1997).
136. Ahmed NN., G. H., Bellacosa A., Chan TO. & Tsichlis PN. Transduction of interleukin-2 antiapoptotic and proliferative signals via Akt protein kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94, 3627-3632. (1997).
137. McChesney MB., A. A., & Oldstone MBA. Suppression of T lymphocyte function by measles virus is due to cell cycle arrest in G1. *J Virol* 140, 1269-1273. (1998).
138. Beckford AP., K. R. e. a. Factors associated with fatal cases of measles: A retrospective autopsy estudy. *S Afr Med J* 68, 858-863. (1985).
139. Barre-Sinoussi F., e. a. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 220, 868-871 (1983).

140. Levy JA., H. A., Kramer SM., Landis JA., & Shimabukuro JM. Isolation of lymphocytophatic retrovirus from San Francisco patients with AIDS. *Science* 225, 840-842 (1984).
141. Popovic M., R. E., & Gallo RC. Detection, isolation and continuous production of cytophatic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 224, 497-500 (1984).
142. Mocroft A., V. S., Benfield TL., Chiesi A., Miller V., Gargalianos P., d'Arminio Monforte A., Yust I., Bruun JN., Phillips AN., Lundgren JD. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 352, 1725-30. (1998).
143. Gao F., B. E., Robertson DL., Chen Y., Rodenburg CM., Michael SF., Cummins LB., Arthur LO., Peeters M., Shaw GM., Sharp PM., Hahn BH. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature* 397, 436-41. (1999).
144. Corbet S., M.-T. M., Versmisse P., Delarue S., Ayouba A., Lewis J., Brunak S., Martin P., Brun-Vezinet F., Simon F., Barre-Sinoussi F., Mauclore P. env sequences of simian immunodeficiency viruses from chimpanzees in Cameroon are strongly related to those of human immunodeficiency virus group N from the same geographic area. *J Virol* 74, 529-534 (2000).
145. Chen Z., T. P., Gettie A., Reed P., Zhang L., Ho DD., and Marx PA. Genetic characterization of a new West African simian immunodeficiency virus SIVsm: geographic clustering of household-derived SIV strains with immunodeficiency virus type 2 subtypes and genetically diverse viruses from a single feral sooty mangabey troop. *J Virol* 70, 3617-3627. (1996).
146. Hirsch MV., O. R., Murphey-Corb M., Purcell RH., Johnson PR. An african primate lentivirus (SIVsm closely related to HIV-2). *Nature* 339, 389. (1989).
147. Masur H., M. M. A., Greene J.B. An outbreak of community acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: Initial manifestations of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med* 305, 1431-1438. (1981).
148. Durack D.T. Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma in homosexual men. *N Engl J Med* 305, 1425-31. (1981).
149. Gallo R.C., M. L. AIDS. *Sci. Am.* 259, 41-48. (1988).
150. Simon F., M. P., Roques P., Loussert-Ajaka I., Muller-Trutwin CM., Saragosti S., Georges-Courbot MC., Barre-Sinoussi F & Brun-Vezinet F. Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O. *Nat Med* 4, 1032-1037 (1998).
151. Kao SY., C. A., Luciw PA, Peterlin BM. Anti-termination of transcription within the long terminal repeat of HIV-1 by tat gene product. *Nature* 330, 489-93. (1987).
152. Rosen CA, S. J., Haseltine WA. The location of cis-acting regulatory sequences in the human T cell lymphotropic virus type III (HTLV-III/LAV) long terminal repeat. *Cell* 41, 813-823. (1985).
153. Preston BD, P. B., Loeb LA. Fidelity of HIV-1 reverse transcriptase. *Science* 242, 1168-1171. (1988).
154. Ratner L., H. W. A., Patarca R. Complete nucleotide sequence of the AIDS virus. *Nature* 313, 277-284. (1985).
155. Wain-Hobson S., S. P., Danos O. Nucleotide sequence of the AIDS virus. *Cell* 40, 9-17. (1985).
156. Morikawa Y. HIV capsid assembly. *Curr HIV Res* 1, 1-14. (2003).

157. Hill M., T. G., Mak J. The packaging and maturation of the HIV-1 Pol proteins. *Curr HIV Res* 3, 73-85. (2005).
158. Joseph AM., K. M., Mitra D. Nef: "Necessary and Enforcing Factor" in HIV infection. *Curr HIV Res* 3, 87-94. (2005).
159. Hout DR., M. E., Pacyniak E., Gomez LM., Gomez ML., Stephens EB. Vpu: a multifunctional protein that enhances the pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1. *Curr HIV Res* 2, 255-70. (2004).
160. Wang J., S. J., Casella CR, Shivers DK, Rapaport EL, Liu B, Yu XF, Finkel TH. The Vif accessory protein alters the cell cycle of human immunodeficiency virus type 1 infected cells. *Virology* [Epub ahead of print] (2006).
161. Andersen JL., P. V. The role of Vpr in HIV-1 pathogenesis. *Curr HIV Res* 3, 43-51. (2005).
162. Kowalski M, P. J., Basiripour L, Dorfman T, Goh WC, Terwilliger E, Dayton A, Rosen C, Haseltine W, Sodroski J. Functional regions of the envelope glycoprotein of human immunodeficiency virus type 1. *Science* 237, 1351-1355 (1987).
163. Geijtenbeek TB, K. D., Torensma R et al. DC-SIGN, a Dendritic Cell-Specific HIV-1-Binding Protein that Enhances trans-Infection of T Cells. *Cell* 100, 587-597. (2000).
164. Dalgleish AG., e. a. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature* 312, 763-767. (1984).
165. Starlich BR, H. B., Shaw GM, Mc- Neely PD, Modrow S, Wolf H, Parks ES, Parks WP, Josephs SF, Gallo RC. Identification and characterisation of conserved and variable regions in the envelope gene of HTLV-III/LAV, the retrovirus of AIDS. *Cell* 45, 637-648. (1986).
166. Alkhatib G, C. C., Broder C, Feng Y, Kennedy P, Murphy P, Berger E. CC CKR5: a RANTES, MIP- 1alpha, MIP-1beta receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science* 272, 1955-1958. (1996).
167. Dragic T., L. V., Allaway G, Martin S, Huang Y, Nagashima K, Cayanan C, Maddon P, Koup R, Moore JP, Paxton W. HIV-1 entry into CD4 T cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature* 381, 667-673 (1996).
168. Feng Y, B. C., Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science* 272, 872-877. (1996).
169. Javaherian K. Principal neutralizing domain of the human immunodeficiency virus type 1 envelope protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 86, 6768-6772. (1989).
170. Akari H., F. T., and Adachi A. Cell-dependent requirement of human immunodeficiency virus type 1 gp41 cytoplasmic tail for Env incorporation into virions. *J Virol* 74, 4891-4893. (2000).
171. Dubay JW., R. S., Hahn BH., and Hunter E. Truncation of the human immunodeficiency virus type 1 transmembrane glycoprotein cytoplasmic domain blocks virus infectivity. *J Virol* 66, 6616-6625. (1992).
172. Vogt VM. Retroviral virions and genomes. (1997).
173. Vogt VM. Proteolytic processing and particle maturation. *Curr Top Microbiol Immunol* 214, 95-131. (1996).
174. Leis J., B. D., Bishop JM., Coffin J., Fleissner E., Goff SP., Oroszlan SF., Robinson H., Skalka AM., Temin HM. Standardized and simplified nomenclature for proteins common to all retroviruses. *J Virol* 62, 1808-1809. (1988).

175. Gheysen D, J. E., de Foresta F, Thiriart C, Francotte M, et al. Assembly and release of HIV-1 precursor Pr55gag virus-like particles from recombinant baculovirus-infected insect cells. *Cell* 59, 103-112 (1989).
176. Thali M. Functional association of cyclophilin A with HIV-1 virions. *Nature* 372, 363-365. (1994).
177. Zimmerman C., et al. Identification of a host protein essential for assembly of immature HIV-1 capsids. *Nature* 415, 88-92. (2002).
178. Garrus JE., et al. Tsg 101 and the vacuolar protein sorting pathway are essential for HIV-1 budding. *Cell* 107, 55-65. (2001).
179. Shoeman RL., H. B., Mothes E. Potential role of the viral protease in human immunodeficiency virus type 1 associated pathogenesis. *Med Hypotheses* 37, 137-150. (1992).
180. Drelich M. Wilhelm R., M. J. Identification of amino acid residues critical for endonuclease and integration activities of HIV-1 in protein in vitro. *Virology* 188, 459-468. (1992).
181. Hoffman ADH., B. B., Levy JA. Characterization of the AIDS-associated retrovirus reverse transcriptase and optimal conditions for its detection in virions. *Virology* 147, 326-35. (1985).
182. Spina CA., P. H., and Richman DD. Preferential replication of HIV-1 in the CD45RO memory cell subset of primary CD4 lymphocytes in vitro. *J Clin Invest.* 99, 1774-1785. (1997).
183. Woods TC., R. B., Butera ST., and Folks TM. Loss of inducible virus in CD45RA naive cells after human immunodeficiency virus- 1 entry accounts for preferential viral replication in CD45RO memory cells. *Blood* 89, 1635-1641. (1997).
184. Gaynor R., et al. Cellular transcription factors involved in the regulation of HIV-1 gene expression. *AIDS* 6, 347-363. (1992).
185. Antoni BA., S. S., and Rabson AB. Regulation of human immunodeficiency virus infection: implications for pathogenesis. *Adv Virus Res* 43, 53-145 (1994).
186. Wei P., G. M. E., Fang S.M., Fischer W.H & Jones K.A. A novel CDK9-associated C-type cyclin interacts directly with HIV-1 tat and mediates its high affinity, loop-specific binding to TAT RNA. *Cell* 92, 451-462. (1998).
187. Fukuda M. CRM1 is responsible for intracellular transport mediated by the nuclear export signal. *Nature* 390, 308-311. (1997).
188. Cohen E.A., T. E. F., Sodroski J.G., & Haseltine W.A. Identification of a protein encoded by the vpu gene of HIV-1. *Nature* 334, 532-534. (1988).
189. Arya SK., G. R. Three novel genes of human T-lymphotropic virus type III: immune reactivity of their products with sera from acquired immune deficiency syndrome patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 83, 2209-2213. (1986).
190. Strebel K. et., a. The HIV 'A' (sor) gen product is essential for virus infectivity. *Nature* 328, 728-730. (1987).
191. Anderson S., S. D., Swanstron R. Nef from primary isolates of human immunodeficiency virus type 1 suppress surface CD4 expression in human and mouse cells. *J Virol* 67, 4923-4931. (1993).
192. Schwartz O., M. V., Le Gall S, Lemonnier F, Heard JM. Endocytosis of major histocompatibility complex class I molecules is induced by the HIV-1 Nef protein. *Nat Med* 2, 338-342. (1996).

193. Kestler HW., R. D., Mori K. The significance of the nef gene in maintenance of high viral loads and for development of AIDS. *Cell* 65, 651-662 (1991).
194. Spina C.A., K. T. J., Chowers M.Y., Guatelli J.C. & Richman D.D. The importance of nef in the induction of human immunodeficiency virus type 1 replication from primary quiescent CD4 lymphocytes. *J Exp Med* 179, 115-123. (1994).
195. Wu Y., M. J. Selective transcription and modulation of resting T cell activity by preintegrated HIV DNA. *Science* 293, 1503-1506. (2001).
196. Geleziunas R., X. W., Takeda K., Ichijo H. & Greene W.C. HIV nef inhibits ASK1-dependent death signalling providing a potential mechanism for protecting the infected host cell. *Nature* 410, 834-838. (2001).
197. Swingler S., e., al. HIV nef intersects the CD40L signaling pathway in macrophages to promote resting cell infection. *Nature* 424, 136-137 (2003).
198. Cohen E.A., T. E. F., Jalinoos Y. Identification of HIV-1 vpr product and function. *J AIDS* 3, 8-11. (1990).
199. Subbramanian RA., K.-E. A., Lodge R, Forget J, Yao XJ, et al. Human immunodeficiency virus type 1 Vpr is a positive regulator of viral transcription and infectivity in primary human macrophages. *J Exp Med* 187, 1103-1109. (1998).
200. Willey RL., M., F., Martin, M.A., Strebel, K. Human immunodeficiency virus type 1 Vpu protein induces rapid degradation of CD4. *J Virol* 7193-7200. (1992).
201. Lenburg ME., L. N. R. Vpr-induced degradation of CD4: Requirement for specific amino acids residues in the cytoplasmic domain of CD4. *J Virol* 67, 7238-7245. (1993).
202. Bour S., S., U., Strebel, K. The human immunodeficiency virus type 1 Vpu protein specifically binds to the cytoplasmic domain of CD4: implications for the mechanism of degradation. *J Virol* 69, 1510-1520. (1995).
203. Madani N., K. D. An endogenous inhibitor of human immunodeficiency virus in human lymphocytes is overcome by the viral vif protein. *J Virol* 72, 10251-55 (1998).
204. Sova P., V. D. Efficiency of viral DNA synthesis during infection of permissive and nonpermissive cells with vif-negative human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 67, 6322-6326. (1993).
205. Klatzmann D., C. E., Chamaret S, Gruest J, Guetard D, Hercend T, Gluckman JC, Montagnier L. T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. *Nature* 312, 767-768. (1984).
206. Zhang LQ., M. P., Cleland A., Holmes EC., Brown AJ., and Simmonds P. Selection for specific sequences in the external envelope protein of human immunodeficiency virus type 1 upon primary infection. *J Virol* 67, 3345-3356. (1993).
207. Wu L., W. A. P., N. Kassam, N. Ruffing, J. B. Rottman, N. Sullivan, H. Choe, J. Sodroski, W. Newman, R. A. Koup, and C. R. Mackay. CCR5 levels and expression pattern correlate with infectability by macrophage-tropic HIV-1, in vitro. *J Exp Med* 185, 1681-1691. (1997).
208. Bleul CC., W. L., J. A. Hoxie, T. A. Springer, and C. R. Mackay. The HIV coreceptors CXCR4 and CCR5 are differentially expressed and regulated on human T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 94, 1925-1930. (1997).
209. Zhu T., M. H., Wang N., Nam DS, Cao Y. Genotypic and phenotypic characterization of HIV-1 in patients with primary infection. *Science* 261, 1179-1181. (1993).
210. Richman DD., B. S. The impact of the syncytium-inducing phenotype of human immunodeficiency virus on disease progression. *J Infect Dis* 169, 968-974. (1994).

211. Koot M, K. I., Vos AH, de Goede RE, Roos MT, Coutinho RA. Prognostic value of HIV-1 syncytium-inducing phenotype for rate of CD41 cell depletion and progression to AIDS. *Ann Intern Med* 118, 681-688. (1993).
212. Miedema F., M. L., Koot M, Klein MR, Roos MT, Groenink M. Changing virus-host interactions in the course of HIV-1 infection. *Immunol Rev* 140, 35-72. (1994).
213. Takahashi K., W. S., Griffin DE, McArthur JC, Johnson RT, Glass JD. Localization of HIV-1 in human brain using polymerase chain reaction/in situ hybridization and immunocytochemistry. *Ann Neurol* 39, 705-711 (1996).
214. Dean M. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the *CKR5* structural gene. *Science* 273, 1856-1862. (1996).
215. Samson M. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the *CCR5* chemokine receptor gene. *Nature* 382, 722-725. (1996).
216. Liu R. Homozygous defect in HIV coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 86, 367-77. (1996).
217. Zimmerman P., B.-W. A., Alkhatib G, Spalding T, Kubofcik J, Combadiere C, Weissman D, Cohen O, Rubbert A, Lam G, Vaccarezza M, Kennedy P, Kumaraswami V, Giorgi J, Detels R, Hunter J, Chopek M, Berger E, Fauci A, Nutman T, Murphy P. Inherited resistance to HIV-1 conferred by an inactivating mutation in *CC* chemokine receptor 5: studies in populations with contrasting clinical phenotypes, defined racial background, and quantified risk. *Mol Med* 3, 23-36. (1997).
218. van Kooyk Y., a. G. T. DC-SIGN: escape mechanism for pathogens. *Nat Rev Immunol* 3, 697-709. (2003).
219. Curtis BM., S. S., and Watson AJ. Sequence and expression of a membrane-associated C-type lectin that exhibits CD4-independent binding of human immunodeficiency virus envelope glycoprotein gp120. *Proc Natl Acad Sci USA* 89, 8356-8360. (1992).
220. Duijnhoven JM., I. L. C., H. S. Nottet, V. N. KewalRamani, D. R. Littman, C. G. Figdor, and Y. van Kooyk. DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1-binding protein that enhances trans-infection of T cells. *Cell* 100, 587-597. (2000).
221. Klatzmann D., C. E., Charmaret S. T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. *Nature* 312, 767-812. (1984).
222. Brown PO., B. B., Varmus H.E. Retroviral integration: Structure of the initial covalent product and its precursor, and a role for the viral *In* protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 86 (1989).
223. Bushmen FD., F. T., Cragie R. Retroviral DNA integration directed by HIV integration protein in vitro. *Science* 249, 1555-8. (1990).
224. Schroder AR. HIV-1 integration in the human genome favors active genes and local hotspots. *Cell* 110, 521-529. (2002).
225. Golding H., S. G., Hillman K, et al. Common epitope in human immunodeficiency virus (HIV)1 gp41 and HLA class II elicits immunosuppressive autoantibodies capable of contributing to immune dysfunction in HIV 1-infected individuals. *J Clin Invest.* 83, 1430-1435. (1989).
226. Lysterly HK., M. T., Langlois AJ, et al. Human T-cell lymphotropic virus IIIB glycoprotein (gp120) bound to CD4 determinants on normal lymphocytes and expressed by infected cells serves as target for immune attack. *Proc Natl Acad Sci USA* 84, 4601-4605. (1987).

227. Weinhold KJ., L. H., Stanley SD, et al. HIV-1 GP120-mediated immune suppression and lymphocyte destruction in the absence of viral infection. *J Immunol* 142, 3091-3097. (1989).
228. Borrow P., L. H., Hahn BH, et al. Virus-specific CD8+ cytotoxic T-lymphocyte activity associated with control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* 68, 6103-6110. (1994).
229. Walker CM., M. D., Stites DP., & Levy JA. CD8+ lymphocytes can control HIV infection in vitro by suppressing virus replication. *Science* 234, 1563-1566. (1986).
230. Cocchi F., e. a. Identification of RANTES, MIP-1 alpha, and MIP-1 beta as the major HIV suppressive factors produced by CD8+ T cells. *Science* 270, 1811-1815. (1995).
231. Klein MR., v. C., Holwerda AM, et al. Kinetics of gag-specific cytotoxic T lymphocyte responses during the clinical course of HIV-1 infection: A longitudinal analysis of rapid progressors and long-term asymptomatics. *J Exp Med* 181, 1365-1372. (1995).
232. Pantaleo G., M. S., Vaccarezza M, et al. Studies in subject with long-term nonprogressive human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 332, 209-216. (1995).
233. Walker BD., C. S., Moss B, et al. HIV-specific cytotoxic T lymphocytes in seropositive individuals. *Nature* 328, 345-348. (1987).
234. Yang OO., e., al. Nef-mediated resistance of human immunodeficiency virus type 1 to antiviral cytotoxic T lymphocytes. *J. Virol.* 2002; 76, 1626-1631. *J Virol* 76, 1626-1631. (2002).
235. Champagne P., e., al. Skewed maturation of memory HIV-specific CD8 T lymphocytes. *Nature* 410, 106-111. (2001).
236. Miguel SA., e., al. HIV-specific CD8+ T cell proliferation is coupled to perforin expression and is maintained in nonprogressors. *Nat Immunol* 3, 1061-1068 (2002).
237. Lane HC., M. H., Edgar LC., Whalen G., Rook AH., Fauci AS. Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *New England Journal Medicine* 309, 453-458. (1983).
238. Martinez-Maza O., C. E., Mitsuyasu RT., Fahey JL., Giorgi JV. Infection with the human immunodeficiency virus (HIV) is associated with an in vivo increase in B lymphocyte activation and immaturity. *J Immunol* 138, 3720-4. (1987).
239. Rieckmann P., P. G., Kehrl JH., et al. Activated B lymphocytes from human immunodeficiency virus-infected individuals induce virus expression in infected T cells and a promonocytic cell line, U1. *J Exp Med* 173, 1-5. (1991).
240. De Milito A., M. C., Sonnerborg A, Chiodi F. Loss of memory (CD27) B lymphocytes in HIV-1 infection. *AIDS* 15, 957-64. (2001).
241. Bekker V., S. H., Pajkrt D., Juriaans S., Zaaijer H, & Kuijpers T.W. Persistent humoral immune defect in highly active antiretroviral therapy-treated children with HIV-1 infection: Loss of specific antibodies against attenuated vaccine strains and natural viral infection. *Pediatrics* 118, e315-22 (2006).
242. Wiley CA., S. R. D., Nelson J.A., Lampert P.W., & Oldstone MBA. Cellular localization of human immunodeficiency virus infection within the brains of acquired immune deficiency syndrome patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 83, 7089-7093. (1986).
243. Gartner S., e., al. The role of mononuclear phagocytes in HTLV-III/LAV infection. *Science* 233, 215-219. (1986).

244. Koenig S., et al. Detection of AIDS virus in macrophages in brain tissue from AIDS patients with encephalopathy. *Science* 233, 1089-1093. (1986).
245. Bruunsgaard H., P. C., Skinhoj P., and Pedersen BK. Clinical progression of HIV infection: role of NK cells. *Scand J Immunol* 46, 91-95. (1997).
246. Fehniger TA., H. G., Yu H., Para MI., Bernstein ZP., O'Brien WA., and Caligiuri MA. Natural killer cells from HIV-1-patients produce C-C chemokines and inhibit HIV-1 infection. *J Immunol* 161, 6433-6438. (1998).
247. Hu PF., H. L., Hultin P., et al. Natural killer cell immunodeficiency in HIV disease is manifest by profoundly decreased numbers of CD16+CD56+ cells and expansion of a population of CD16dimCD56- cells with low lytic activity. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 10, 331-340. (1995).
248. Galiani MD., A. E., Tarazona R., et al. Expression of killer inhibitory receptors on cytotoxic cells from HIV-1-infected individuals. *Clin Exp Immunol* 115, 472-476. (1999).
249. Cohen GB., G. R., Davis DM., et al. The selective downregulation of class I major histocompatibility complex proteins by HIV-1 protects HIV-infected cells from NK cells. *Immunity* 10, 661-671. (1999).
250. Lavreys L., T. M., Martin HL Jr, Mandaliya K, Ndinya-Achola JO, Bwayo JJ. et al. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: clinical manifestations among women in Mombasa, Kenya. *Clin Infect Dis* 30, 486-490. (2000).
251. Cooper DA., G. J., Maclean P., Donovan B., Finlayson R., Barnes TG. et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet* 1, 537-40. (1985).
252. Schacker T., C. A., Hughes J., Shea T., Corey L. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med* 125, 257-264. (1996).
253. Núñez M., S. V. M. d. S. e. Manifestaciones clínicas de la infección por VIH en la era HAART. *Permayer*, 158-71. (2001).
254. MMWR., M., Mortal., Wkly. AIDS- United States 2000. 51, 592-595. (2000).
255. Amiryan-Chevillard N., T.-D. H., Capo C., Brunet C., Dignat-George F., Obadia Y., Gallais H, and Mege JL. Impact of highly active anti-retroviral therapy (HAART) on cytokine production and monocyte subsets in HIV-infected patients. *Clin Exp Immunol* 120, 107-112. (2000).
256. Bisset LR., C. R., Huber W, Battegay M, Vernazza PL, Weber R, Grob PJ, Opravil M. Highly active antiretroviral therapy during early HIV infection reverses T-cell activation and maturation abnormalities. *Swiss HIV Cohort Study. AIDS* 12, 2115-23. (1998).
257. Andersson J., F. T., Patterson BK., Pottage J., Agnoli M., Jones P., Behbahani H, and Landay A. Early reduction of immune activation in lymphoid tissue following highly active HIV therapy. *AIDS* 12, F:123-129. (1998).
258. Weiss L., A. P., Girard PM., Bouhhal H., Roux A., Cavaillon NH., and Kazatchkine MD. Restoration of normal interleukin-2 production by CD4-T cells of human immunodeficiency virus-infected patients after 9 months of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 180, 1057-1063. (1999).
259. Finzi D., H. M., Pierson T., Carruth LM., Buck C., Chaisson RE., Quinn TC., Chadwick K., Margolick J., Brookmeyer R., Gallant J., Markowitz M., Ho DD, Richman DD, and Siliciano RF. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science* 278, 1295-1300. (1997).

260. Lambotte O., T. Y., de Goer MG., Wallon C., Goujard C., and Delfraissy JF. Detection of infectious HIV in circulating monocytes from patients on prolonged highly active antiretroviral therapy. *Acquired Immune Defic Syndr* 23, 114-119. (2000).
261. Haggerty S., S. M. Predominance of distinct viral genotypes in brain and lymph node compartments of HIV-infected individuals. *Viral Immunol* 4, 123-131. (1991).
262. Zhu T. et., a. Genetic characterization of human immunodeficiency virus type 1 in blood and genital secretions: evidence of viral compartmentalization and selection during sexual transmission. *J Virol* 70, 3098-3107. (1996).
263. Chun TW., E. D., Mizell SB., Ehler LA., and Fauci AS. Induction of HIV-1 replication in latently infected CD4-T cells using a combination of cytokines. *J Exp Med* 188, 83-91. (1998).
264. Chun TW., E. D., Mizell SB., Hallahan CW., Fischette M., Park S., Davey RT., Dybul M Jr., Kovacs JA., Metcalf JA., Mican JM., Berrey MM., Corey L., Lane HC., and Fauci AS. Effect of interleukin-2 on the pool of latently infected, resting CD4-T cells in HIV-1-infected patients receiving highly active anti-retroviral therapy. *Nat Med* 5, 651-655. (1999).
265. Chu TW., D. R., Engel D Jr., Lane HC., and Fauci AS. Re-emergence of HIV after stopping therapy. *Nature* 401, 874-875. (1999).
266. Ezzell C. AIDS drug gets green light. *Nature*. *Nature* 329, 751. (1987).
267. Ostertag W., R. G., Krieg CJ., et al. Induction of endogenous virus and of thymidine kinase by bromodeoxyuridine in cell cultures transformed by Friend virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 71, 4980-4985. (1974).
268. Mitsuya H., W. K., Furman PA., et al. 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): An antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 82, 7096-7100. (1985).
269. Volberding P., L. S., Grimes J., et al. The duration of zidovudine benefit in persons with asymptomatic HIV infection. *JAMA* 272, 437-442. (1994).
270. Volberding P., L. S., Koch M., et al. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection: A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 322, 941-949. (1990).
271. Concorde. MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 343, 871-881. (1994).
272. Collier AC., C. R., Fischl MA., et al. Combination therapy with zidovudine and didanosine compared with zidovudine alone in HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 119, 786-793. (1993).
273. Furman PA., B. D. Spectrum of antiviral activity and mechanism of action of zidovudine, an overview. *Am J Med* 85, 176-181. (1988).
274. Richman DD. HIV chemotherapy. *Nature* 410, 995-1001. (2001).
275. Venaut S. Inhibition of HIV by an anti-HIV protease synthetic peptide blocks an early step of viral replication. *Res Virol* 143, 311-319. (1992).
276. Lalezari JP. Enfuvirtide, an HIV fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 248, 2175-85. (2003).
277. Shearer WT., E. K., Goldfarb J. Prospective 5-year study of peripheral blood CD4, CD8 and CD19/CD20 lymphocytes and serum Igs in children born to HIV-1 women. *J Allergy Clin Immunol* 106, 559-566. (2000).

278. All Attar I., R. J., Muchlmann M., McIntosh K. Decline of measles antibody titers after immunization in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatric Infect Dis J* 14, 149-51. (1995).
279. Arpadi SM., M. L., Baughman AL. Measles antibody in vaccinated in human immunodeficiency virus type-1-infected children. *Pediatrics* 97, 653-657. (1996).
280. Krasinski K., B. W. Measles and measles immunity in children infected with human immunodeficiency virus. *JAMA* 261, 2512-16. (1989).
281. Onorato IM., M. L., Oxtoby MJ. Childhood immunization, vaccine-preventable diseases and infection with human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J.* 7, 588-95. (1988).
282. Palumbo P., H. L., Demasio K, Oleske J, Connor E. Population-based study of measles and measles immunization in HIV infected children. *Pediatric Infect Dis J* 11, 1008-14. (1992).
283. Hilgartner MW., M. M., Mahoney EM, Donfield SM, Evatt BL, Hoots WK. Response to measles, mumps, and rubella revaccination among HIV-positive and HIV-negative children and adolescents with hemophilia. *Hemophilia Growth and Development Study. Am J Hematol* 66, 92-8. (2001).
284. Melvin AJ., M. K. Response to immunization with measles, tetanus, and Haemophilus influenzae type b vaccines in children who have human immunodeficiency virus type 1 infection and are treated with highly active antiretroviral therapy. *Pediatrics* 111, e641-4. (2003).
285. Moss WJ., P. F. Immune Responses To Measles and Measles Vaccine: Challenges For Measles Control. *Viral Immunol* 14, 297-309. (2001).
286. Wong-Chew RM. El sarampión. *Conceptos actuales. Enf Infecc y Micro* 23, 133-136. (2003).
287. Enders JF., P. T. Propagation in tissue cultures of cytopathogenic agents from patients with measles. *Proc Soc Exp Biol Med* 86, 277-86. (1954).
288. Katz SL., M. M., Enders JF. Propagation of measles virus in cultures of chick embryo cells. *Proc Soc Exp Biol Med* 97, 23-9. (1958).
289. Fernández-De-Castro J. Measles in México. *Rev Infect Dis* 5, 422-6. (1983).
290. Ruiz Gómez J. Epidemiología del sarampión, rubéola y parotiditis en la República Mexicana. *Salud Pública de México* 20, 1-20. (1978).
291. Kumate J. Sarampión: ¿Control, eliminación, o erradicación? *Bol Med Hosp* 47, 447-8. (1990).
292. Organization, W. H. Measles control in the 1990's: plan of action for global measles control. *WHO/EPI/GEN*, 3 (1992).
293. De Quadros CA., O. J., Hersh BS., et al. Measles elimination in the Americas: evolving strategies. *JAMA* 275, 224-9. (1996).
294. Lee M., C. L., Yueh Y, Lu C. Measles seroepidemiology and decay rate of vaccine-induced measles IgG titers in Taiwan 1995-1997. *Vaccine* 19, 4644-4651. (2001).
295. Dine MS., H. S., Thomas A, Williams I, Bellini WJ, Redd SC. Persistence of vaccine-induced antibody to measles 26-33 years after vaccination. *J Infect Dis* 189, S123-30. (2004).
296. Anders JF., J. R., Poland GA., Jacobsen SJ., and Wollan PC. Secondary failure rates of measles vaccines: a meta-analysis of published studies. *Pediatric Infect Dis J* 15, 62-66. (1996).

297. Hutchins SS., B. W., Coronado V, Jiles R, Wooten K, Deladisma A. Population immunity to measles in the United States, 1999. *J Infect Dis* 189, S91-7. (2004).
298. Ehresmann KR., C. N., Henry PM, Hunt JM, Habedank TL, Bowman R, Moore KA. An outbreak of measles among unvaccinated young adults and measles seroprevalence study: implications for measles outbreak control in adult populations. *J Infect Dis* 189, S104-7. (2004).
299. ONUSIDA OMS. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA). (2005).
300. SSA., D. G. d. E. Registro Nacional de Casos de SIDA.
301. DGE. Registro Nacional de Casos de SIDA. Datos al 30 de junio del 2006. Secretaría de Salud., CONAPO. Proyecciones de población por sexo, grupos de edad y entidad federativa 2000-2010.
302. Bradford MM. A rapid a sensitive method for the quantization of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem.* 72, 248-54. (1976).
303. Gallagher MR et al. Cell-mediated immune responsiveness to measles. Its occurrence as a result of naturally acquired or vaccine-induced infection and in infants of immune mothers. *Am J Dis Child* 135, 48-51. (1981).
304. Álvarez Muñoz MT., M. O., Bugarín González JC, Magos López C, Gómez Delgado Alejandro, Tapia Conyer R. Seroepidemiología del sarampión en individuos de 5 a 14 años de edad en la República Mexicana. *Bol Med Hosp Infant Mex* 52, 274-279. (1995).
305. Secretaria de Salud México. Dirección General de Epidemiología, Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica. Información preliminar. (2006).
306. Halabe CJ., L. G., Nellen HH., and Tapia CR. Vacunación en el adulto. Segunda Edición Mc Graw Hill., 1-9. (2002).
307. Cutts FT., M. K., St Louis M, Brown C, Mayala B, Zell ER, Deforest A, Kamenga M, Davachi F, Markowitz LE. Immunogenicity of high titer Edmonston Zagreb measles vaccine in HIV infected children in Kinshasa Zaire. *J Infect Dis* 167, 1418-21. (1993).
308. Rudy BJ., R. R., Pinto-Martin J. Responses to measles immunization in children infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 125, 72-74. (1994).
309. Moss WJ, C. F., Griffin DE. Implications of the human immunodeficiency virus epidemic for control and eradication of measles. *Clin Infect Dis* 29, 106-12- (1999).
310. Zolopa AR., K. C., Shiboski S, Hamilton JR, Moss AR, Deresinski SC. Progressive immunodeficiency due to infection with human immunodeficiency virus does not lead to waning immunity to measles in a cohort of homosexual men. *Clin Infect Dis* 18, 636-8. (1994).
311. Sha BE., H. A., Benson CA., Atkinson WL., Urbanski PA., Stewart JA, and Williams W. Prevalence or measles antibodies in asymptomatic human immunodeficiency virus-infected adults. *J Infect Dis* 164, 973-5. (1991).
312. Glasr JB., a. G. R. Measles antibodies in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Infect Dis* 165, 589. (1992).
313. Zinkernagel RM. On immunological memory. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 355, 369-71. (2000).
314. Tangye SG., A. D., Deenick EK, Hodgkin PD. Intrinsic differences in the proliferation of naive and memory human B cells as a mechanism for enhanced secondary immune responses. *J Immunol* 170, 686-694. (2003).

315. De Milito A. B lymphocyte dysfunctions in HIV infection. *Curr HIV Res* 2, 11-21. (2004).
316. Titanji K., N. A., Morch C., et al. Low frequency of plasma nerve-growth factor detection is associated with death of memory B lymphocytes in HIV-1 infection. *Clin Exp Immunol* 132, 297-303. (2003).
317. Titanji K., D. M. A., Cagigi A, Thorstensson R, Grutzmeier S, Atlas A, Hejdeman B, Kroon FP, Lopalco L, Nilsson A, Chiodi F. Loss of memory B cells impairs maintenance of long-term serological memory during HIV-1 infection. *Blood* [Epub ahead of print] (2006).
318. Huang CL., Y. Y., Wang LC, Lin YT, Tsai YY, Chiang BL. Humoral and cellular immune response after measles vaccination in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 38, 169-75. (2005).
319. Ovsyannikova IG., D. N., Jacobson R., et. al. Frequency of measles virus-specific CD4+ and CD8+ T cells in subjects seronegative or highly seropositive for measles vaccine. *Clin Diagn Lab Immunol* 10, 411-16. (2003).
320. Bautista-Lopez N., W. B., Mills E, McCormick D, Martel N, Ratnam S. Development and durability of measles antigen-specific lymphoproliferative response after MMR vaccination. *Vaccine* 18, 1393-401. (2000).
321. Matapallil JJ., D. D., Hill B, Nishimura Y, Martin M, Roederer M. Massive infection and loss of memory CD4(+) T cells. *Nature* 434, 1093-1097. (2005).
322. Li Q., D. L., Estes JD, Ma ZM, Rourke T, Wang Y, Reilly C, Carlis J, Miller CJ, Haase AT. Peak SIV replication in resting memory CD4(+) T cells depletes gut lamina propria CD4 (+) T cells. *Nature* 434, 1148-1152. (2005).
323. Brenchley JM., A. D., Price DA, Rpederer M, Koup RA, Douck DC. HIV infection of T cell subsets in vivo. *AIDS Vaccine*, 18-21. (2003).
324. Fukada K., S. Y., Tomiyama H, Oka S, Takiguchi M. Functional expression of the chemokine receptor CCR5 on virus epitope-specific memory and effector CD8+ T cells. *J Immunol* 168, 2225-32. (2002).
325. Mohamed E., M. M., D., Preas C, P., Hoh R., Deeks S., Martin J., and Cao H. Central Memory CD4T Cell Responses in Chronic HIV Infection Are Not Restored by Antiretroviral Therapy. *J Immunol* 173, 2184-2189. (2004).
326. Cherry JD. Measles. *Textbook of pediatric infectious diseases* 3d ed. Vol 2 (1997).
327. MMWR., M., Mortal., Wkly. Centers of Disease Control and Prevention. Measles Pneumonitis following measles-mumps-rubella vaccination of a patient with HIV infection, 1993. 45, 603-6. (1996).
328. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00046738.htm>.
329. Recommendations of the Advisory Comitee on Immunization Practices., A., and the American Academy of Family Physicians., AAFP. *MMWR*. RR02, 1-36. (2005).