

302827



UNIVERSIDAD MOTOLINIA A. C.

ESCUELA DE QUIMICA

CON ESTUDIOS INCORPORADOS A LA U.N.A.M.

10
24

**REVISION MONOGRAFICA DEL
COMPORTAMIENTO INMUNOLOGICO DEL
ORGANISMO FRENTE AL VIRUS DE
INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)**

**TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A:
SILVIA GARCIA GUERRERO**

MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

I N D I C E

Capítulo I. Introducción	1
I.1 Objetivos	7
Capítulo II. Etiología	8
II.1 Taxonomía	15
II.2 Estructura	16
II.3 Biología Molecular	17
II.4 Vías de Infección	23
Capítulo III. Replicación Viral	27
Capítulo IV. Respuesta Inmunológica	31
IV.1 Generalidades	31
IV.2 Respuesta Inmune Normal	37
IV.3 Respuesta Inmune Específica	38
IV.4 Respuesta Inmune Contra Infección Viral	42
IV.5 Persistencia Viral	44
IV.6 Mecanismos de Persistencia Viral	45
IV.7 Regulación del Potencial Lítico	46
IV.8 Supervisión Inmunológica	47
IV.9 Estadios de la Infección	51
IV.10 Alteración de la Respuesta Inmune	55
Capítulo V. Discusión	63
Capítulo VI. Resumen	71
Capítulo VII. Conclusión	74
Bibliografía	79

C A P I T U L O I

INTRODUCCION

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), es una enfermedad cuya infección puede originar un cuadro morboso que compromete la vida del enfermo. El SIDA, está calificado como una pandemia gracias a su distribución a nivel mundial y representa un problema para la salud pública.

Dada la alta incidencia y que hasta el momento no existe control a través de la quimioterapia e inmunoterapia, el SIDA es objeto de numerosos estudios, por lo que en la literatura se encuentran un sin número de trabajos especializados.

El agente etiológico de esta pandemia es un virus denominado actualmente como Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), perteneciente a la familia de Retroviridae, debido a que poseen una transcriptasa reversa en su virión; que rompe con el orden común de una transcripción genética que genera RNA a partir de DNA, de esta forma, ellos van totalmente a la inversa, de RNA a DNA. (35)

Existen algunas teorías sobre el origen de esta enfermedad, una de ellas explica que el virus es originario de los monos macacos, en Africa; debido a la gran semejanza de los virus, en especial con el VIH-2. (22, 24, 32, 33, 54)

Se cree que el virus tuvo que presentar mutaciones en su constitución genética, y debido a esto, causó en el hombre la enfermedad. (22, 24, 54)

Se ha propuesto que el SIDA se originó en el centro de Africa y existen evidencias de que apareció por primera vez en los años 50's, y de ese continente se diseminó al Caribe (Haití, Jamaica), pasó a Estados Unidos y posteriormente a Europa. (22, 24, 33).

En 1986 se identificó un segundo lentivirus, asociado a inmunodeficiencia, y se le denominó VIH-2; se demostró su parentesco con el VIH-1 mediante reacciones serológicas, y se encontró a través de el análisis de regiones genómicas más de un 50% de homología, sin embargo el VIH-2 se relaciona más con el virus de inmunodeficiencia en simios (SIV). El VIH-2 se diferencia del VIH-1 porque tiene un periodo de incubación largo e induce una mejor respuesta inmune, pero sus síntomas clínicos coinciden porque tienen las mismas propiedades virológicas. (24, 53, 72, 80)

Los primeros brotes registrados en Estados Unidos (1981), se caracterizaban por presentar un cuadro de neumonía y/o Sarcoma de Kaposi, afectando originalmente a hombres homosexuales. (73)

Se observó que los pacientes mostraban un estado de inmunosupresión, sin antecedentes previos de alteración inmunológica, y esto provocó un mayor interés por este

enfermedad. (32, 73)

A partir de la fecha antes mencionada, la incidencia de SIDA se ha incrementado en el resto del mundo, mostrando que la enfermedad no es exclusiva de hombres homosexuales, también se incluyen usuarios de drogas intravenosas, hemofílicos, personas con múltiples parejas sexuales y pacientes transfundidos. Así, el SIDA se distribuye en cierto tipo de poblaciones denominadas como "grupos con prácticas de riesgo". Existe otro grupo que adquiere la infección, los niños, hijos de madres infectadas con este virus.

Una vez que el VIH penetra al organismo, expresa tropismo hacia las células blanco linfocitos t4, y otras células como macrófagos y monocitos. Se ha encontrado el VIH en tejido del cerebro, este virus puede penetrar debido a que el macrófago infectado con él, puede atravesar la barrera hematoencefálica, a través de la sangre, esto explica la patología en Sistema Nervioso Central, que presentan algunos pacientes con SIDA. (35) Todas ellas presentan en su superficie una molécula glicoprotéica que actúa como receptor específico, denominado CD4. Este receptor es reconocido por el VIH y por consiguiente se presenta la infección de las células. (93)

La infección viral permanece latente, hasta que el sujeto infectado tiene algún estímulo antigénico en donde se involucra la respuesta inmune celular y la respuesta inmunológica, este

estímulo, activa la replicación viral. El organismo comienza entonces a deteriorarse inmunológicamente y el sujeto está propenso a diversas infecciones.

SITUACION DEL SIDA EN MEXICO

El SIDA en México se detectó por primera vez en 1983, con casos aislados de homosexuales, los cuales tuvieron contacto con homosexuales extranjeros y algunos otros obtuvieron la enfermedad por transfusiones en el extranjero. Considerándose en aquel entonces que la enfermedad se contraía en el extranjero, ahora los casos han aumentado con la presentación de casos autóctonos. Se ha observado que el aumento en el número de casos es exponencial, se está duplicando cada 8 - 12 meses. (82, 83, 84, 85)

Haciendo un estudio retrospectivo epidemiológico, vemos que el SIDA apareció en 1981 con dos casos registrados, a finales de 1986, el incremento fue lento, de 1987 a 1990 el crecimiento fue de tipo exponencial; y a partir de 1991 se ha visto que los brotes han sido mucho menores (Figura 1). Esta conducta de disminución ha sido denominada por los expertos como "exponencial amortiguado", con una tendencia a la estabilización. Hasta 1994 la tendencia de la epidemia en lo que se refiere a la transmisión sanguínea y heterosexual, ha tenido una disminución apreciable,

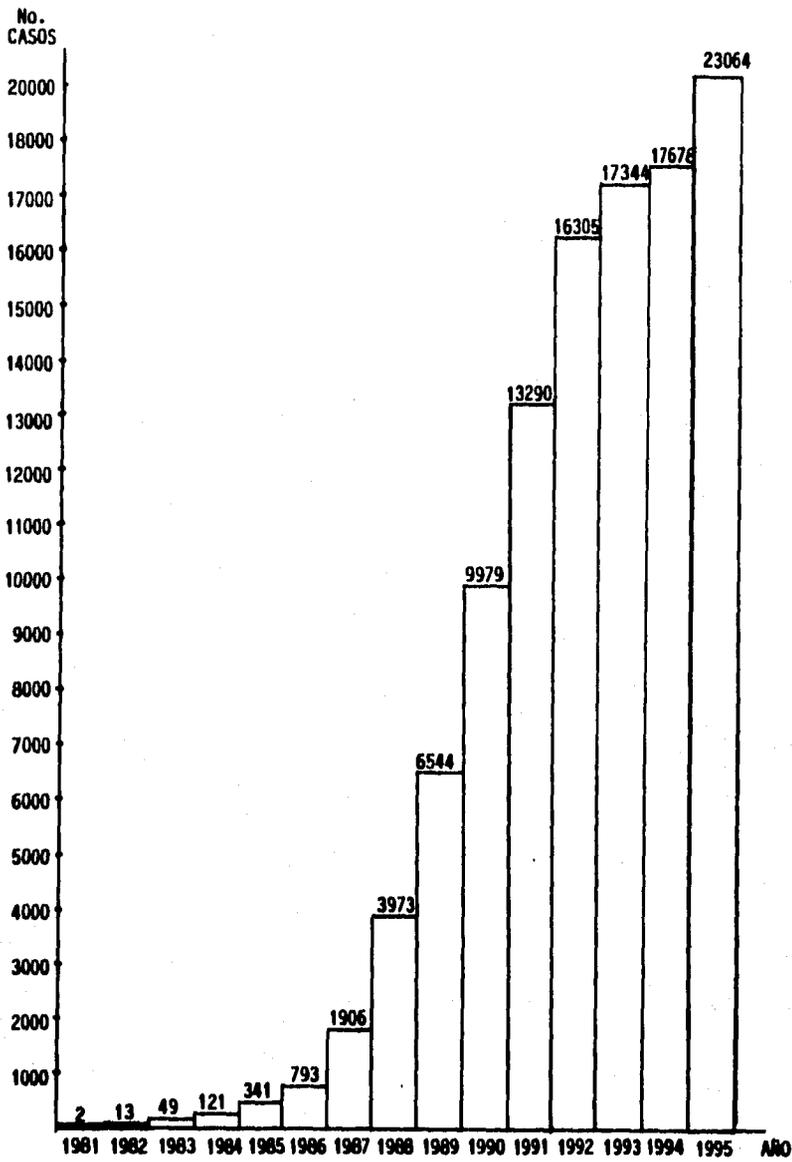


FIG. 1
NUMERO DE CASOS CONFIRMADOS
1981 - 1995

lo que se ha incrementado son los casos en donde el factor de riesgo es desconocido, debido a que el caso se reporta mediante el certificado de defunción y esto provoca el desconocimiento epidemiológico. (80, 82, 84)

En los casos pediátricos, el SIDA ha disminuido por transfusión sanguínea; en cambio se ha visto un incremento en la transmisión a través de la vía perinatal; la transmisión de esta infección por abuso sexual, ha mostrado un comportamiento de infección baja.

En nuestro país, tomando en cuenta las zonas urbanas, el SIDA se ha distribuido geográficamente como sigue: en la zona centro de la república (Jalisco, Veracruz, Morelos, Puebla y Distrito Federal), la incidencia de SIDA es mayor; le sigue el norte (Sonora, Coahuila, Nayarit, Baja California, Nuevo León); y al final el sur, con Yucatán y en mucho menor grado Chiapas.

Vemos entonces que el problema del SIDA en nuestro país es alarmante, con un total de 23,064 casos hasta julio de 1995, razón por la cual deben de intensificarse los estudios para desarrollar medidas de control así como las campañas de orientación en la prevención de esta enfermedad a la población en general.

I. 1 OBJETIVOS

- 1.- Hacer una revisión bibliográfica de los reportes acerca de los cambios que origina el VIH en el organismo y las posibles explicaciones de las causas que condicionan la depresión del sistema inmune.
- 2.- Revisión de las partes que conforman el virus en cuanto a estructura y genética viral.
- 3.- Indicar la especificidad del virus hacia cierta población celular del sistema inmunológico.
- 4.- Revisar paso a paso los cambios que cursa nuestro sistema inmunológico al ponerse en contacto con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), marcando las diferentes etapas del mecanismo de infección viral.
- 5.- Analizar las alteraciones de la respuesta inmune normal.
- 6.- Analizar los efectos citopáticos que sufren los linfocitos T4 y las demás células que intervienen en la respuesta inmunológica al ser infectados por el Virus de Inmunodeficiencia.

C A P I T U L O I I

ETIOLOGIA

Los retrovirus son llamados así, porque invierten el flujo normal de la información genética, almacenan su información en el RNA y poseen una enzima denominada transcriptasa reversa, la cual les permite sintetizar ADN viral e integrarse al genoma de la célula huésped. (35)

Estos virus se han estudiado desde el inicio de este siglo, a los cuales se les ha llamado de diversas maneras: leucovirus, virus de RNA, o retrovirus; los cuales transfieren la información de RNA a DNA a través de un intermediario llamado provirus, además de producir tumores. (34, 35)

Los primeros retrovirus fueron aislados en 1910 por Peyton Rous al evidenciar la existencia de un virus causante de tumores en hueso, músculo y tejido sanguíneo en gallinas, al cual se le denominó posteriormente virus del sarcoma aviar. (32, 33, 35)

Posteriormente en los años 50s, Ludwick Gross descubre el virus de la leucemia felina (FELV), que produce tumores en células sanguíneas, insuficiencia en el crecimiento de las células (aplasias) e insuficiencia inmune. (33, 35)

Fue hasta 1970 cuando Howard H. Temin, propuso que el ciclo de vida del retrovirus, incluye una fase intermedia de DNA, que se demostró por la existencia de la enzima transcriptasa reversa,

la cual usa al RNA como plantilla para formar el intermediario de DNA (provirus). (33, 35, 88)

En 1978, Robert Gallo, aisló el primer retrovirus humano (virus linfotrófico humano de células T), HTLV-I, quien causa leucemia y tiene atracción especial por las células T.

El HTLV-I produce leucemia cuando el virus infecta a las células T, también induce a las células a desarrollar receptores para una sustancia llamada interleucina-2 (IL-2) en su superficie. El genoma del virus se integra al DNA de las células huésped alterando su genoma para formar la fase llamada provirus. El virus inicia su división en forma acoplada a la división de la célula infectada, la cual está estimulada por la interleucina-2 (IL-2), sustancia que interacciona gracias a los receptores que desarrolló la célula infectada, de esta manera el provirus comienza a dividirse y altera a la célula huésped de tal forma que se originan células cancerosas hijas, las cuales son copia del genoma progenitor, presentándose en todas las células la misma mutación genética. (Figura 2) (6, 33, 35, 36, 72)

En 1982 se descubre el segundo retrovirus HTLV-II, que también causa leucemia pero se le denominó como "leucemia reticuloendotelial en células T", y al comparar ambos tipos virales, se observó que tanto el HTLV-I como el HTLV-II presentan el mismo tipo de genoma, la misma capacidad para transformar células en cultivo y el mismo mecanismo de transactivación. (33, 35, 80)

El haber descubierto estos retrovirus y ponerlos de manifiesto, hacen que el interés hacia esta familia de virus sea de gran importancia, debido a que ambos producen un tipo de leucemia o cáncer al ser humano y que además es transmisible a través de la sangre. (6, 35)

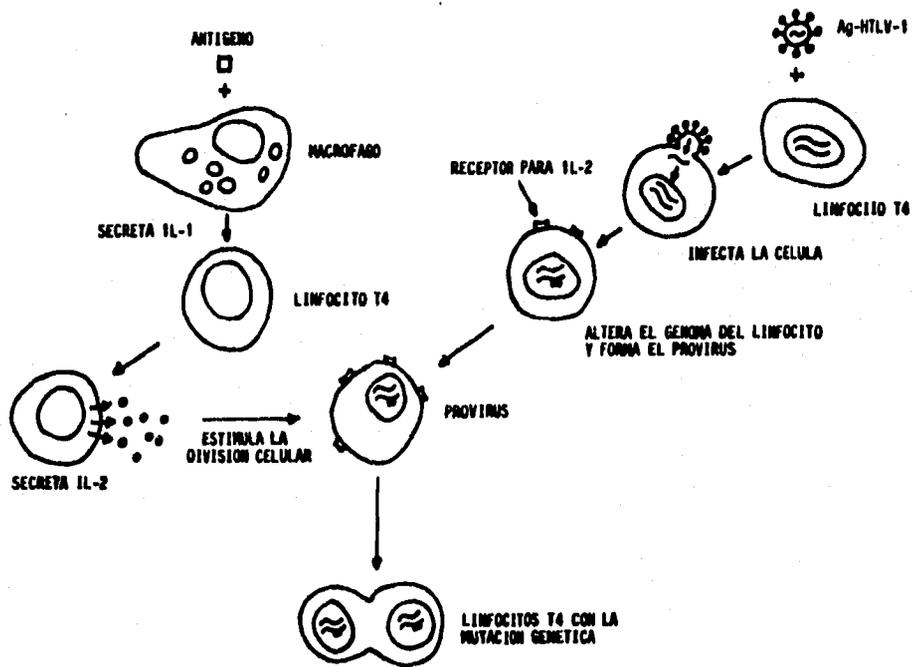


FIG. 2
MECANISMO DE INFECCION A TRAVES DE UN
INTERMEDIARIO LLAMADO PROVIRUS
 (tomado de Scientific American 1986
 The First Human Retrovirus)

A partir de 1981, con la evidencia del SIDA, se proponía inicialmente que las posibles etiologías podían ser patógenas y comunes al tipo de población que presentaba la enfermedad en ese momento, (hombres homosexuales), debido a que tenían como causas potenciales para la enfermedad al uso de nitritos y la exposición frecuente al espermatozoides por vía rectal. Como opciones se proponían a tres virus: el virus de la hepatitis B (VHB), virus de Epstein-Barr (VEB) y el citomegalovirus. (23, 32)

El citomegalovirus (CMV) fue asociado debido a que causa inmunosupresión a los pacientes transplantados de riñón. Así mismo el virus de la hepatitis, por su conocida adquisición en los productos sanguíneos y por ser enfermedad común en los homosexuales y por último el virus de Epstein-Barr, por ser un virus linfotrófico.

Estudios epidemiológicos mostraron que la enfermedad no sólo la presentaba un determinado grupo, sino que se podía presentar en cualquier grupo socioeconómico. La alteración común presentada en los pacientes era una depleción de los linfocitos T4. Todo esto indujo a los investigadores a pensar en una enfermedad causada por un agente transmisible de origen viral. En 1983 el equipo del Instituto Pasteur, dirigido por el Dr. Luc Montagnier publicó en la revista Science el descubrimiento de un retrovirus, al que llamaron Virus Asociado a Linfadenopatía (LAV); dicho descubrimiento se evidenció a través de la actividad de la transcriptasa reversa (Figura 3); y por medio de

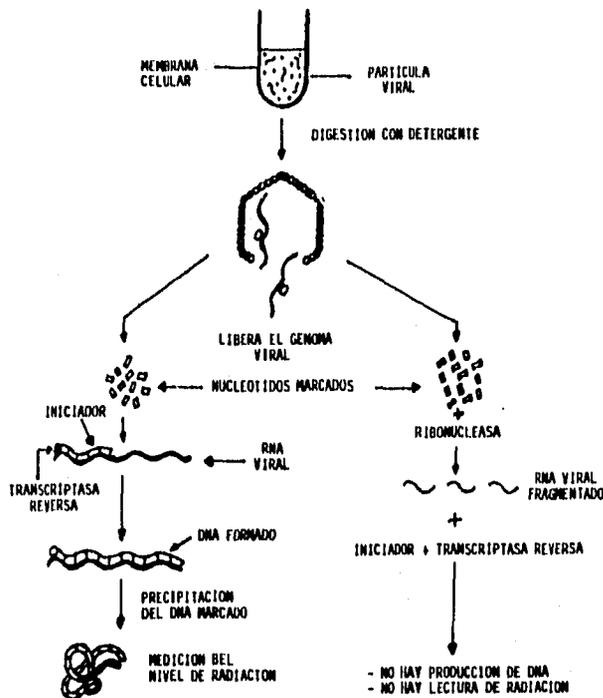


FIG. 3
IDENTIFICACION DE RETROVIRUS A TRAVES DE LA ACTIVIDAD
DE LA ENZIMA TRANSCRIPTASA REVERSA
 (tomado de Scientific American 1986
 The First Human Retrovirus)

Las células que se utilizan como reservorio se rompen para liberar las partículas virales. Posteriormente se adiciona un detergente para romper la envoltura viral y liberar la enzima y el RNA viral; se adiciona después nucleótidos radiactivos y un iniciador de DNA. Si hay presencia de la enzima, ésta comienza a fabricar el nuevo DNA marcado, utilizándose RNA viral como plantilla que se identifica por los niveles de radiación presente. A otra digestión con detergente, se le adiciona una ribonucleasa, en seguida se adicionan los nucleótidos marcados. Cuando en esta fracción se miden los niveles de radiación no presentan lectura de cuentas por minuto (cpm), lo que demuestra que el virus utiliza a su RNA para fabricar con ayuda de la enzima transcriptasa reversa el nuevo DNA.

microscopía electrónica, se demostró la presencia de partículas virales. Las muestras venían de pacientes con linfadenopatía (complejo relacionado al SIDA), y pacientes con SIDA confirmado. (6, 32, 35)

En América (1983), para Gallo y sus colaboradores, el mejor candidato, que además presentaba tropismo hacia los linfocitos, era el virus linfotrófico humano (HTLV-1), recientemente descubierto. Este investigador realizó el aislamiento del virus en células de pacientes con SIDA. El virus se cultivó en células T mononucleares preparadas a partir de sangre periférica y médula ósea; demostrando la presencia del virus por medio de la actividad de la enzima transcriptasa reversa. (Figura 3) (6,32,35)

Un año más tarde (1984) Gallo encontró la presencia de un retrovirus, pero a diferencia de los cultivos con el HTLV-1, que induce la proliferación de las células, este nuevo retrovirus destruye a las células en cultivo, y mostraba afinidad por las células T4, se le dió el nombre genérico de HTLV-III. (6, 35, 36,

Debido a los efectos citopáticos, no se podían obtener cantidades adecuadas del virus para la identificación a través de sus proteínas; pero un año más tarde Mika Popovic, descubre una línea celular que resiste a la muerte causada por este virus. La cual se obtuvo de células sanguíneas de personas con leucemia, y se inició la proliferación en clones genéticamente idénticas. A esta clona se le dió el nombre de H9i susceptible a la infección

con el virus, pero resistente a sus efectos citopáticos. Se inició entonces la producción y purificación del virus para su identificación. (6, 35, 95)

LAV y HTLV-III, son nomenclaturas equivalentes para el mismo virus, sólo que provienen de diferente cepa; se propuso entonces un solo nombre para el mismo agente etiológico de esta enfermedad: VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH). (23, 53, 72)

En 1986 surgió una nueva clasificación para el VIH establecido por el comité internacional de virología, se nombró como VIH-1; debido a que se encontró un segundo retrovirus, llamado VIH-2 (descubierto por Montagnier) endémico del Oeste de Africa, presente en las prostitutas de esa zona.

Se diferencia por el grado en que se manifiesta la enfermedad; tiene un periodo de incubación más largo e induce una mejor respuesta inmune; puede no llegar a manifestarse en SIDA clásico, además de que el individuo infectado con VIH-2, no presenta enfermedades por agentes oportunistas. (53) Si llegan a desarrollar el SIDA, solo será en un grado muy bajo. Genéticamente el VIH-1 y el VIH-2 son, en más del 50% homólogos, las pruebas hechas para detectar anticuerpos para VIH-1, funcionan detectándose anticuerpos para VIH-2, si presentan antígenos de ambos virus. (35, 53)

II.1 TAXONOMIA

La familia de retrovirus se clasifica en retrovirus endógenos y retrovirus exógenos, los endógenos se transmiten de padres a hijos a través de células germinales, no provocan enfermedad, ya que participan en las funciones normales de las células sin alterarlas. (80)

Los retrovirus exógenos se transmiten de humano a humano, por contacto sexual o por líquidos corporales, como sangre, semen, leche materna o secreciones vaginales. (80)

Esta familia de retrovirus se divide en tres subfamilias: oncornavirus, spumavirus y lentivirus. (80)

ONCORNAVIRUS: atacan a los linfocitos T, poseen acción transformante celular en poco tiempo. A esta subfamilia pertenecen el HTLV-I y el HTLV-II.

SPUMAVIRUS: son virus que no causan patología a sus huéspedes.

LENTIVIRUS: atacan a las células del sistema fagocítico mononuclear y linfocitos T CD4; destruyéndolas hasta llegar al SIDA. El VIH-1 y el VIH-2, pertenecen a esta subfamilia.

ONCOVIRIDAE: virus que causan leucemias con tropismo a células T. HTLV-I, HTLV-II.

RETROVIRIDAE **LENTIVIRIDAE:** virus de largos periodos de latencia VIH-1 y VIH-2.

SPUMAVIRIDAE: virus que no causan patologías a sus huéspedes.

II.2 ESTRUCTURA

El virus de Inmunodeficiencia Humana, es una esfera que mide 1000 Å de diámetro. Tiene una envoltura o membrana formada por moléculas de glicoproteína, (proteínas ligadas a cadenas de azúcares). Cada glicoproteína tiene dos subunidades llamadas gp41 y gp120. La gp41, atraviesa la membrana de lado a lado, la glicoproteína gp120, sobresale a la parte externa de esta membrana. (35, 80)

En el interior de esta membrana, se encuentra el CORE, que contiene dos tipos de proteínas p18 y p24; proteínas que se encargan de revestir el material genético. El CORE o nucleocápside, se caracteriza por tener 20 caras, integradas por hexágonos y pentágonos, todo esto formado por la proteína p18. Dentro de ésta, la proteína p24 forma un cilindro que cubre a las dos moléculas de RNA y la enzima transcriptasa reversa (Figura 4).

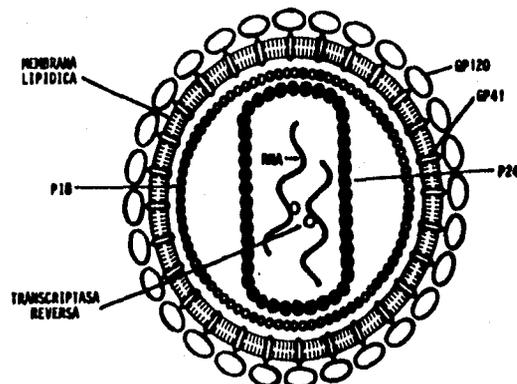


FIG. 4
ESTRUCTURA DEL VIH
(tomado de Scientific American 1986
The Aids Virus)

II.3 BIOLOGIA MOLECULAR

Como todos los retrovirus, el genoma del VIH está formado por sólo una cadena de ácido ribonucleico, teniendo en él la información necesaria para la producción y ensamblaje de los nuevos viriones. Este RNA está formado por varios genes, los cuales tienen una localización específica en el genoma del VIH (Figura 5) (41)

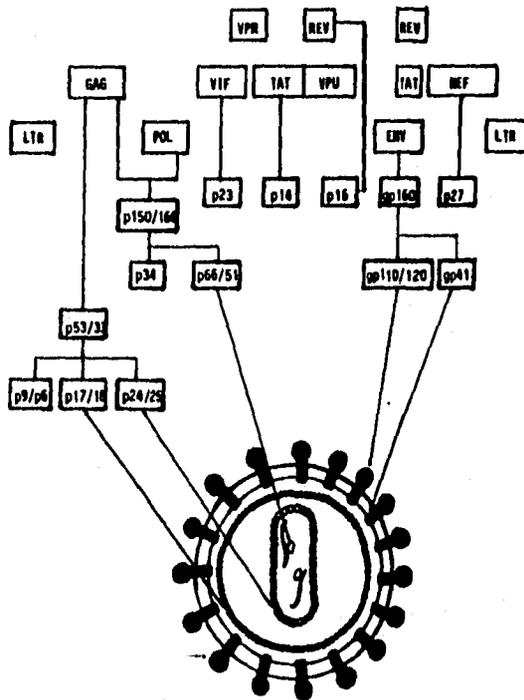


FIG. 5
REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL GENOMA DEL VIH
(tomado de Sria. de Salud 1991,
Scientific American Magazine 1989)

De acuerdo a la función que realizan, los genes se pueden clasificar en dos grupos:

1.- **FUNCION ESTRUCTURAL.** En la cual, los genes se dedican a fabricar las partes esenciales para la creación de un virión. Sin la presencia de estos genes estructurales no podría existir el VIH.

Encontramos en esta clasificación a los genes gag, pol y env.

El gen gag codifica una proteína de 55 kilodaltons que se divide en cuatro pequeños productos durante la maduración del virus. Los productos son p17, p24, p7 y p9, y son proteínas que forman parte de la estructura del core o nucleocápside del ácido nucleico y de la membrana lipídica. La división de los cuatro productos se lleva a cabo por proteasas específicas. Junto con este gen, el gen polimerasa es traducido en el mismo mensaje genómico, sólo que en el momento de la lectura en el ribosoma se lleva a cabo un traslape. (33, 80)

El gen pol codifica un precursor polipeptídico que después es dividido en tres productos enzimáticos, una enzima proteasa, una transcriptasa reversa (p66/51) y una endonucleasa (p31). La proteasa, juega un papel importante en el ciclo biológico del virus, su función es separar las proteínas precursoras de gag y pol dejando a los productos como proteínas activas y funcionales. La enzima endonucleasa, la utiliza el virus para integrar al provirus, también se le conoce una función de integración

episomal de DNA. La transcriptasa reversa es la responsable de la replicación del genoma viral RNA. Este nombre le fue dado a dos enzimas que actúan juntas, una copiando el RNA viral para sintetizar el DNA viral de una cadena y es una polimerasa; la otra una ribonucleasa, la que destruye el RNA viral el cual se usó como plantilla. (32, 33, 41, 80)

El gen env codifica un precursor polipeptídico glicosilado que es gp160 que al procesarse, forma dos productos, la glicoproteína exterior gp120 y la glicoproteína que forma la y transmembrana conocida como gp41. Las dos proteínas son grandes contienen muchos sitios potenciales glicosilados. Ambas forman lo que es la envoltura viral, siendo la responsable de la unión con el receptor CD4 de la célula huésped. (33, 41, 44, 67)

2.- FUNCION REGULADORA. Consiste en llevar un cierto ritmo en la producción y velocidad con que se producen los componentes del virión, además, controlando la actividad genética, indican el sitio de inicio y terminación de la lectura de los genes, activan e inhiben la lectura y determinan la cantidad de proteínas virales que se construyen.

Dentro de esta función reguladora se diferencian otras tres funciones de regulación:

- 1.- Regulación de la síntesis de proteína (gen rev).
- 2.- Aceleración de la producción de proteínas (gen tat).
- 3.- Represión de la síntesis de proteína (gen nef).

El genoma viral del VIH está unido por dos elementos llamados TERMINAL LARGA REPETIDA (LTR), son dos genes situados a los extremos del genoma; dirigen las enzimas pertenecientes a la célula huésped para copiar el DNA viral integrado a ésta célula, transcribiéndolo a RNA viral; una parte de este RNA se utiliza o provee el material genético para una nueva generación de virus. Otro se utiliza como RNAm, que dirige la maquinaria celular para la producción de proteínas estructurales y enzimas del virus. La LTR tiene secuencias que regulan la expresión de los genes, determinando la velocidad con la cual los componentes del virus son hechos, además indican el sitio de inicio y terminación de la lectura. Se piensa que estos genes son activados cuando la célula T4 es activada. La LTR, dirige y regula la expresión del genoma viral, y está constituida por varias regiones importantes:

PROMOTOR.- Sitio donde la polimerasa se une y la transcripción es iniciada.

ELEMENTO REGULADOR NEGATIVO.- Si se suprime este gen, la expresión genética del VIH es aumentada de 3 a 6 veces.

REGION DE REALCE.- Situada entre los nucleótidos 137 y 17.

REGION DE RESPUESTA PARA LA ACTIVACION TRANS (TAR).- Representa la región de unión para los productos del gen TAT 3. (32, 33, 41, 80)

El genoma del VIH contiene un marco abierto de lectura

(orf's), constituido por 5 regiones con diferentes funciones y localizaciones. Dos de ellos, manifiestan su función en infectividad y patogenidad, características con las cuales el virus invade y destruye al organismo en el cual ha penetrado. Los otros genes se encargan de regular la expresión genética del RNA_m, afectando directamente la transcripción y la posterior producción de proteínas. (6, 25, 58, 80)

Gen sor o vif.- Codifica una proteína de 23 kd, se ha visto que es necesaria para la producción de los viriones completos, además interviene en la infectividad del virus después de la infección, provocando en el paciente un reconocimiento inmunológico. Es un factor de infectividad para el virus, codifica una pequeña proteína que se encuentra en el citoplasma de las células infectadas y alrededor de éstas, y tal vez en los viriones libres. Vif de algún modo, estimula la habilidad del virus para brotar de la célula y poder infectar a otra. El VIH puede presentar mutaciones que pueden inactivar a vif, en cuanto a la infectividad ésta puede verse reducida. (6, 41, 89)

Gen 3orf ó nef.- Se identifica en las células infectadas como una p27, y los pacientes producen anticuerpos contra esta proteína. Nef produce los efectos citopáticos para la célula *in vitro*. Tiene un efecto regulador negativo para la replicación del virus, el cual baja la transcripción del genoma viral y puede ser responsable de la capacidad para inhibir su propio crecimiento y hundirse en un estado latente. Nef, se encuentra

al inicio del genoma viral en la LTR. Se encuentra principalmente en el citoplasma, para producir su efecto negativo sobre el genoma viral, lo hace a través de un intermediario y su acción se podría igualar a la acción de una cinasa. Este gen también está presente en el VIH2 y el SIV. (6, 18, 41)

Los genes tat3 o tat y art/trs o rev fueron descubiertos posteriormente por el mapeo de mutantes genéticas. Se propuso la existencia de un gen ACTIVADOR-TRANS, cuando se vió la diferencia en la expresión de los genes del VIH, siendo mayor el título en las células infectadas. Esta función de activación trans, fue mapeada en un sitio denominado ahora como tat.

El gen tat es específico para su propia LTR y ésta no es activada para ser leída, aunque existan secuencias promotoras heterólogas. Tat es un gen ACTIVADOR TRANSCRIPCIONAL, y es esencial para la síntesis del RNAm viral; se piensa además que tiene efectos postranscripcionales en el nivel de la utilización del mensaje para una óptima síntesis de proteínas. (80)

Al seguir con el mapeo de genes, se encontró un segundo marco abierto a la lectura, localizado en el mismo sitio del gen tat, solo que en traslape, las secuencias genéticas se denominaron como REGULADOR-TRANS DE EMPALME y ANTIREPRESOR ACTIVADOR-TRANS o rev, es un regulador de la expresión de proteínas, la actividad de este gen es directamente sobre el RNAm facilitando su expresión, ayudando al nivel de traslación, e

influyendo como regulador en la transcripción.

Considerando que tat levanta la producción de proteínas virales indiscriminadamente, este segundo regulador genético, rev, que regula la producción de proteínas y tiene efectos diferenciales, permite o facilita la integración del virus para producir selectivamente proteínas reguladoras o componentes del virión. (1, 4, 6, 12, 25, 58, 80)

II.4 VIAS DE INFECCION

Para quedar infectado con el VIH, se necesita tener exposiciones continuas a líquidos corporales contaminados con este virus y además presentar lesiones en mucosas o piel. (6, 79, 80)

Las condiciones en las que se encuentre el huésped en el momento del contacto van a modificar la probabilidad de que la infección se instale. Esto es, si tiene alguna enfermedad de transmisión sexual, como la hepatitis B, sífilis, herpes o enfermedades causadas por citomegalovirus, y además tiene adicción por drogas o estimulantes que deprimen el sistema inmunológico, es seguro que dichas condiciones van a aumentar la efectividad de la infección por el VIH. (11, 23, 27, 32, 95)

En base a seguimientos epidemiológicos se determina que

existen cuatro vías de transmisión para el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH):

- a) Sexual.- Por contactos homosexuales y heterosexuales (a través de mucosas lesionadas, por la continua exposición a secreciones contaminadas con el virus).
- b) Sanguíneas.- Por transfusiones y jeringas contaminadas. Las transfusiones son causa común entre los pacientes hemofílicos debido a que continuamente están recibiendo el factor de coagulación (el factor VIII o el factor IX). Con las jeringas los usuarios de drogas intravenosas son los que están expuestos a adquirir la infección ya que comparten una misma aguja y el virus entra directamente al torrente sanguíneo.
- c) Perinatal.- La adquisición de la enfermedad entre los recién nacidos. El VIH puede ser transmitido al feto por tres mecanismos: por vía transplacentaria (la infección está presente en líquido amniótico y en tejidos de fetos abortados) Durante el parto, ya que puede existir contacto entre ambas circulaciones sanguíneas; y por último post parto, a través de la leche materna.
- d) Transplante de tejidos u órganos infectados con el virus. (10, 47, 73, 74, 79, 80, 91)

Una vez adquirida la infección con el VIH, esta puede tomar varias alternativas:

- 1.- Desarrollo de la enfermedad (SIDA).
- 2.- Permanecer como paciente asintomático, siendo este el grupo

de más riesgo, ya que es un portador del virus potencialmente infectante.

3.- Evolución al complejo relacionado al SIDA (CRS). Son pacientes que no cumplen estrictamente con la definición de SIDA, solo presentan algunos signos y síntomas.

4.- Presencia de una linfadenopatía generalizada de por lo menos tres meses de duración sin causa alguna localizada en dos o mas sitios extra inguinales. (40)

Los puntos 3 y 4 son pacientes a los cuales se les ha realizado un seguimiento clínico e inmunológico de 5 años, y se ha visto que los pacientes con linfadenopatía, un 20% de ellos, desarrolla posteriormente el SIDA. En cambio los pacientes con CRS, no han mostrado desarrollo del SIDA, pero es evidente que un cierto porcentaje desarrollará la enfermedad. (59, 73, 78, 80)

El SIDA está caracterizado o definido como la presencia de una infección grave causada por gérmenes oportunistas, sin que exista predisposición a éstos, indicándonos así un defecto en la inmunidad mediada por células. (73) Las enfermedades que se pueden presentar, siendo indicadoras en forma definitiva del SIDA:

- Neumonía provocada por *Pneumocystis Carinii*.
- Linfoma primario del SNC.
- Sarcoma de Kaposi en pacientes menores de 60 años.
- Herpes simple mucocutáneo.
- Enterocolitis debida a *Criptosporidium*.
- Candidiasis bucofaríngea.

- Meningitis o encefalitis debida al *Aspergillus*, *Cándida*, *Cryptococcus neoformans*, *Nocardia*, *Estroncolloides*, *Toxoplasma gondii* o *Micobacterias*.

Los síntomas que presenta un paciente con SIDA son: Adenomegalia, pérdida de peso, fiebre, diarrea, escalofríos, tos, mialgias, esplenomegalia, hipoventilación, disnea, hepatomegalia, sangrado de tubo digestivo e ictericia. (3, 15, 32, 62, 73, 79, 80)

C A P I T U L O I I I

REPLICACION VIRAL

Se ha propuesto un ciclo de vida para los virus pertenecientes a la familia Retroviridae, quedando involucrados el HTLV-1, HTLV-2, VIH-I y VIH-II; como son virus, forzosamente necesitan de una célula para poder replicarse, debido a que en su estructura no cuentan con los organelos necesarios para realizar la función de replicación. (34, 35)

El ciclo de vida del VIH, involucra una serie de eventos que permiten la infectividad y replicación en la célula huésped, y lo podemos encontrar en dos estados: una es en forma libre como virión y la otra es como provirus en las células infectadas, en ambos estados es necesario que penetre a través de secreciones corporales. Cuando se encuentra el virus ya sea en el torrente sanguíneo o en tejido, necesita reconocer al receptor CD4 (presente en células linfocíticas T4, macrófagos, monocitos). (1, 6, 11, 17, 24, 34, 41, 73, 80)

Como ya sabemos, la envoltura viral está compuesta por dos glicoproteínas gp120 y gp41; la gp120 es la encargada de llevar a cabo la unión con el receptor CD-4. (17, 75, 77) La terminal -COOH de la gp120 es la que se une a la molécula CD-4, esta última presenta un epítopo, que es el causante de la unión con la proteína viral. (10) La unión es con el primer dominio extracelular de la molécula CD4 y con los aminoácidos 40-55 de la proteína viral, iniciándose así la fusión de la célula T con las

membranas virales. Formando el complejo CD4gp120gp41.

Se ha visto que la gp120 presenta en su estructura un cierto epítoto que comprende algunos aminoácidos que son responsables de los efectos posteriores a la unión de la célula blanco, manifestando la infectividad del virus. (6, 44, 73, 93)

Posteriormente se presenta la endocitosis mediada por receptores, se fusionan entonces ambas membranas haciendo una perforación a la membrana de la célula huésped (linfocito T4 ayudador/inductor), el contenido del virión se vacía dentro del citoplasma celular. El material genético del VIH, el RNA, es liberado y también la enzima transcriptasa reversa, que pertenece a la familia de las polimerasas. (7, 11, 24, 77, 80, 88, 93)

Se inicia entonces el proceso de transcripción. La transcriptasa reversa utiliza como template al RNA viral para hacer una cadena de DNA viral; después el RNA viral es degradado y la transcriptasa reversa efectúa entonces la segunda cadena del DNA viral para completar la doble hélice de DNA viral. Este DNA se cierra para formar un círculo y, de esta manera, migra hacia el genoma de la célula huésped; se integra al azar por medio de una tercera enzima llamada integrasa, y de esta manera efectúa el empalme del genoma del VIH dentro del DNA de la célula huésped, formándose así el intermediario llamado PROVIRUS. Este permanece latente hasta que la célula huésped es activada por un segundo estímulo antigénico, estimulando la división celular,

provocando al mismo tiempo que se replique el genoma viral. (41, 76) Se transcribe entonces el RNA viral, una parte de éste se utiliza para material genético de los nuevos viriones, la otra parte se utiliza como RNAm viral, se inicia la traslación hacia los ribosomas de las células, así comienza la producción de proteínas virales, fabricándose en la primera lectura las partes esenciales. A continuación el RNA viral se divide en cuatro fragmentos, de los cuales tres se unen para formar la nucleocápside que rodea al RNA y las enzimas, el otro fragmento se queda para atarse a la parte interna de la membrana de la célula huésped. En la segunda lectura, se producen enzimas y genes de regulación; se ensamblan los nuevos viriones completos migrando posteriormente hacia la membrana del linfocito T4.

Las proteínas que forman parte de la envoltura, la gp 120 y la gp 41, son hechas a parte de las proteínas de la nucleocápside, parecen pequeños clavos que son transportados a la superficie celular, la proteína gp120 sale de la membrana celular mientras que la gp41 es encajada en el tallo de la membrana. Se hace un brote al exterior, y el nuevo virión incorpora el material lipídico de la membrana celular saliendo al exterior de la célula huésped y listo para infectar a otra célula. (Figura 6) (6, 41, 73, 80, 93)

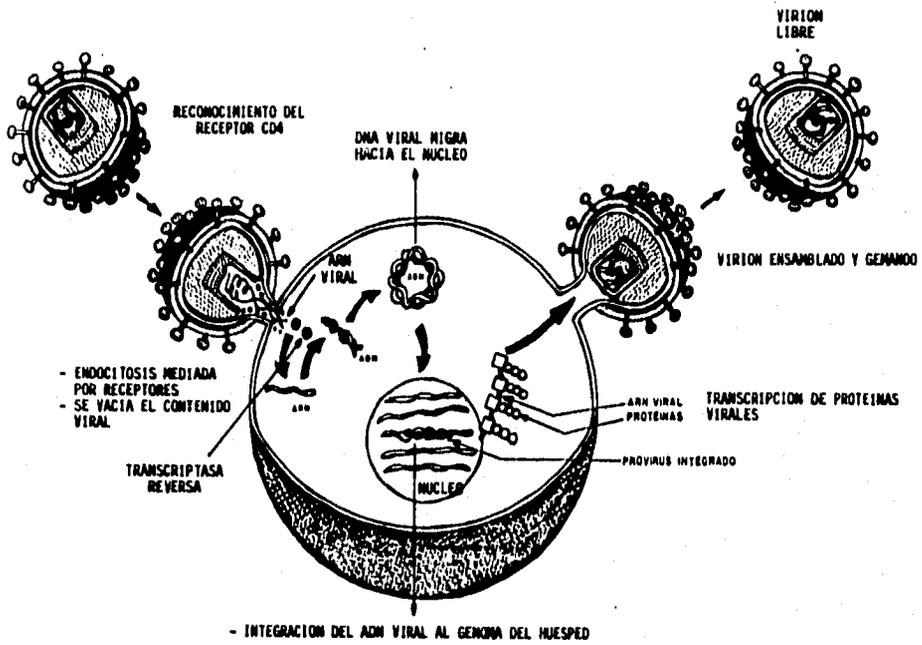


FIG. 6
REPLICACION VIRAL
 (tomado de Sria. de Salud, SIDA 1988)

CAPITULO IV

RESPUESTA INMUNOLOGICA

IV.1 GENERALIDADES

El Síndrome de Inmunodeficiencia Humana, es un padecimiento que involucra al sistema inmunológico afectando su capacidad protectora, dejando al organismo sin defensa alguna, favoreciendo el desarrollo de neoplasias (sarcoma de Kaposi y linfomas). Para poder entender los efectos fisiopatológicos de este sistema, revisaremos la respuesta inmune normal y las células que participan en ella. (11, 73)

Dentro del sistema inmunológico tenemos varias células que al interactuar entre ellas (estimuladas por un antígeno o inmunógeno) nos dan por resultado la destrucción del antígeno. (5) Las células que intervienen en este proceso son los linfocitos B, linfocitos T y los monocitos o macrófagos, donde cada una de ellas tienen diferentes funciones en el procesamiento del antígeno. La forma en que éstas células interactúan o se "comunican" entre sí, puede ser por contacto directo o a través de señales enviadas por medio de factores solubles secretadas por ellas mismas, estas moléculas solubles, son recibidas en las otras células por medio de receptores que se desarrollan en su superficie. Teniendo como resultado una respuesta biológica. (11, 60, 73)

Los factores solubles son llamadas linfocinas, interleucinas (IL), monocinas e interferón.

La respuesta inmune específica, inducida por una infección viral, estimula los mecanismos humorales y celulares induciendo a las células T y células B, células asesinas naturales y anticuerpos neutralizantes. (51)

Los linfocitos son células pequeñas de forma redondeada, móviles y no fagocíticas; se encuentran en la sangre, la linfa y tejidos conectivos. Derivan de la médula ósea, se distinguen dos subclases de células, los linfocitos T y los linfocitos B.

En los linfocitos T diferenciados o influidos por el timo, tenemos dos fenotipos de células, los linfocitos T cooperadores/inductores, actualmente llamados linfocitos CD4 y, los linfocitos T citotóxicos/supresores denominados como linfocitos CD8. El linfocito CD4, es el responsable de la secreción de interleucina 2 (IL-2) y son los responsables de la amplificación de la respuesta inmune; ayudan a las células T y B por medio de la liberación de linfocinas. En cambio los linfocitos CD8, son la parte efectora de la respuesta inmune, lisan las células infectadas por virus, y además los linfocitos CD8 supresores inhiben la actividad de los linfocitos T4, de los TB citotóxicos disminuyendo la producción de anticuerpos por las células B, para evitar la acción excesiva o prolongada. (51, 60, 73, 81)

El término CD, es la abreviatura de dos palabras que se pueden traducir como (grupo de diferenciación), son unas moléculas de las membranas celulares que se identifican con anticuerpos monoclonales. Estos anticuerpos monoclonales dirigidos contra estas moléculas tienen características específicas similares, se agrupan y se les da un número de CD, el cual se emplea en lo sucesivo para designar a la molécula específica. (94)

Estas moléculas de superficie sirven como marcadores de identificación celular, y la presencia de éstos marcadores puede ser demostrada utilizando anticuerpos conjugados a fluorocromos, cuantificando también el número de células que presentan estos marcadores. (94)

Los linfocitos han sido estudiados de este modo y se ha podido distinguir la presencia de varios marcadores: todos los linfocitos poseen el marcador CD3, que está asociado a su receptor para antígeno. Los receptores de la célula T, están asociados al complejo CD3 que está compuesto por lo menos por 4 proteínas transmembrana. CD3, hace el relevo de la señal a través de la membrana de la célula T cuando el receptor de esta célula es estimulado apropiadamente; no son antígenos específicos, pero son necesarios para la función de la célula T (45a) Los marcadores CD4 y CD8, definen a las dos subpoblaciones fenotípicas funcionales, los linfocitos T CD4 y los linfocitos T CD8. Los linfocitos T CD4, tienen el papel central en la

inmunidad contra agentes infecciosos y células malignas, además de que estimulan a otras células del sistema inmune. Son restringidos al MHC clase II y son del fenotipo ayudador. Los linfocitos T CD8, reconocen específicamente a otras células que están marcadas como antígenos, y al ser reconocidas por estos linfocitos, son destruidos por citotoxicidad. Son restringidos al MHC clase I y son del fenotipo citotóxico, ambos receptores activan la señal de transmembrana relevada por el complejo CD3. (51, 84)

El receptor CD4 tiene un porcentaje de similitud con la IgG, debido a esto, esta glicoproteína es considerada dentro de la familia de las inmunoglobulinas. Pero difieren en la forma en que reconocen al antígeno, la IgG lo reconoce como proteína nativa, y el receptor de la célula T reacciona solamente cuando el antígeno está asociado con las glicoproteínas del huésped, codificadas por el MHC. (51)

CD4, posee una región hidrofóbica transmembranal y una prolongación intracitoplasmática. La función de esta molécula está relacionada con la unión de baja afinidad con las moléculas de clase II, esto complementa la unión molécula clase II-antígeno-TCR (receptor celular para antígeno) y participa en la generación de una señal de traducción interna. (51)

La región C del receptor no dictamina la función efectora de la célula T, no distingue entre las dos clases del MHC, solo

reconoce el complejo del MHC con el antígeno, son otros componentes de la célula los que dictaminan la especificidad de la clase del MHC I y II y la función efectora de las células T (51)

Los linfocitos T CD4 responden a los antígenos, secretando interleucinas, que actúan al servir como ligandos de receptores específicos en la superficie de la célula blanco. (73, 84)

Los linfocitos B al sufrir la transformación blástica, se diferencian en células plasmáticas, secretoras de anticuerpos.

Los monocitos que se originan en la médula ósea, después de pasar dos o tres días en la sangre, migran a los tejidos, en donde se transforman en macrófagos, pueden actuar como células efectoras en la inmunidad humoral ó como fagocitos en la inmunidad celular. (73)

Los linfocitos T citotóxicos específicos para virus (CTL), constituyen una respuesta frecuente y lisan la célula infectada, son restringidos a moléculas de clase I del MHC. El reconocimiento específico al antígeno mediado por el receptor de células T, inicia la transducción de la señal a través de la membrana que resulta en la lisis de la célula infectada. (51)

Los linfocitos T citotóxicos liberan dos moléculas por medio de las cuales llevan a cabo su efecto citolítico.

a) Perforina.- molécula que pincha y hace agujeros en la membrana

de la célula blanco. La perforina está presente en los gránulos citoplasmáticos de los linfocitos T citotóxicos, comparte reactividad cruzada inmunológica con el C9 del complemento. El mecanismo de acción de ambas moléculas es similar. (51)

b) El segundo factor induce desintegración nuclear en la célula blanco, pero la acción de este factor no es positiva, porque no destruye las partículas virales ensambladas.

Células asesinas naturales (NK). Son linfocitos granulares grandes, median la lisis celular sin especificidad inmunológica. Juegan un papel en el control de ciertas infecciones virales. La estructura de reconocimiento de la célula blanco, es desconocida pero se ha visto que la presencia de MHC clase I inhibe la lisis por NK. Los interferones refuerzan la lisis por estas células. El mecanismo de citotoxicidad también es a través de perforina que se encuentra en los gránulos citoplasmáticos. (51)

La actividad de las células NK tiene un pico en 3 días después de la infección viral, y declina conforme la actividad de las células T citotóxicas aparece, desapareciendo en 7 días, por lo tanto las células NK son de respuesta rápida, no específica y autolimitante, que es reemplazada por la respuesta de CTL. (51)

Citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC). Esta citotoxicidad, es efectuada por las CTL o por NK, si es por las células NK, el anticuerpo que es IgG es específico para una estructura sobre la membrana de la célula blanco, el

anticuerpo recubre a la célula; y la célula NK, se adhiere por medio de receptores Fc, esta unión dispara la liberación de toxinas y la muerte de la célula blanco. (51)

IV.2 RESPUESTA INMUNE NORMAL

Cuando un antígeno penetra al organismo, es atrapado o fagocitado por el macrófago, éste lo procesa uniéndolo a una molécula glicoprotéica específica denominada como clase II. El macrófago presenta de esta manera, el complejo Ag-molécula clase II a el linfocito CD4. Secreta además la IL-1 que induce la activación y expresión de receptores para la IL-2 y la síntesis de IL-2 en los linfocitos. El linfocito CD4, reconoce de esta manera al antígeno, provocando la amplificación de la respuesta inmunológica por medio de la secreción de IL-2, sustancia que provoca la división celular y da lugar a la proliferación celular tanto de linfocitos CD-8 como de linfocitos CD-4. (4, 17, 48, 60, 73, 94)

Además de la secreción de IL-2, el linfocito CD-4 secreta el factor de diferenciación de células B y el factor de crecimiento de células B. Estas tres sustancias estimulan la proliferación y transformación blástica de linfocito B, con la consecuente producción de anticuerpos específicos. (73)

Una vez destruido el antígeno, el linfocito CDB supresor actúa regulando la duración de la respuesta inmune hasta detenerla "regresando" al sistema inmunológico a las condiciones iniciales necesarias para una nueva respuesta. (12, 37, 56, 73)

Como se puede observar, el linfocito T4 es el actor principal en la respuesta inmunológica celular y humoral, sin él, el primer mensaje que manda el macrófago no es recibido y por lo tanto las demás células que participan en la respuesta no son activadas, de tal manera que el antígeno no es destruido. (Figura 7)

IV.3 RESPUESTA INMUNE ESPECIFICA

La respuesta inmune inducida es dependiente de la naturaleza del inmunógeno, los virus, entidades capaces de reproducirse, inducen respuesta tanto humoral, como celular citotóxica, en cambio los virus muertos (vacunas) generan solamente una respuesta humoral. (4)

Las proteínas que se involucran en la generación de una respuesta inmune inducida son las siguientes: MHC clase I y II, receptores célula T (TCR) e Inmunoglobulina (Ig). (51)

Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC). Estas proteínas muestran al antígeno sobre la superficie celular para ser

reconocidas por el sistema inmune celular. El MHC está formado por 3 genes de los cuales la clase I y II son los más conocidos. Genes de clase I. Son los antígenos del transplante, controla la restricción del MHC en la especificidad de la respuesta inmune celular a tejidos transplantados y células tumorales infectadas por virus. (51)

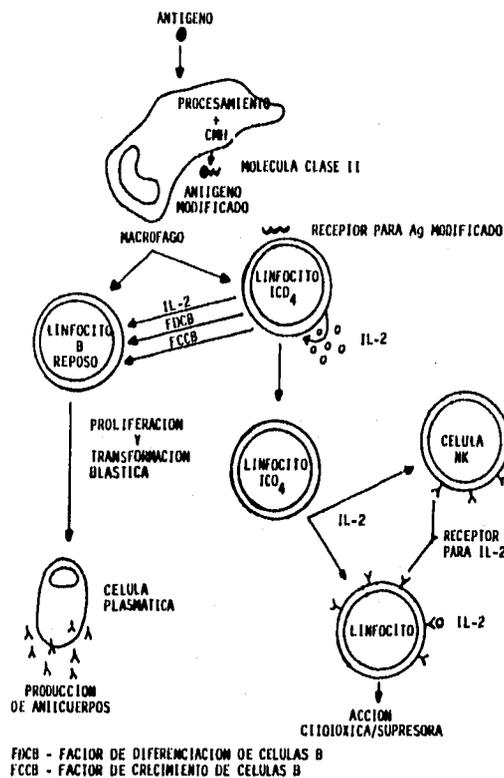


FIG. 7
RESPUESTA INMUNE NORMAL
 (Tomado de la Revista de Investigación Clínica
 México, Fisiopatogenia del SIDA 1987)

Las moléculas de clase I están sobre la membrana celular de casi todas las células multinucleadas, por lo tanto son capaces de actuar como células que presentan antígeno a los linfocitos T CD8 citotóxicos. El antígeno resulta de la síntesis dentro de la célula y gracias a esto, los linfocitos T citotóxicos reconocen a los antígenos, porque son presentados como péptidos cortos por el MHC y son reconocidos por el receptor del linfocito T CD8 citotóxico. Los péptidos se pueden originar de cualquier proteína de origen viral hecha dentro de la célula, y de esta manera, las células infectadas pueden ser reconocidas y lisadas por las células efectoras inmunes antes de que produzcan la progenie infecciosa. (51)

Genes de clase II. Estos genes regulan la respuesta humoral hacia el antígeno, estas moléculas también están unidas a la membrana, y son abundantes sobre macrófagos, linfocitos T y linfocitos B y funcionan para presentar el antígeno a la célula T CD4. (51)

Las moléculas de clase II presentan el antígeno en forma peptídica, y es aplicado como una proteína soluble a la célula; es internalizado, procesado y presentado sobre la superficie celular por la molécula de clase II. Posteriormente, es reconocido por el receptor de la célula T ayudadora, que porta el marcador CD4. Este reconoce una región monomórfica de la molécula de clase II confiriendo así la restricción de clase II.

Proteínas del receptor de células T (TCR). Se presentan en las

membranas de las células T, son responsables del reconocimiento del antígeno en el contexto del MHC. Es una glicoproteína unida a una superficie heterodimérica, está formada por una cola citoplasmática corta, una región transmembrana y 2 campos extracelulares, uno variable y uno constante. (51)

Moléculas de Inmunoglobulina (Ig). Son los marcadores de la inmunidad humoral específica. La respuesta humoral a la infección viral, controla la infección primaria y previene el establecimiento de la infección diseminada sobre la exposición secundaria al agente. (51)

Hay 5 clases de Ig y difieren entre sí en la función, tiempo de aparición, distribución y la región constante de sus cadenas pesadas (H).

IgM.- Forma masas pentaméricas, son mediadores de la agregación de virus, activa macrófagos y complemento.

IgG.- Anticuerpo sérico principal, activa macrófagos y C, atravieza barrera placentaria.

IgE.- Inmunidad parasitaria, es el inicio de reacciones alérgicas a través de la liberación de histamina.

IgD.- Su función no ha sido establecida.

IgA.- Defensa inicial contra la infección, se transmite en saliva, lágrimas, secreciones intestinales. Forma monómeros, dímeros y trímeros.

La primera exposición a un virus, induce una rápida

respuesta IgM y una retardada respuesta IgG. En contraste a una segunda exposición resulta la misma respuesta IgM pero una respuesta mucho más rápida y masiva IgG. (51)

IV. 4 RESPUESTA INMUNE CONTRA INFECCION VIRAL

La protección por anticuerpos séricos pueden neutralizar a los virus de varias maneras: inhibir estereoquímicamente la combinación con el receptor celular; previene la penetración y la subsiguiente replicación. Lisar una partícula viral ya sea directamente activando la vía clásica del Complemento (C); producir agregación, facilitando la fagocitosis y muerte intracelular. (4, 51)

Como los virus tienen períodos diferentes de incubación, el huésped puede eliminarlos según sea el período: si son períodos largos, el virus recorre un largo camino por torrente sanguíneo hasta alcanzar el tejido que infecta, el virus se neutraliza con anticuerpos ya que da tiempo a la formación de estos. (4, 51)

En cambio, si es un período corto de incubación, el órgano donde se establece es la misma puerta de entrada. Se neutraliza con interferón, no hay tiempo para producir anticuerpos. (4, 51)

La inmunidad celular se activa cuando estos anticuerpos no pueden detener una infección viral y ésta, además es de virus que

modifica los antígenos de la membrana celular y se desprenden de la superficie como partículas infectantes (oncornavirus o virus de RNA oncogénicos). (4, 51)

Las células T sensibilizadas deben reconocer antígenos de histocompatibilidad modificados por el virus, un complejo de Ag de histocompatibilidad y Ag viral y ambos antígenos, virales y propios de histocompatibilidad. (4, 51)

Los linfocitos T sensibilizados son directamente citotóxicos contra las células infectadas. Los antígenos nuevos que aparecen en la superficie de la célula son reconocidos por receptores específicos de los linfocitos agresores. (51)

Este ataque directo a la célula infectada limitará la infección, siempre y cuando se haya hecho antes de que se completara un ciclo de replicación. Si esto no sucede el virus se disemina, a través de la liberación de partículas virales infectantes de la superficie celular. Esta liberación se puede controlar por anticuerpos humorales. También se puede diseminar por medio de el paso del virus de una célula a otra por puentes intracelulares, que solo se pueden controlar o influir por inmunidad celular. Los macrófagos son atraídos al sitio por factores quimiotácticos que fueron liberados en la interacción del antígeno viral con la célula T, y así interfieren con la formación de puentes entre las células. Se produce interferón por la misma célula T o por el macrófago estimulado por la

linfocina. Esto hace que la célula contigua a la infectada, sea incapaz de albergar un proceso de replicación de cualquier virus adquirido por transferencia intracelular. (4, 51)

Si las células infectadas están bloqueadas por una cubierta de anticuerpos, los linfocitos T no podrían tener acceso a los antígenos de superficie, pero los anticuerpos pueden generar una respuesta de hipersensibilidad de tipo II que se traducen en la muerte de la célula. Se pueden fagocitar las células a las que se adhieren IgG o C3b y pueden ser eliminadas por la acción de complemento, por células mieloides (macrófagos o polimorfos) y por células linfoides (linfocito NK). (4, 51)

IV.5 PERSISTENCIA VIRAL

Quando se presenta una infección viral a largo tiempo, representa un fenómeno significativo. El hecho de que los síntomas y la enfermedad terminen, no significa que el virus se haya eliminado, éste puede reaparecer en forma aguda o en un proceso más lento de la enfermedad. (4)

Las infecciones virales persistentes se han dividido en dos categorías:

- a) Infecciones persistentes en las cuales el virus está presente y ha sido recuperado mediante métodos biológicos

convencionales se han denominado como infecciones crónicas productivas.

- b) Infecciones latentes, en las cuales el genoma viral está presente, pero el virus infeccioso generalmente no se produce, excepto durante los periodos intermitentes de reactivación.

Para comprender la patología de una infección persistente, es necesario saber qué tipo de célula es infectada, qué virus se han identificado, y si este virus está regulado por cambios fisiológicos para saber si se está produciendo virus y quién lo está produciendo. (4)

IV. 6 MECANISMOS DE PERSISTENCIA VIRAL

Para que un virus persista dentro de un huésped, éstos han desarrollado varias estrategias las cuales tienen que estar sujetas a ciertas condiciones: no ser citolítico abiertamente y regular su potencial lítico, deben evitar ser detectados o eliminados por el sistema inmunológico del huésped. (4)

IV.7 REGULACION DEL POTENCIAL LITICO

La supervivencia de un número determinado de células infectadas es requisito básico para que el virus persista, por lo tanto el virus debe habitar en la célula huésped sin ser destruido y no producir un gran daño. Los virus no líticos, no tienen problema, ellos pueden duplicarse en la célula sin afectar su crecimiento ni causar la muerte, haciendo que persista y sobreviva una infección crónica. En cambio los virus líticos y que además afectan el metabolismo del huésped, presentan cambios en su fisiología. Para establecer una infección persistente debe controlarse la expresión genética o sea, una expresión restringida de las proteínas virales y sólo se transcribe hacia una región del genoma. También hay una generación de variantes virales, son virus menos citolíticos o interfieren con el crecimiento del virus. (4)

Se producen entonces virus mutantes que son capaces de modificar el potencial lítico, varían según la temperatura de los mutantes interfiriendo en las partículas anormales.

Los virus líticos persisten in vitro, bajo la condición de infectar sólo una parte de las células, estas células liberan el virus y son muertas, pero los virus liberados infectan solamente a un número pequeño de células, dando así una infección viral restringida, mientras que la otra parte de las células se

mantienen sin infectarse. Esta restricción, puede estar sujeta a el número de células en cierto tiempo o a la presencia de inhibidores solubles (interferones). (4, 45)

El virus puede ser lítico para cierto tipo de células, pero para otras no, esto es importante, ya que en una infección viral in vivo, el organismo tiene diferentes tipos de células y de esta manera el virus aumenta su persistencia. En algunas células la infección les provoca la lisis y el resultado son células muertas, mientras que en otras el virus se reproduce intermitentemente haciendo que no se produzca la lisis de estas células y sirva como reservorio. (4)

IV.8 SUPERVISION INMUNOLOGICA

Cuando se presenta una infección viral en el organismo, la eliminación de esta infección dependerá de el balance entre los efectos del sistema inmunológico y el crecimiento y diseminación de los virus.

Los anticuerpos y las células T, son las dos entidades del organismo que se vuelven activos como respuesta a un estímulo en la infección viral.

Los anticuerpos pueden reconocer tanto un virus libre como células infectadas por éstos, ellos controlan las infecciones

virales por neutralización de virus libres o matando las células infectadas, a través de complemento que está mediado por citotoxicidad o también puede ser por anticuerpos dependientes de células citotóxicas (ADCC). (4, 51)

Las proteínas virales están en la superficie glicoprotéica de la cápside y a pesar de que los anticuerpos están hechos contra estas proteínas, estos no participan en la neutralización viral. Los anticuerpos dirigidos contra glicoproteínas virales expresados en la superficie celular, para poder actuar, pueden depender de varios caminos:

1. Puede ser anticuerpo dependiente de células citotóxicas (ADCC).
2. Lisis de células infectadas mediada por complemento.

En base a esto, los virus pueden evadir al sistema inmunológico efectuando cambios en la estructura o expresión de las glicoproteínas superficiales, evitando así ser eliminados del organismo. (4, 51)

En contraste a los anticuerpos, las células T, solamente reconocen al antígeno viral si está asociado a glicoproteínas del complejo mayor de histocompatibilidad. Las células T son efectivas en eliminar y controlar el crecimiento del virus por citolisis o linfoquina. El antígeno receptor específico de las células T, reconoce péptidos derivados o procesados virales, asociados con MHC clase I o clase II. Los péptidos pueden ser

derivados de cualquier proteína viral, ya sean estructurales o no estructurales. (4, 51)

Contrario a los anticuerpos, las células T dependen de un largo número de moléculas para reconocer el antígeno viral. Alteraciones en la estructura o expresión de estas proteínas pueden interferir con las funciones efectoras de las células T y permitir un posible mecanismo de escape inmunológico, así pues, tenemos que la variación antigénica es la forma más efectiva del escape del sistema inmunológico. (4)

Todas las proteínas virales pueden ser blancos potenciales para ser reconocidas por las células T, pero esto queda restringido por el procesamiento de la proteína y la habilidad de los aminoácidos resultantes a unirse a MHC, por lo tanto el reconocimiento de las células infectadas por las células T, depende de varias moléculas y las alteraciones en su estructura o expresión podrían interferir con las funciones en las respuestas de las células T. (4)

En los lentivirus, esta variación antigénica no es muy importante debido a que el virus original sigue existiendo junto con las variantes antigénicas, los anticuerpos neutralizantes son incapaces de eliminarlo y ambas entidades siguen persistiendo en el huésped infectado. (4)

Otra forma potencial de escape viral de los anticuerpos neutralizantes, es a través de un exceso de anticuerpos que no

son neutralizantes, estos se unen al virus bloqueando la acción de los anticuerpos neutralizantes, este bloqueo se hace por obstáculo estereoquímico o por inducción de cambios conformacionales en las proteínas virales que forman el sitio de reconocimiento antigénico. Este complejo virus-anticuerpo no neutralizante es encontrado en infecciones crónicas y el virus encontrado en esta forma, no es accesible a los anticuerpos neutralizantes. (4, 51)

Las células infectadas con virus, pueden escapar a los ADCC y a los anticuerpos mediados por complemento, por medio de una expresión restringida de glicoproteínas virales en la superficie de la célula huésped, evitando de esta manera el reconocimiento inmunológico. (4)

Las células infectadas, también se pueden hacer resistentes a la lisis por células T, como éstas dependen de la unión del péptido de origen viral con la molécula de MHC, se piensa que existen varios caminos:

1. Cuando el anticuerpo se une a la superficie de la célula, remueve y altera la expresión viral dentro de ella, dando como resultado una inhibición de productos virales y por consecuencia la célula infectada no es reconocida.
2. Algunas proteínas virales se pueden unir a las MHC y formar un complejo que previene que los antígenos se procesen correctamente por inhibición de sus terminales glicosiladas,

resultando una expresión reducida de antígeno de MHC en la superficie celular. (4, 51)

IV.9 ESTADIOS DE LA INFECCION

Cuando el VIH ha penetrado a las células blanco, pasando a la fase de provirus, el individuo infectado va a presentar varias etapas, las cuales se enmarcan por la presencia o ausencia de antígeno o anticuerpo en el suero del paciente, con o sin sintomatología. (73, 95)

PERIODO DE VENTANA

Es cuando el individuo ha adquirido la infección clínicamente el sujeto está sano, no hay presencia de anticuerpos contra el VIH, sin embargo se encuentran antígenos en el suero. Por medio de seguimiento inmunológico se ha visto que se alcanza un pico máximo de antígeno en el suero, con una posterior declinación del título de éste. En esta fase la cuenta de linfocitos T4 y T8 están todavía normales, pero al final de esta etapa ya se empieza a notar la depleción de los linfocitos. La duración de este periodo puede ser de dos a diez años. (30, 40, 46, 62, 73, 92, 93, 95, 96)

ETAPA DE SEROCONVERSION

Se comienzan a detectar niveles de anticuerpos en el suero del paciente, los anticuerpos son específicos contra las proteínas de la envoltura del virus, debido a que son las primeras proteínas que entran en contacto y que se forman cuando se inicia la traducción del RNA viral, estos anticuerpos se mantienen durante todas las etapas siguientes. Posteriormente aparecen anticuerpos contra la cápside y la transcriptasa reversa; se mantiene su título durante toda esta etapa, y puede después negativizarse conforme se va desarrollando la enfermedad. (30, 46, 62, 73, 87, 95, 96)

ETAPA DE INFECCION ASINTOMATICA

Esta fase se entrelaza debido a que el sujeto no presenta síntomas, sin embargo, los cambios inmunológicos son una disminución progresiva de los linfocitos T4, los linfocitos T8 comienzan a aumentar con la presencia de hipergamaglobulinemia.

Conforme disminuyen los linfocitos T CD4, aparecen infecciones en forma secuencial, las primeras son en piel y mucosas, el número de células T CD4 está entre 400 y 200/mm³, cuando la cuenta está por debajo de 200/mm³ aparece el SIDA. (30, 46, 62, 73, 87, 95, 96)

ETAPA FINAL

Cuando la enfermedad ya se hace presente con sintomatología, volvemos a detectar niveles de antígeno en el suero y la pérdida de la capacidad inmunológica del organismo, los linfocitos T4, están totalmente disminuidos, mientras que los T8 mantienen títulos normales; y no hay anticuerpos contra la cápside ni la transcriptasa reversa. Se llega finalmente a la muerte del sujeto por la presencia de infecciones oportunistas y neoplasias. (Figura 8) (11, 62, 73, 79, 95)

Se ha visto que la presencia de anticuerpos en algunos pacientes contra la p24 o nucleocápside del virus, está relacionada con la depleción de los linfocitos T CD4; cuando están presentes estos anticuerpos, es más rápido el descenso de estos linfocitos y por lo tanto se presenta más pronto el desarrollo de la enfermedad.

Vemos entonces que es muy importante el seguimiento de la cuenta de los linfocitos T CD4, ya que tienen un valor altamente predictivo en cuanto al desarrollo de las primeras infecciones y posteriormente de la enfermedad en los pacientes para poder seguir un tratamiento más adecuado. (79, 95)

ETAPA DE SEROCONVERSION

Se comienzan a detectar niveles de anticuerpos en el suero del paciente, los anticuerpos son específicos contra las proteínas de la envoltura del virus, debido a que son las primeras proteínas que entran en contacto y que se forman cuando se inicia la traducción del RNA viral, estos anticuerpos se mantienen durante todas las etapas siguientes. Posteriormente aparecen anticuerpos contra la cápside y la transcriptasa reversa; se mantiene su título durante toda esta etapa, y puede después negativizarse conforme se va desarrollando la enfermedad. (30, 46, 62, 73, 87, 95, 96)

ETAPA DE INFECCION ASINTOMATICA

Esta fase se entrelaza debido a que el sujeto no presenta síntomas, sin embargo, los cambios inmunológicos son una disminución progresiva de los linfocitos T4, los linfocitos T8 comienzan a aumentar con la presencia de hipergamaglobulinemia.

Conforme disminuyen los linfocitos T CD4, aparecen infecciones en forma secuencial, las primeras son en piel y mucosas, el número de células T CD4 está entre 400 y 200/mm³, cuando la cuenta está por debajo de 200/mm³ aparece el SIDA. (30, 46, 62, 73, 87, 95, 96)

ETAPA FINAL

Cuando la enfermedad ya se hace presente con sintomatología, volvemos a detectar niveles de antígeno en el suero y la pérdida de la capacidad inmunológica del organismo, los linfocitos T4, están totalmente disminuidos, mientras que los T8 mantienen títulos normales; y no hay anticuerpos contra la cápside ni la transcriptasa reversa. Se llega finalmente a la muerte del sujeto por la presencia de infecciones oportunistas y neoplasias. (Figura B) (11, 62, 73, 79, 95)

Se ha visto que la presencia de anticuerpos en algunos pacientes contra la p24 o nucleocápside del virus, está relacionada con la depleción de los linfocitos T CD4; cuando están presentes estos anticuerpos, es más rápido el descenso de estos linfocitos y por lo tanto se presenta más pronto el desarrollo de la enfermedad.

Vemos entonces que es muy importante el seguimiento de la cuenta de los linfocitos T CD4, ya que tienen un valor altamente predictivo en cuanto al desarrollo de las primeras infecciones y posteriormente de la enfermedad en los pacientes para poder seguir un tratamiento más adecuado. (79, 95)

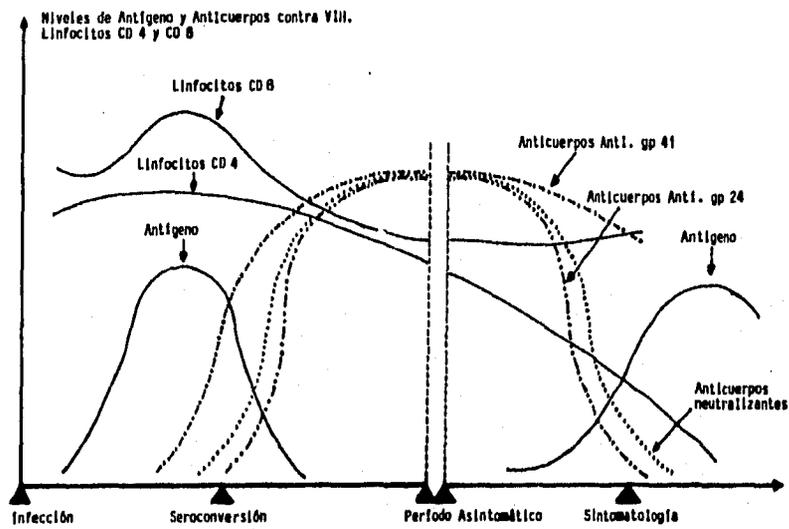


FIG. 8
EVOLUCION DE INDICADORES INMUNOLOGICOS
 (Tomado de Conasida
 Consideraciones sobre la inmunología del SIDA 1988)

IV. 10 ALTERACION DE LA RESPUESTA INMUNE

El sistema inmunológico de los pacientes con SIDA, presenta alteraciones en la inmunidad humoral así como en la celular y una de las primeras manifestaciones es una linfopenia importante. Como resultado de esta disfunción de la inmunidad, los pacientes con SIDA desarrollan infecciones oportunistas predominando neumonía provocada por *Pneumocystis carinii* y neoplasias como el Sarcoma de kaposi. Se observa además, una incapacidad para desarrollar respuesta de hipersensibilidad en pruebas cutáneas. (71, 73, 78, 95)

Como ya se mencionó anteriormente, el VIH presenta un marcado tropismo por el receptor CD4. (6, 17, 73, 75, 77, 94) Cuando el virus se ha instalado dentro del organismo, la primera célula con la que tiene contacto es el macrófago, el cual también presenta el receptor CD4, aunque en menor cantidad. Esta célula parece que resiste un poco más los efectos citopáticos provocando que sirva como reservorio y transporte para el VIH. Dicha resistencia se debe a que al virus se replica en poca proporción, el tropismo que presenta hacia el receptor CD4, y el secuestro en vacuolas intracitoplasmáticas ayudan a que sirva como reservorio y se presenta una infección latente. Sirviendo como un mecanismo para esparcir la infección al Sistema Nervioso Central, las células que infecta en el cerebro, son de origen monocítico. Las células gliales pueden ser infectadas en

cultivo por el VIH, pero estas células no presentan el receptor CD4. (27, 94)

La infección causada por este virus puede ser, tanto latente como productiva, dependiendo no solo del tipo de célula que infecte sino también del estado de activación de la célula. Se piensa que los monocitos/macrófagos y las células T activadas están produciendo VIH, en cambio las células T infectadas pero en estado pasivo, no producen entidades infecciosas, no expresan genes virales. (4)

Con esto, el virus tiene la oportunidad de aumentar en número y eventualmente infectar a otras células del sistema inmunológico. (6, 11, 24, 78)

Por medio del macrófago, el VIH recorre al organismo topándose con otros macrófagos, monocitos, linfocitos y células del cerebro, infectándolas a todas y alterando sus funciones. (6, 17, 73, 75, 94)

EFFECTOS SOBRE LA CELULA BLANCO

El linfocito T4 al ser infectado por el virus, tiende a fusionarse con otros linfocitos T4 y forma sincicios, se piensa que la agrupación es debida a que en la superficie del linfocito están grandes cantidades de gp120 del VIH que se une al receptor

CD4 de otros linfocitos T4 no infectados, formando un complejo gp 120-CD4, dando grandes células multinucleadas no funcionales y posteriormente la muerte celular provocando la pérdida de células T4. (2, 10, 17, 35, 43, 56, 73, 77, 94)

Se ha encontrado que la acumulación de DNA viral no integrado en el citoplasma de las células infectadas, provoca también efectos citopáticos en ellas (6, 73), además de las perforaciones en la membrana de la célula huésped, que deja el virus al ser liberado destruyendo a la célula.

Otra causa de muerte celular de los linfocitos se debe a que en la superficie celular se encuentra la gp120 viral y ésta provoca que los linfocitos T8 citotóxicos, actúan en contra de esta glicoproteína y eliminan también a las células T4. Existe presencia de autoanticuerpos, el sistema inmunológico ataca su propio tejido; la gp120 se puede unir a las moléculas CD4 de las moléculas no infectadas, y cuando este complejo es reconocido por el sistema inmune la célula es destruida.

Montagnier exploró la posibilidad de que la unión del virus a la célula blanco, dispara la liberación de enzimas llamadas proteasas, que digieren proteínas, esta liberación en cantidades anormales también acorta la vida de las células sanguíneas. Aunado a esto, la médula ósea, muestra incapacidad para generar macrófagos, granulocitos y eritrocitos, además de que estos pacientes pierden la capacidad para crear nuevas colonias de

células T. (11, 32, 56, 73, 78, 94)

Estas distintas causas de citopatogenicidad pueden ser el motivo de la disminución del número de linfocitos circulantes en los pacientes con SIDA, acrecentando más la incapacidad de amplificar la respuesta inmune. (2, 24, 56, 57, 68)

Por otro lado los estudios *in vitro*, muestran una serie de alteraciones funcionales de los linfocitos T. Al estimularse con mitógenos y antígenos específicos se observa que la respuesta proliferativa está defectuosa; así como la respuesta linfocitaria mixta. La producción de IL-2 o interferón gama también está disminuida. (61) En un estudio con células infectadas con VIH, se vió que la expresión para IL-2 fue disminuida, afirmando que esto es uno de los defectos inmunológicos causados por la infección con VIH. Esta disminución es debida a sustancias supresoras encontradas en el suero y plasma de los pacientes con SIDA. Suprimen la IL-2 y los receptores para la IL-2, por consecuencia la respuesta proliferativa se altera. (56)

Sin embargo, los pacientes que presentan linfadenopatía generalizada o complejo relacionado al SIDA, sin llegar al estado de SIDA, muestran una elevación en el número de linfocitos T8 citotóxicos, probablemente sea en respuesta citotóxica contra el VIH; efecto que se comprueba al poner en un cultivo de VIH células T8 de estos pacientes y se suprime la propagación del virus. Otro motivo de la elevación de estas células, puede ser

para suprimir la activación policlonal de las células B.

Por lo que se refiere a las células NK, su número no está alterado en los pacientes con SIDA, sólo su función está disminuida, debido a que no reciben una señal adecuada; esta función es restaurada *in vitro* con la adición de IL-2 a estas células. (73, 78)

MACROFAGOS Y MONOCITOS

Una de las alteraciones de estas células *in vitro*, son:

- a) la disminución de la actividad quimiotáctica.
- b) la dificultad que presenta el macrófago para la expresión de moléculas de clase II en su superficie.
- c) la destrucción extra celular se encuentra disminuida, pero se incrementa al añadir interferón gama a los cultivos.

En cambio la producción de IL-1 parece estar intacta y ser normal, sin embargo se ha sugerido también que pueden presentar un estado de preactivación demostrado por el aumento de IL-1; esta preactivación impide al monocito a responder a la presentación de un nuevo antígeno. (56, 73, 78)

LINFOCITOS B

Las células de personas con SIDA, presentan una importante ACTIVACION POLICLONAL. Clínicamente los niveles de inmunoglobulinas están muy elevados junto con la presencia de complejos inmunes y de autoanticuerpos. Se ha observado *in vitro* que estos enfermos presentan un número elevado de células B que secretan espontáneamente inmunoglobulinas. Estas células, al ponerse en contacto con mitógenos dependientes de células T y no dependientes de éstas mismas, para evaluar su efecto proliferativo, se observó que no reaccionan a ninguno de los mitógenos implicando que las células B ya no pueden reaccionar frente a ningún nuevo antígeno y por lo tanto no dan respuestas de tipo su capacidad humoral está afectada totalmente.

Se piensa que la activación policlonal de la célula B, es debida en mayor grado a la presencia del virus de Epstein Barr (VEB), presente en los enfermos de SIDA y muy poco a la presencia del VIH. Como la inmunidad está afectada, el VEB se puede desarrollar ampliamente y provocar la activación policlonal de los linfocitos B. (56, 73, 78)

Todas estas alteraciones de cada una de las células que participan en la respuesta inmunológica, provocan la inmunodeficiencia en el paciente, dejándolo completamente propenso a cualquier oportunista. Todos estos cambios

inmunológicos, son la pauta para el completo desarrollo de la enfermedad y la posterior muerte del paciente. (73, 78)

Hay dos hechos importantes en la infección por VIH, para que pueda persistir en un huésped: la evasión de la vigilancia inmunológica y la regulación de el potencial lítico. (4)

Se ha visto que cuando el virus infecta a las células blanco, la infección puede ser productiva o no, si es productiva, el resultado de esta infección son células muertas y se corrobora con la depleción de célula T4; pero también se sabe que no todas las células T4, mueren con la infección dependiendo del estado de activación de esta célula puede ser su supervivencia. Si la célula T4 está en estado de reposo, la infección no es productiva y por lo tanto no hay muerte celular, no hay expresión de genes virales; en cambio si la célula está en estado activado, la infección se hace productiva y sobreviene la muerte celular, tenemos así que una misma célula presenta ambos tipos de infección. (4, 6, 51)

Con el macrófago, no hay muerte celular, esta célula es el mayor reservorio de VIH in vivo, debido a que produce bajos niveles de VIH pero en forma continua. De esta manera, se ve como el VIH a través de la regulación de su potencial lítico puede tener como resultado el infectar a una célula la muerte de ésta o mantenerla viva para poder él a su vez persistir en el huésped. (4, 6, 51, 93)

La forma en que el VIH evade la vigilancia inmunológica es de varias maneras:

- a) A través de la expresión de moléculas virales que son las que provocan el reconocimiento, están en su mínima expresión, en las células infectadas.
- b) Como el virus puede difundirse a través de la formación de sincicios, por contacto de célula a célula, el sistema inmunológico no puede detectarlo por ser inaccesible a los anticuerpos neutralizantes, porque nunca salen de la célula.
- c) El VIH madura, brota en vacuolas hacia el exterior de la célula, pero también puede brotar en esas mismas vacuolas dentro de la célula en el citoplasma, como no sale a la superficie no puede ser reconocido.
- d) Otra manera, sería la variación genética del virus, que puede ser de un 10 a 30% a nivel de nucleótidos y evitando el reconocimiento por anticuerpos neutralizantes. (4, 6, 51, 93)

C A P I T U L O V

DISCUSION

El SIDA, es un padecimiento infecto contagioso, que involucra al sistema inmunológico, afectando su capacidad protectora y por consecuencia se desarrollan neoplasias e infecciones provocadas por microorganismos oportunistas presentes en el organismo infectado.

El agente causante del Síndrome de Inmunodeficiencia Humana, es un Retrovirus, cuya composición genética es muy compleja, comparándola con otros virus que pertenecen a la misma familia.

Se le conoce como Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH); existiendo dos tipos, el VIH-1 y el VIH-2. Afortunadamente en nuestro país solo se han presentado casos de SIDA causados por el VIH-1. Ambos virus pertenecen a la subfamilia lentiviridae y se caracterizan por tener largos periodos de latencia.

Su estructura y forma son ahora conocidos. Dentro de la estructura, existen partes de gran interés científico, para el desarrollo de medidas terapéuticas, como lo es la membrana externa del virus formada por las glicoproteínas 120 y 41, siendo la gp120 la más importante, ya que es ella, la que inicia la infección a las células que presentan en su superficie el receptor CD4. También tenemos a la enzima transcriptasa reversa, siendo muy importante para el VIH, ya que sin ella, el genoma del virus compuesto exclusivamente por RNA, no puede infectar a

ninguna célula.

El VIH al penetrar al organismo, expresa tropismo por las células que presentan en su superficie el receptor CD4, fijándose a ellas a través de la glicoproteína gp120 del virus. Posteriormente, vacía en el interior de la célula blanco su genoma viral, y éste, se integra en el material genético de la célula huésped.

Dentro de la respuesta celular inmune, el linfocito CD4 cooperador/inductor, es el responsable de la amplificación de la respuesta, reconociendo la presentación del antígeno, procesado por el macrófago. Provoca también, la diferenciación de las células B y la activación de los linfocitos T8.

Toda esta comunicación intercelular, se lleva a cabo a través de sustancias producidas por estas células, llamadas linfocinas o interleucinas. El T4, normalmente, produce receptores para la IL-2 y a la propia IL-2, sustancia que sirve como mitógeno y provoca la división celular, para así, poder amplificar la respuesta inmune celular. Tenemos así, que una de las alteraciones del linfocito T4, es precisamente, el no producir la IL-2, bloqueando de esta manera la amplificación de la respuesta. Se probó en pacientes la adición de IL-2 exógena para restaurar la respuesta celular; pero el papel de la IL-2 como agente terapéutico es decepcionante, la respuesta esperada no se presentó y la condición del enfermo no mostró mejoría

significativa, debido al grado de preactivación o daño in vivo que tienen las células T.

El VIH, provoca además efectos citopáticos en estas células como son la formación de SINCICIOS provocando muerte celular; también la muerte de los linfocitos T4 es provocada por la salida de los viriones ya formados, que se desprenden junto con parte de la membrana de la célula huésped, dejando orificios en la superficie celular. Además el linfocito T4 se ve atacado por la presencia de autoanticuerpos y anticuerpos que están dirigidos contra la gp120, que queda unida a la membrana del linfocito cuando se inició la infección. Y esto nos da una reacción cruzada.

Todas estas causas van incrementando la pérdida de los linfocitos T4 en número y en función, y por consecuencia la pérdida de la amplificación de la respuesta inmune, tanto celular como la humoral.

El daño que el VIH provoca tanto en el macrófago como en el linfocito B, no causa pérdida de estas células, lo único que provoca es la constante activación de ellas y con esto no pueden responder a un nuevo antígeno, solo están produciendo respectivamente IL-1 e inmunoglobulina en exceso, además de que el macrófago ya no presenta el antígeno, y así el organismo queda expuesto a cualquier oportunista, debido a que no son capaces de reconocer nuevos antígenos.

Esta inmunoglobulina producida en exceso por el linfocito B, es debida a que el VIH produce trastornos en estas células y provoca la formación de anticuerpos inespecíficos.

Los linfocitos T8, no están alterados en su función, el aumento de éstos T8 citotóxicos, se debe a una respuesta en contra del VIH.

De la misma manera, las células NK no están alteradas ni en función ni en número, simplemente no responden debido a una señal defectuosa, la función es restaurada *in vitro* con la adición de IL-2 a estas células. Así vemos que la mayoría de las alteraciones inmunológicas, son debidas a la deficiencia en IL-2 que no es producida por el linfocito T4.

Vemos entonces, que el enfermo de SIDA muere por la presencia de oportunistas y neoplasias debido a que el VIH ataca directamente a las células responsables de salvaguardar la integridad del organismo contra cualquier antígeno que llegase a penetrar en él. Los anticuerpos que se forman contra el VIH, no son protectores, debido a que la envoltura del virus que es la primera parte de la estructura en ser reconocida por el sistema inmunológico, es modificada por el virus (presenta mutaciones) y esto provoca cambios en los anticuerpos neutralizantes. Sólo sirven como parámetros para evaluar el estado del enfermo.

La creación de una vacuna en contra del VIH no ha sido posible, debido a la gran diversidad en la composición de la

envoltura del virus, ya que este modifica la estructura de las proteínas de la envoltura y con esto evita ser reconocido por los anticuerpos ya formados. Además de éste, existen otros inconvenientes por los cuales es difícil obtener una vacuna y también seguir un tratamiento de terapia antiviral. Uno es, que el VIH se integra al genoma de las células huésped, en donde permanece latente por largo tiempo incluso hasta años; si a esto se le agrega la gran variedad de células que infecta, todavía dificulta más las medidas terapéuticas.

El camino a seguir, es básicamente a través de antivirales que actúen en las primeras etapas del ciclo de vida del VIH, como es en la fase de adhesión del virus a la célula huésped, por el bloqueo del receptor CD4 ó cubriendo a la proteína gp120 del virus. Sin embargo la producción de un anticuerpo que se fije a esta glicoproteína para bloquear el primer paso es difícil, debido a que no todos los anticuerpos dirigidos contra la gp120, bloquean la adherencia con el CD4. Aunque existen anticuerpos neutralizantes, en algunos pacientes no impiden el desarrollo de la enfermedad, se tienen varias hipótesis con las que se puede explicar lo anterior:

- 1.- El alto índice de mutación del VIH, explicado anteriormente.
- 2.- Las cadenas de azúcares que forman la glicoproteína de la envoltura, son similares a las de las células humanas y por esta razón el sistema inmunológico no las reconoce como extrañas.

3.- El sitio donde se fija el CD4, está oculto y es inaccesible para el sistema inmunológico.

Existen algunas drogas como el AZT y la Dideoxicitidina, que al combinarse como tratamiento, ofrecen una promesa para combatir el VIH; pero éstas drogas también producen efectos colaterales y son muy tóxicas.

Otro camino sería atacar directamente a los genes reguladores de la transcripción, como son el gen tat y rev, debido a que básicamente son los que dirigen el proceso de reproducción del virus, bloqueando a cualquiera de ellos, la transcripción se altera, ya que uno depende del otro.

Las vías de entrada de este virus al organismo son:

- transfusiones sanguíneas.
- el uso de jeringas contaminadas con este virus.
- contactos continuos con secreciones vaginales o esperma contaminados, que penetran a través de mucosas lesionadas.
- en el caso de la transmisión de madre a hijo, se puede llevar a cabo por varios caminos: a través de la leche materna contaminada, por vía transplacentaria y en el momento del parto.

Se ha visto, que no todos los hijos de madres infectadas con el virus se contagian. Esto se debe a la presencia de unos anticuerpos que la madre transmite a su hijo. Estos anticuerpos reaccionan con un epítopo de la glicoproteína de la cubierta del

virus. Este epftope, está localizado en una región (v3) de la subunidad gp120, se caracteriza por estimular la producción temprana de anticuerpos neutralizantes que confieren protección específica.

Con respecto a la transmisión del virus por insectos hematófagos, es imposible, ya que se han hecho estudios los cuales demuestran que las células de estos insectos, no tienen la capacidad de generar viriones, debido a que no pueden producir transcriptasa reversa.

La presencia de enfermedades de transmisión sexual y úlceras genitales en el paciente actúan como cofactores, aumentando la probabilidad de la infección por VIH, debido a que estas enfermedades producen lesiones genitales, las cuales facilitan la entrada del virus y el sistema inmunológico del individuo está sobre estimulado provocando así que el virus se replique más activamente.

Como podemos observar, la enfermedad no es exclusiva de algún tipo de población, sino todo lo contrario, la podemos adquirir cualquier persona, adulto o niño, siempre y cuando estemos expuestos a estos factores de riesgo.

Las personas infectadas se convierten en portadores asintomáticos, siendo los más peligrosos debido a que no saben que están infectados y son una fuente de contagio constante.

En nuestro país la vía más común de contagio es la sexual, afortunadamente aquí se practica muy poco la drogadicción intravenosa y, por consiguiente el uso de jeringas contaminadas no existe. Sin embargo el riesgo laboral al manejar jeringas y material biológico contaminados existe, aunque por este medio es muy baja la incidencia de contagio. Por lo que se refiere a SIDA en niños, en México se han presentado muy pocos casos, hasta enero de 1994. Los que corresponden a infección adquirida de la madre al hijo son 291 casos, sin embargo en los niños hemofílicos existen 90 casos, por violación a menores tenemos 10 casos. Además de los niños que se infectan por transfusión sanguínea 142 casos. En total existen 530 casos en menores de 15 años, tenemos así que sólo el 2.99 % del total de casos de SIDA en México son pediátricos. (84)

Estudios epidemiológicos en nuestro país, muestran que hasta enero de 1994 existen alrededor de 17,678 casos registrados. Si nos ponemos a pensar en todos los portadores asintomáticos que por cada caso reportado pueden existir 50 o 100 sin reportar, y a cuántos más van a infectar, la situación se vuelve muy peligrosa; debido a que las primeras manifestaciones de la enfermedad pueden tardar desde varios meses hasta años, situación provocada por el largo período de latencia que presenta el virus. Debido a este oscuro panorama, deben intensificarse las campañas de prevención e información acerca del VIH y sus vías de transmisión.

C A P I T U L O V I

RESUMEN

A raíz de los primeros casos de SIDA, se procedió a encontrar las posibles etiologías que produjeron este síndrome que tenían como síntomas comunes la marcada inmunosupresión y la depleción de linfocitos T sin causa aparente.

Luc Montagnier, fue el primero en aislar el VIH, el cual fue llamado por primera vez LAV. Se encontró que es un retrovirus con tropismo a células T y con largos periodos de latencia, se le denominó entonces como VIH, nombre designado por la Organización Mundial de la Salud para unificar nomenclatura.

Una vez identificada la etiología del SIDA, se investigó más acerca de este virus y se vio que es un retrovirus ubicado dentro de la subfamilia lentiviridae, que mide aproximadamente 1000 Å de diámetro, consta de una membrana externa, una nucleocápside y dentro de ésta el material genético exclusivamente formado por dos cadenas de RNA de una sola hebra y la enzima transcriptasa reversa.

Su constitución genética es muy compleja, consta de varios genes, los cuales se pueden clasificar en dos grupos:

- a) los que tienen función estructural.
- b) los que tienen función reguladora y de expresión.

Dentro de los primeros tenemos a los genes gag, pol y env, y dentro de la función reguladora, tenemos el gen tat, rev, nef,

vif, vpu, los cuales son importantes para iniciar el proceso de la transcripción, detenerla o acelerarla.

La célula blanco debe de tener en su superficie el receptor CD4, con el cual las glicoproteínas externas de la envoltura del VIH interactúan. La gp 120 es la que reconoce este receptor en las células y por medio de esta glicoproteína, el virus se fija a la superficie celular, la gp 41 hace las veces de ancla, haciendo que el virus quede pegado a la célula. Se ha comprobado, que además del receptor CD4, existen otros factores en la superficie de la célula blanco que hacen que el virus vacíe su contenido dentro del citoplasma celular, estos factores, todavía no se han identificado.

Cuando ya penetró el material genético, la transcriptasa reversa, forma el DNA de doble cadena, el cual se integra al genoma celular y permanece ahí hasta su activación.

Los efectos citopáticos causados en la célula, son el producto de la reproducción viral dentro de ésta, así como la acumulación de proteínas virales y RNA viral no ensamblado, la presencia de gp120, la suma de todos estos efectos, acrecientan la pérdida de las células T4, y por lo tanto la pérdida de la respuesta inmunológica.

Los macrófagos ya no pueden presentar al antígeno, debido a la dificultad que presentan para la expresión de moléculas de MHC clase II, alterándose la respuesta desde el

principio, y al igual, el linfocito T4 ya no puede amplificar la respuesta inmunológica.

Los linfocitos B, sufren transformación blastoide y de esta forma, sólo están produciendo inmunoglobulinas, impidiendo con esto la respuesta de NOVO a otro antígeno.

Con lo expuesto anteriormente, vemos que el VIH al reproducirse, afecta la integridad de la respuesta inmunológica del organismo, provocando con esto, el ataque de los microorganismos y parásitos oportunistas, así como la proliferación de neoplasias en el organismo. Este virus deja desprotegido al individuo y es un blanco perfecto para cualquiera, de tal manera que el enfermo de SIDA, muere por los ataques provocados por los oportunistas.

CAPITULO VII

CONCLUSION

- 1.- El SIDA, es una enfermedad que afecta directamente al Sistema Inmunológico, dejando al organismo totalmente desprotegido.
- 2.- El agente causal del SIDA es un Retrovirus que pertenece a la subfamilia lentiviridae, caracterizada por largos periodos de latencia. Se le denominó como Virus Inmunodeficiencia Humana (VIH). En la actualidad se conocen dos virus causantes del síndrome, el VIH-1 y el VIH-2; ambos causan la enfermedad, y sólo se diferencian porque el VIH-2 tiene periodos más largos de latencia e induce una mejor respuesta inmune.
- 3.- El VIH, ataca directamente a las células que presentan en su superficie el receptor CD4, uniéndose a ellas a través de la gp120.
- 4.- Las células más afectadas por el ataque del VIH, son los linfocitos T4. Como ya sabemos estas células son las responsables de amplificar la respuesta inmunológica y, al verse afectadas tanto funcional como numéricamente, la respuesta inmune celular y humoral se ven dañadas debido a que no existe comunicación entre todas las células que se involucran en la respuesta inmunológica.
- 5.- El linfocito T4, al ser infectado por el virus, no produce IL-2, afectando directamente la amplificación de la respuesta.
- 6.- El linfocito T4 sufre efectos citopáticos que hacen que esta población celular se vea disminuida. La formación de

sincicios, también es una forma de evasión inmunológica debido a que el virus jamás se pone en contacto con el exterior celular y no es detectado por la vigilancia inmunológica.

7.- Los macrófagos y monocitos, son afectados funcionalmente por el virus. El macrófago, sirve como reservorio y transporte para el VIH por todo el organismo. La infección no es lítica para el macrófago debido a su menor número de receptores CD4, el secuestro en vacuolas intracitoplasmáticas y a la poca proporción de replicación del virus en ésta célula.

Además de su incapacidad para la expresión de moléculas MHC clase II, no pueden procesar el antígeno y por lo tanto las células que no están infectadas y que pueden efectuar la vigilancia inmunológica, no reciben la señal y no hay producción de anticuerpos.

Ambas células se vuelven incapaces de reaccionar ante nuevos antígenos y por esta razón, el organismo que sufre la infección, queda expuesto a cualquier microorganismo oportunista.

Como los macrófagos están afectados en los factores quimiotácticos, no pueden evitar la formación de sincicios.

8.- Como la respuesta inmune celular está afectada, el organismo está propenso a sufrir neoplasias.

9.- Los linfocitos TB y NK, no se afectan ni en número ni en función. Estas células no son infectadas por el VIH. Su mal funcionamiento es debido a la ausencia de IL-2.

Sin embargo se presenta también una respuesta de ADCC que no es dependiente de IL-2 debido a la producción de anticuerpos contra ciertas proteínas. Es probable, que sea efectuada por células NK, ya que estas no son afectadas por el virus ni en número, ni en función, además no dependen de una especificidad inmunológica.

10.- Al iniciarse la infección con el VIH, el sujeto presenta un periodo en el cual no es posible detectar anticuerpos contra el virus; se le denomina periodo de ventana y tiene una duración hasta de 8 semanas después de la infección. No hay detección de anticuerpos y lo que está presente en sangre es el antígeno. Se continúa con la seroconversión en donde ya hay anticuerpos contra las proteínas de la envoltura y ausencia del antígeno, los niveles de linfocitos T4 y T8 están normales. Este periodo es llamado de latencia.

El sujeto pasa a la fase final, los linfocitos T4 están disminuidos y los T8 se elevan, nuevamente aparece antígeno en sangre y el sujeto muere por las infecciones de oportunistas y neoplasias.

11.- La presencia en el sujeto de infecciones de transmisión sexual, aumenta la probabilidad de ser infectado por el VIH. Estas infecciones posteriormente actúan como cofactores que minimizan aún más la respuesta inmunológica.

12.- Los anticuerpos que se forman durante el tiempo, desde el inicio hasta la muerte del sujeto, no son protectores, sólo sirven como parámetros para evaluar la evolución de la

enfermedad. Los pocos anticuerpos que atacan dentro del mismo sujeto a las glicoproteínas 120, también destruyen al mismo tiempo a los linfocitos T4, debido a que la gp120 está unida a la membrana externa de esta célula, ya sea infectada o no infectada; el anticuerpo se fija a ésta y este complejo es reconocido por el sistema inmune activando la vía del complemento o a la ADCC provocando la lisis celular.

Es obvio que el ataque dirigido contra las células que están infectadas no es tan rápido como debiera, si se presenta citotoxicidad celular, pero cuando la infección viral ya se ha diseminado, ya hubo tiempo de completar en algunas células ciclos de replicación, simplemente por cantidad de virus, la respuesta se hace insuficiente.

13.- No ha sido posible crear hasta el momento una vacuna contra las glicoproteínas de la membrana externa del VIH, debido a que presentan una gran diversidad genética.

14.- El virus depende de la maquinaria de la célula huésped para transcribir sus genes y convertirlos a sus proteínas. Factores celulares contribuyen a que éste maneje la explosión de la replicación del virus que resulta cuando una célula infectada es estimulada.

El VIH, se hace "indestructible" para el sistema inmune ya que hace una combinación de todos los recursos que emplean los virus para poder persistir en un organismo. Primero controla su expresión genética, haciendo una mínima expresión de ésta, llegando a un estado de latencia, que

cuando se activa dirige la maquinaria genética del huésped para su propio beneficio. Si al huésped lo va a usar como reservorio, sólo se produce en pequeñas cantidades, controlando al mismo tiempo el potencial lítico y así la muerte de la célula huésped.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

B I B L I O G R A F I A

1. AIDS. How can HIV Replication Be controlled.
Science 260: 1993.
2. AIDS. What HIV parts should be the basis of a vaccine.
Science, 260:1993.
3. Allison Marr, Luc Montagnier,
Genetic Variability in Human Immunodeficiency Viruses
Annals New York Academy of Sciences 1987, 511:376-884
4. Ahmed R.
Viral Persistence
Virology fields, Raven Press, 241-251:111, 1990
5. Benitez Luis,
El SIDA. Dogmas e Incertidumbres
Revista Medica I.M.S.S. 1989:27
6. Bremermann, Anderson
The HIV cytopathic effect
J. of Acquired Immune Deficiency Syndromes 3:1119, 1990.
7. Broder Samuel
The Life cycle of H.I.V.
Etiología, diagnóstico y tratamiento, 1988.
8. Brodsky M.
Analysis of the site in CD4 that binds to the HIV envelope
glycoprotein.
J. Immunology 144:3078, 1990.
9. Brooks Jackson, Henry Balfour.
Practical Diagnostic Testing for Human Immunodeficiency Virus.
Clinical Microbiology Reviews, 1988:124-138
10. Camerini, Seed
A CD4 Domain important for HIV mediated syncytium Lies outside
the virus binding site
Cell 60:747,1990.
11. CONASIDA 1988, No. 6
Consideraciones sobre la inmunología del SIDA.
12. CONASIDA 1989
El laboratorio frente al SIDA.
13. CONASIDA 1988: 9
Guía de métodos eficaces de esterilización y desinfección
contra el VIH.
14. CONASIDA 1988, 9
Nomenclatura de los genes de los virus VIH-1, VIH-2 y HTLV.
15. CONASIDA 1987, 22: 2-12
Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, medidas preventivas.
16. Coop David, B. Tindall.
Characterization the T Lymphocyte Responses during Primary
Infection with HIV.
The Journal of Infections Diseases, 1988, 157.

17. Corbeau, Benkirane
Ig CDR-3 Region of the CD4 is involved in HIV Induced Syncytia formation but not in viral entry.
J. of Immunology 150:290, 1993
18. Cullen Green
Regulatory Pathways Governing HIV-I replication
Cell 58:423, 1989.
19. Curran James, Harold W. Jaffe.
Epidemiology of HIV infection and AIDS
Rev. Science, 239:610, 1988.
20. Discover, rev. 1988
Mapping the epidemic: Geography as Destiny.
21. Driver C.
Pilot phase 1, study using zidovudine in association with a 10 day course of anti CD4 monoclonal antibody
AIDS 1990, 3.
22. Essex, Kanki
The origins of the AIDS virus
Scientific American Magazine 27, 1989.
23. Essex Myron
Origins of AIDS.
Etiología, diagnóstico y tratamiento. 1988
24. Fauci Anthony.
The Human Immunodeficiency Virus Infectivity and Mechanisms of Pathogenesis.
Science 1988, 239.
25. Felber, Derse
Mode of action and functional comparisons of HIV, HTLV-1.
Rev. RNA tumor viruses 75, 1989.
26. Fields B.
Pathogenesis the viral infections
Virology, Raven Press 207:10, 1990.
27. Fultz P.
The biology of human immunodeficiency virus.
The epidemiology of AIDS
Oxford University Press 1989:3.
28. Gaceta CONASIDA 1988, 43
Mitos y realidades sobre la transmisión del VIH.
29. Gaceta CONASIDA 1988, 2
Otro virus del SIDA, el VIH-2.
30. Gains H.
Detection of immunoglobulin M antibody in primary HIV infection
AIDS 2:31, 1988.
31. Gains H.
Clinical picture of primary HIV infection presenting as a glandular fever like illness
B. Medical Journal 297:1363, 1988.
32. Gallo Robert.
Etiología del SIDA.
Etiología, diagnóstico y tratamiento
Salvat 1986

33. Gallo Robert.
The AIDS parte II.
Scientific American 1986.
34. Gallo Robert.
The first Human Retrovirus part I.
Scientific American 1986.
35. Gallo, Montagnier
The AIDS epidemic
The science of AIDS
Scientific American Magazine 1989.
36. Grassman, Dengleer
Transformation to continuous growth of primary human T
lymphocytes by human T-cell leukemia virys type I
P. Natural Academia Science 86:3351,1989.
37. Groux
Journal experimental medical 175:331,1992.
38. Harvey V.
Education to prevent AIDS: prospects and obstacles.
Science, 1988, 239
39. Haseltine,
Molecular Biology of HIV-1
The FASEB Journal. 2349:5,1991.
40. Haseltine,
Silent HIV infectionss de un nuevo virus.
N. Engl. Journal Med. 320:1487,1989.
41. Haseltine, Wong-Staal
The molecular biology of the AIDS virus.
Scientific American Magazine 1989.
42. Hauber, Malem.
Mutational analysis of the conserved basic domain of HIV-tat
J. Virology 63:1181,1989.
43. Hillman, Shapira
Chemically induced CD4 mutants of a human T cell.
J. Immunology 144:2131,1990.
44. Ho David
Second conserved domain of gp120 is important for HIV.
Science 1988, 239
45. Joklik
Interferones
Virology, Raven Press. 383:116,1990.
46. Joller Jemelka.
Anti-HIV IgM antibody analysis during early manifestations of
HIV infections
AIDS 1:45,1988.
47. Ladislao, Ulises.
Transmisión transplacentaria.
ICYT, Vol. 11, 1989.
48. Lamarre, Capon
Class II MHC molecules and the HIV gp120 envelope protein
interact with functionally distinct regions of the CD4 molecule
J. EMBO 8:3271,1989.

49. Laurent A.
Membrane expression of HIV envelope glycoproteins triggers.
Apoptosis in CD4 cells
AIDS research and human retroviruses 9:761, 1993.
50. Leyva, J. A.
Sida.
ICYT, Vol. 11, 1989.
51. Lindsay Whitton
Virus-Induced Immune Response Interactions
Virology, Raven Press, 369-381:15, 1990.
52. López, L.
La lucha por el tratamiento.
ICYT, Vol. 11, 1989.
53. Luc Montagnier.
Etiología e inmunología del SIDA.
III Simposium Internacional sobre SIDA 1987.
54. Luc Montagnier.
SIDA
Revista del centro científico de Francia 1987.
Salud Pública de México, Vol. 28 No. 2, 1986.
55. Luc Montagnier.
Evolution of HIV and their role in the pathogenesis of AIDS.
IV International conferencia of AIDS
D.M.S. 1988.
56. Luc Montagnier, Gougeon
Apoptosis in AIDS
Science 260:1269, 1993.
57. Luc Montagnier, Gougeon
AIDS
R. Hum. Retroviruses 9:287, 1993.
58. Malin, Hauber
The HIV-rev, transactivator.
Nature 338:25, 1989.
59. Martínez, Carmen.
Manifestaciones clínicas.
ICYT, Vol. 11, 1989:60
60. Mc Dougal S.
The immune system pathophysiology.
The epidemiologic of AIDS, Oxford University Press 1989:18.
61. Mc Keating, Gow J.
Characterization of HIV-1 neutralization escape mutants
AIDS, 1989, Vol. 3.
62. Mc Rae, Lange
Immune Response to HIV p24 core protein during the early
phases of HIV infection
AIDS Research and Human Retroviruses 7:8, 1991.
63. Miedema F.
Immunodeficiency in HIV infection and AIDS
Rev. Immunodeficiency 3:173, 1992.

64. Miller, Roger.
Human Immunodeficiency Virus May Encode a novel protein on the Genomic DNA plus strand.
Science, Vol. 239, 1988.
65. Mora Galindo, H. Palacios.
Las pruebas de detección y su significado.
ICYT, Vol. 11, 1989.
66. Nutsunori, Pendleton
Helper-Cytotoxic T Lymphocyte CTL determinant linkage required for priming of Anti-HIV CD8 in vivo with peptide vaccine constructs
J. of immunology 152:549, 1994.
67. Nahel, G., Rico, S..
Aternative Mechanisms for activation of Human Immunodeficiency Virus Enhancer in T cells.
Science, Vol. 239, 1988.
68. Nelson G.
Viral kin selection and slow replicating HIV strains.
Los Alamos nal. 89:3248, 1989.
69. Naurath AR., Strick, N.
B cell epitope mapping of human immunodeficiency virus enveloped glycoproteins with long synthetic peptides,
Journal of General Virology, 1990, Vol. 71.
70. Olsen H.S., Nelbok, P.
Secondary structure is the major determinant for interaction of HIV Rev protein with RNA.
Science, 1990, Vol. 247.
71. Orskov, Gersthof
Antibodies against the major core protein p24 of human immunodeficiency virus
J. Clinical microbiology 8:614, 1989.
72. Peredo López, Miguel.
SIDA, infección por un nuevo virus VIH-2.
Revista médica, Vol. 27:79, 1989.
73. Redfield, R.
HIV infection
Scientific american magazine 63, 1989
74. Rossi P. Noschese V.
Mother to infant transmission of HIV .
The Lancet, Voll. 10, 1990.
75. Sattentau
Structural analysis of HIV binding domain of CD4
J. Exp. Med. 170:1319, 1989.
76. Schnittman
Reservoir for HIV-1 in human peripheral blood is a T cell maintains expression of CD4
Science 245:305, 1989.
77. Science 260, 1993
What causes the immune system collapse seen in AIDS.
78. Scott, Fauci
AIDS Immunopathogenesis and Immunoresponse to the HIV
AIDS Etiology, Diagnostic 1988.

79. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología.
Historia Natural de la infección por VIH.
S.S.A. 1990.
80. Secretaría de Salud. Instituto Nacional de diagnóstico y
referencia epidemiológica.
SIDA. Información básica para personal de salud.
S.S.A. 1991.
81. Secretaría de salud. Instituto Nacional de diagnóstico y
referencia epidemiológica.
Situación del VIH en México. S.S.A. 1990.
82. Situación del SIDA en México.
CONASIDA, No. 11, 1991.
83. Situación del SIDA en México,
CONASIDA, No. 6 1991.
84. Situación del SIDA en México
SIDA/ETS 812596, 1994.
85. Soto, Alvarado
Fenotipificación inmunológica por citometría de flujo de rayo
lazer de los linfocitos CD4/CD8
SIDA/ETS 812608, 1994.
86. Stramer
Markers of HIV infection prior to IgG antibody seropositivity
J. A. Medical 64:262, 1989.
87. Temin Howard.
RNA-Directed DNA synthesis.
Science, 1970.
88. Timm, Rosen
Identification of a region within the HIV long terminal repeat
that is essential for transactivation by the hepatitis B gen x
J. virology 63:2857, 1989.
89. Transmisión de la infección por VIH de madre a hijo
O.M.S. 912, 1990.
90. Urquiza G.
Cómo se contagia el SIDA.
ICYT, 1989.
91. Volberding Paul.
Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus
infection.
Journal Medicine, 1990.
92. Volinsky SM.
HIV infection a median of 18 months before a diagnostic
western blot
Anals I. Medicine III:961, 1989.
93. Weber
HIV infection, the cellular picture
Scientific American Magazine 1989.
94. Weiss R.
How does HIV cause AIDS?
Science 260:1273, 1993.
95. Wolf F.
Appearance of predictors or disease progression in relation to
the development of AIDS
AIDS 3:563, 1989.