

# Respuesta inmunitaria frente a virus

Lisbeth Berrueta<sup>1</sup>, Siham Salmen<sup>1</sup>, Henry Montes<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Inmunología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

<sup>2</sup> Centro Ambulatorio de Medicina Integral, Universidad de Los Andes, CAMIULA, Mérida, Venezuela..

Recibido Abril 17, 2007. Aceptado Junio 1, 2007

---

## IMMUNE RESPONSE TO VIRUSES

### Resumen

El hospedador responde a las infecciones virales activando inicialmente el sistema inmune innato que representa no solo la primera línea de defensa contra la infección, sino que constituye la plataforma para la respuesta inmune adaptativa humoral y celular, específica contra el virus. Ambas respuestas tienen como finalidad limitar la replicación viral y eliminar al agente infeccioso. Sin embargo, los virus han desarrollado numerosas estrategias para enfrentar y evadir la respuesta inmune antiviral del hospedador. En este trabajo se describen los mecanismos activados por la respuesta inmune del hospedador frente a infecciones virales, el daño tisular generado como consecuencia de la activación de la respuesta inmune antiviral, y las estrategias de evasión de la respuesta inmune desarrolladas por los virus. Del conocimiento que se tenga sobre la respuesta inmune antiviral y de los mecanismos de escape utilizados por los virus, dependerá la identificación de nuevos blancos moleculares para el desarrollo oportuno de agentes antivirales, así como también para el diseño de vacunas antivirales.

**PALABRAS CLAVE:** Respuesta inmunitaria, inmunidad innata, inmunidad adaptativa, virus, mecanismos de evasión.

### Abstract

*The host consistently responds to infecting viruses by initially activating the innate immune system, which is not only the first line of defense against infections, but it truly represents the platform where both humoral and cellular adaptive immune responses specific against viruses, are activated. These responses are aimed at controlling viral replication and eliminating the infectious virus from the host. However, viruses have evolved numerous strategies to evade host's antiviral responses. In this review we describe the mechanisms activated by the immune response against viruses, the inflammatory response and tissue damage generated as a consequence of immune response activation, and the diverse strategies evoked by viral agents to subvert host's antiviral response, to ensure their own replication and survival. This knowledge is important for identifying novel molecular targets to create antiviral reagents, and it may also contribute to develop antiviral vaccines.*

**KEY WORDS:** Antiviral immune response, innate response, adaptive response, viral evasion mechanisms.

### Introducción

Los virus y sus hospedadores han evolucionado conjuntamente durante millones de años y durante este proceso el hospedador ha desarrollado una serie de estrategias mediadas fundamentalmente por el sistema inmune, con la finalidad de defenderse no solo contra virus sino también contra otros agentes patógenos. Por su parte, los virus también han desplegado a la par destrezas para evadir la respuesta inmune del hospedador, que le han permitido replicarse y persistir en la

mayoría de los casos, en forma inadvertida dentro del hospedador, lo cual puede conducir a estados de infección crónica latente durante muchos años.

El sistema inmune puede ser arbitrariamente dividido en dos partes: el sistema inmune innato y el sistema inmune adaptativo o adquirido. Las células efectoras más importantes del sistema inmune innato son los monocitos/macrófagos, las células dendríticas, las células asesinas naturales (NK) y las células T con fenotipo NK llamadas células NK-T. Estas células efectoras reconocen patrones moleculares asociados a patógenos virales, tales

como: proteínas virales, motivos CpG del ADN viral, o ARN de doble cadena, a través de los llamados receptores para el reconocimiento de patrones moleculares asociados a los patógenos, dentro de los cuales se encuentran los llamados *Toll*, los de las células NK y los de unión a manosa. Estas células pueden liberar una cantidad importante de citocinas proinflamatorias y quimiocinas, las cuales reclutan células al sitio de infección, iniciando así una respuesta inflamatoria antiviral. Estos factores solubles activan además a las células dendríticas, las cuales migran a los ganglios linfáticos para presentar el antígeno a los linfocitos T y B, que estarán encargados de desarrollar una respuesta inmune específica contra los antígenos virales.

En este manuscrito se revisarán y actualizarán en primer lugar, los mecanismos dependientes de la respuesta inmunitaria puestos en marcha en contra de las infecciones virales, y seguidamente las estrategias desarrolladas por los virus para evadir la respuesta inmune del hospedador. El desequilibrio en la interacción entre el hospedador y el agente patógeno viral es lo que conduce a la inmunopatogenia de las infecciones virales, que puede resultar en enfermedad clínicamente aparente.

### **Relación entre las infecciones virales y el sistema inmunitario**

La relación entre los virus y su hospedador es un proceso dinámico, en el cual, el virus intenta minimizar su visibilidad, mientras que el hospedador procura prevenir y erradicar la infección con el mínimo daño colateral a sus tejidos. Inicialmente, el virus puede reconocer, unirse y entrar a una célula blanco para luego migrar al compartimiento celular apropiado. Aquí, su genoma es transcrito, traducido y replicado para permitir el ensamblaje y la salida de nuevos viriones y así, la infección puede extenderse a otras células susceptibles. Por su parte, el hospedador debe ser capaz de reconocer la presencia del virus y eliminarlo tan rápido y efectivamente como le sea posible. Esto, usualmente está asociado a una serie de eventos muy complejos, mediante los cuales tanto las células infectadas como las células del sistema inmunitario cumplen sus funciones.

Desde el punto de vista inmunológico, interesa

conocer el ciclo de replicación viral, para prever las oportunidades que tienen los diferentes mecanismos inmunitarios para interactuar con la partícula viral, con las células infectadas o con ambas. Normalmente, el ciclo de replicación viral comienza por la unión del virus libre a la célula del hospedador a través de receptores específicos (adsorción), estos receptores son los que marcan el tropismo y la especificidad de la infección. Una vez en la célula, el virus elimina su cubierta dejando su ácido nucleico libre (desnudamiento), para iniciar el proceso de replicación vírica. En esta fase, la síntesis de proteínas celulares se inhibe y solamente se procesa la información genética del virus. Los mecanismos que actúan en esta fase dependen del tipo de ácido nucleico del virus (ADN o ARN). En el caso de los virus ADN, se produce una replicación, formando un ADN viral nuevo. El ADN viral nuevo, pasa a ARN viral, mediante transcripción, posteriormente mediante traducción, generará las diferentes proteínas virales y seguidamente el ensamblaje viral. En el caso de los virus ARN, no hace falta la transcripción, pasando directamente el ARN viral nuevo a la producción de las proteínas. Este mecanismo de replicación de ARN es diferente para los retrovirus, los cuales a partir del ARN viral, mediante una transcriptasa inversa, forman ADN viral que se une al genoma celular, a partir del cual comienzan las diferentes fases de replicación.

En las fases iniciales de una infección viral los factores del virus tales como el tamaño, la ruta, la composición genética del inóculo y la tasa de replicación viral, determinan la cinética por la cual las células del hospedador que han sido infectadas inducen una respuesta inmunitaria. De este modo, el estudio de las interacciones entre los virus y el sistema inmunitario es muy complicado y controversial, ya que estos tienen la propiedad de ser inmunógenos complejos, además de que requieren de las células del hospedador para replicarse y de esta manera estimular una respuesta inmunitaria tanto celular como humoral, que finalmente influirán sobre el resultado de la infección. Tal es el caso de los virus de las hepatitis y de la inmunodeficiencia humana (VIH), que tienen la capacidad de irrumpir procesos metabólicos celulares durante su propia replicación, gracias a sus factores de virulencia, particularmente el VIH, donde las características

clínicas de la enfermedad podrían deberse a la respuesta inmunitaria del hospedador hacia estos agentes virales. Así, la interacción entre virus y hospedador puede llevar a una variedad de resultados que incluyen la infección aguda, el desarrollo de infecciones persistentes sean crónicas o latentes, además de procesos de oncogénesis.

### **Organización de la respuesta inmunitaria antiviral**

Los virus son organismos intracelulares obligatorios, ya que no tienen metabolismo propio. Esta característica exige al sistema inmunitario a poner en marcha sus mecanismos más especializados para reconocer y eliminar, tanto a las partículas virales libres, como a las células infectadas.

Durante una infección viral, el hospedador virgen e inmunológicamente activo es capaz de desarrollar a los pocos días luego de la infección viral, una serie de estrategias controladas por una gran cantidad de eventos fisiológicos complejos, que evitan la entrada del virus a su célula hospedadora, la replicación viral y la diseminación de los viriones recién formados. Para este fin, el hospedador activa a los elementos de la inmunidad innata, principalmente a las células NK. Posteriormente, activa al sistema inmunitario adaptativo donde participan los linfocitos T específicos para el virus y la producción de anticuerpos, que cumplen una función importante en la prevención de la infección de nuevas células por viriones libres, en la eliminación de partículas virales extracelulares y células infectadas con los virus, a través de su participación en los procesos de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). De esta manera, el balance obtenido entre la propiedad del virus para replicarse y la capacidad del hospedador para eliminar al virus durante las fases tempranas de la infección, determina el período necesario para evitar la infección y el daño tisular posterior. Sin embargo, una respuesta inmunitaria ineficaz pudiera ser el resultado de muchos factores que pueden incluir la tolerancia neonatal, agotamiento del sistema inmunitario por altas cargas virales, infección de sitios inmunoprivilegiados, modulación de moléculas de superficie que participan en el reconocimiento de células infectadas, supresión inmunitaria y

producción alterada de citocinas.

Por todo lo anterior, la generación de una respuesta inmunitaria efectiva requiere de activación y expansión rápida de los linfocitos antígeno específicos, seguido por una disminución precipitada en el número de estas células, estableciendo el mantenimiento de linfocitos con una memoria muy prolongada contra el antígeno que ha sido eliminado.

El desarrollo de una respuesta inmunitaria normal que culmina con la formación de células efectoras específicas ha sido ampliamente estudiado, y se ha demostrado que se requiere de una compleja red de contactos celulares y diversos estímulos provenientes de un amplio número de citocinas liberadas al medio. Todos estos estudios han probado que las señales inhibitorias, así como también las señales de activación, son factores biológicos comunes en todas las células del sistema inmunitario y está claro que el balance entre la coestimulación positiva y la inhibición, juega un papel crítico en el desarrollo de una respuesta inmunitaria efectiva y en el mantenimiento de la homeostasis del sistema inmunitario. Sin embargo, la regulación y la integración de estas señales deben ser bien dilucidadas.

Por otra parte, los factores constitucionales controlados genéticamente que proporcionan al hospedador o a algunas de sus células la característica de la no permisividad, desempeñan un papel preponderante sobre la vulnerabilidad frente a infecciones virales. A pesar de que en algunos individuos los mecanismos de inmunidad innata y humoral pueden eliminar a los agentes virales, en otros, el virus se introduce dentro de diversos órganos y tejidos sobre los cuales tiene un tropismo particular con la finalidad de poderse replicar; por ejemplo, el virus de la hepatitis B (VHB), cuya afinidad es principalmente por el hígado (3) y el VIH, que infecta principalmente linfocitos T CD4+ y macrófagos. Así, los virus evitan ser reconocidos por el sistema inmunitario del hospedador a través de la latencia o desarrollando una serie de estrategias evasivas, que en algunos casos puede inducir una infección persistente que puede ser letal, toda vez que los mecanismos celulares de defensa centrados en la participación de los linfocitos T, no sean capaces de destruir el virus.

## Fisiología de la respuesta inmunitaria durante las infecciones virales

Desde un punto de vista didáctico es conveniente dividir la respuesta inmunitaria en inespecífica o innata y adaptativa, teniendo en cuenta sin embargo, que una no puede desligarse de la otra.

### *Respuesta inmunitaria inespecífica o innata*

En los hospedadores infectados, antes de que los componentes específicos de la respuesta inmunitaria sean activados, existe un período de latencia de algunos días posteriores a la infección. Es particularmente durante este período que la respuesta inespecífica a la infección se hace aparente y puede en muchos casos limitar la replicación viral.

La respuesta inmunitaria innata esta presente en todos los organismos pluricelulares y se caracteriza por ser más rápida que la inmunitaria adaptativa, aunque no tiene memoria inmunitaria, sin embargo cobra importancia al ser muy efectiva y establecer las bases para la respuesta adaptativa.

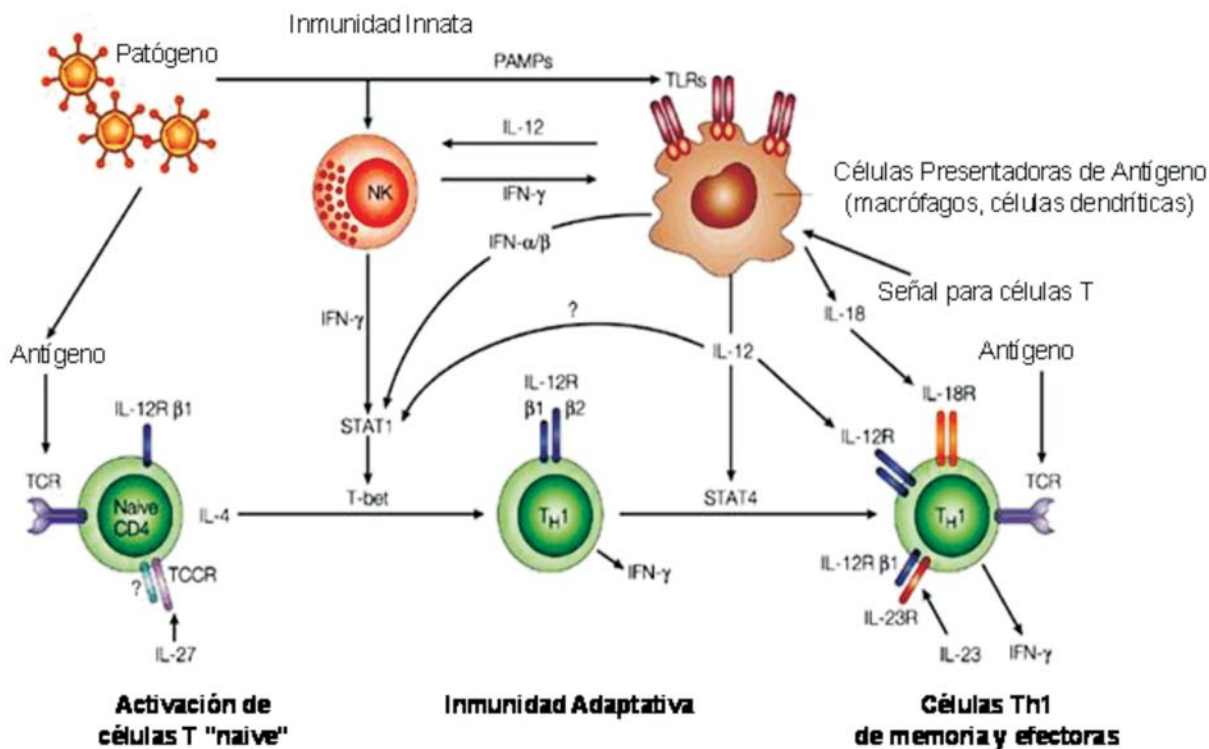
El sistema inmunitario innato se encarga de prevenir la entrada de los agentes virales a través de: barreras físicas como la piel, mucosas y su constante descamación o recambio celular, y barreras químicas como las secreciones gástricas, cerumen, moco y la flora normal residente, entre otras. El establecimiento de infecciones virales, procede una vez que las barreras naturales ya no pueden contener la invasión por el patógeno. La detección de agentes extraños que logran penetrar dichas barreras depende de los llamados receptores para reconocimiento de patrones (PRR), de los cuales forman parte los receptores tipo *Toll* (TLR), que distinguen un grupo de moléculas comunes y conservadas en varios grupos de microorganismos, llamados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs). En el humano se han descrito hasta ahora 10 tipos diferentes de TLR; de esta familia TLR 1, 2, 4, 5 y 6, tienen especificidad principalmente hacia productos bacterianos expresados en la superficie celular, mientras que TLR 3, 7, 8, y 9 participan predominantemente en la identificación de virus y ácidos nucleicos y se ubican fundamentalmente en compartimientos intracelulares. La estimulación de los TLR por los PAMPs media el reclutamiento de las células a los tejidos al inducir la expresión de moléculas de

adhesión, incrementar moléculas co-estimuladoras, y liberar citocinas y quimiocinas. Inicialmente se pensó que TLR 3 era el principal receptor involucrado en el reconocimiento de virus en replicación, por interactuar con ARN de doble cadena, sin embargo, recientemente se ha demostrado la participación de otros miembros de esta familia en la identificación de partículas virales, tal es el caso de TLR 7 que interactúa con el ARN del virus de la influenza y del VIH, promoviendo la liberación de interferón (IFN)- $\alpha$  y citocinas pro-inflamatorias.

Como se muestra en la Figura 1, la interacción de un antígeno con su TLR respectivo, inicia una cascada de señalización que genera respuestas que involucran cambios directos en la respuesta celular, producción de citocinas pro-inflamatorias que causan efectos autocrinos secundarios sobre las células que los producen, efectos paracrinos sobre las células vecinas y efectos sistémicos sobre células distantes. Sin embargo, hay que destacar que para que ocurran los mecanismos efectores de la respuesta inmunitaria innata frente a infecciones virales mediados por TLRs, debe tener lugar la participación directa de ciertas células del sistema inmunitario innato, como son las células presentadoras de antígenos (APCs).

Las APCs son las encargadas de capturar los antígenos circulantes del medio, internalarlos, procesarlos y presentarlos de forma adecuada unidos al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II, para que sean reconocidos por los linfocitos T colaboradores (Th). Entre ellas están los monocitos circulantes y los macrófagos, las células dendríticas, las células de Langerhans, las células de Kupffer, etc. En un sentido más amplio, el término APCs también agrupa al resto de las células nucleadas del organismo, puesto que todas ellas son capaces de expresar moléculas del MHC de clase I y en caso de ser infectadas por un virus, son aptas de incorporar a ellas péptidos derivados de sus proteínas, para presentar el conjunto al sistema inmunitario y que éste determine si estas células deben o no ser eliminadas.

Las células dendríticas son conocidas también por su habilidad para expresar gran variedad de TLRs, lo que les permite detectar la presencia de agentes virales, induciendo una diversidad de respuestas en estas células



**Figura 1.** Reconocimiento de los virus a través de TLRs. El reconocimiento de los PAMPs por los TLRs constituye un puente entre la respuesta inmunitaria innata y la específica, ya que al ser estimulados los TLRs de las células presentadoras de antígeno, se producen citocinas proinflamatorias y moléculas coestimuladoras, necesarias para procesos inflamatorios y la estimulación de linfocitos, mediando de esta manera el establecimiento de una respuesta adaptativa específica.

cuando se encuentran con el patógeno. Los cambios celulares más importantes son la expresión sobre su superficie de moléculas coestimuladoras tales como CD80 y CD86. La unión de los TLRs con los patógenos virales, también induce la producción de varias quimiocinas como IL-8 y las citocinas proinflamatorias interleucina (IL)-1 $\beta$  e IL-12. En este sentido es importante destacar que en general los TLR tienen una vía de señalización común que se inicia por el reclutamiento de proteínas adaptadoras tales como MyD88 (común en todos los TLRs), TIRAP (proteína asociada a TIR o receptor IL-1-Toll, reclutada principalmente por LR 3 y 4, al dominio intracelular TIR, seguido por eventos de fosforilación y desfosforilación de proteínas intracelulares, que conduce a la activación del factor de transcripción NF- $\kappa$ B, el cual finalmente activa la transcripción de genes involucrados en la defensa del hospedador frente a

infecciones virales.

Otros tipos celulares que ejercen funciones importantes para la limitación del proceso infeccioso en periodos tempranos, son los granulocitos principalmente los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos que expresan todos los TLR, excepto TLR 3, las células NK y los linfocitos T con fenotipo NK (NKT), ya que son células que pueden ser reclutadas rápidamente y activadas en el sitio de la infección. Estas células pueden participar en la respuesta antiviral directamente destruyendo las células infectadas o produciendo citocinas antivirales y óxido nítrico, e indirectamente produciendo quimiocinas que reclutan más células inflamatorias dentro del tejido infectado, o mediante la producción de citocinas inmunomoduladoras las cuales capacitan a la respuesta inmunitaria adaptativa para reconocer

células infectadas y cumplir con sus funciones efectoras antivirales.

Una de las citocinas producidas por las células inflamatorias en respuesta a patógenos virales es la familia de IFNs. La producción de IFN en respuesta a la activación viral mediada a través de TLRs por un activador viral, es esencial para muchas actividades importantes de las células del sistema inmunitario innato, incluyendo las células dendríticas y los macrófagos. Estas citocinas son producidas por las células NK, por otras células del sistema inmunitario innato y por las células que han sido infectadas por algunos virus. El IFN es conocido por su propiedad de bloquear o inhibir las infecciones por virus, además de frenar la proliferación celular y modular la respuesta inmunitaria. Estas propiedades se ejercen por mecanismos similares y le confieren acción terapéutica. En este sentido, la activación de las células NK se constituye como el primer mecanismo que contribuye a disminuir los títulos elevados de carga viral por intermedio de IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  e IFN- $\gamma$  secretados, producto de la activación de estas células. Otro evento muy importante es la inducción de IFNs de tipo 1 ( $\alpha$  y  $\beta$ ). Aunque la mayoría de las células pueden producir este tipo de IFNs, existe un tipo especializado de células llamadas células dendríticas plasmocitoides que producen 100 veces más de estas citocinas que las llamadas células naturales productoras de IFN. Por otro lado, los IFNs pueden incrementar la expresión de moléculas del MHC de clase I y II y de moléculas coestimuladoras sobre la superficie de las APCs.

Desde hace dos décadas el IFN- $\alpha$  se ha utilizado en la terapia contra la infección por el VHB. Recientemente se ha puesto en evidencia que uno de los mecanismos de acción del IFN- $\alpha$  para reducir la replicación del VHB, es a través del incremento en la expresión de MyD88, una proteína adaptadora que participa en la señalización vía TLR asociado con la activación del factor de transcripción NF- $\kappa$ B, esto probablemente induce la expresión de receptores de activación sobre células inmunocompetentes y la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias que participan en el control de la replicación viral.

Tanto las células NK como las células NKT, cumplen con funciones muy importantes en la limitación de la infección viral. Las células NK son linfocitos granulares grandes con una morfología

característica que participan en la respuesta inmune por su capacidad para reconocer estructuras en las glicoproteínas de alto peso molecular que se expresan sobre la superficie de las células infectadas por virus. Dentro de las características principales de las células NK tenemos su capacidad de expresar glicoproteínas de superficie como CD2, CD16, CD56, CD57, CD11a/CD11b/CD18 y CD11c/CD18; además, secretan citocinas que incluyen IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-3 y GM-CSF.

Sumado a la producción de IFN, las células NK tienen la capacidad de destruir células infectadas por virus sin que ocurra una presentación previa de antígenos virales por parte de las APCs, ya que las células NK se unen a carbohidratos presentes sobre la superficie de la célula infectada a través de sus receptores de superficie tipo lectina de la familia CD94. Alternativamente, las células NK lisan células infectadas por virus a través de mecanismos de ADCC, proceso que es llevado a cabo por la unión de moléculas de inmunoglobulinas específicas contra antígenos virales, a los receptores Fc de baja afinidad (CD16), presentes sobre la superficie de las células NK.

Otra población celular que participa en la respuesta inmunitaria innata contra virus son las células NKT, las cuales constituyen una subpoblación de linfocitos que tiene importantes funciones reguladoras. Estas células expresan receptores de células NK, como el CD56, además del receptor de células T (TCR), lo que le da la característica fenotípica de células NKT. Las células NKT, también pueden ser seleccionadas por su capacidad de reconocer a la  $\beta$ 2-microglobulina presente en CD1, que es una molécula de tipo MHC clase I, aunque este reconocimiento ocurre en ausencia de un péptido antigénico. Estas células también pueden reconocer glicolípidos de membrana de partículas virales involucrándolas de esta manera en la respuesta inmunitaria protectora antiviral. Es importante destacar que las células NKT son funcionalmente distintas a las células NK, debido a su capacidad para producir citocinas que influyen en la respuesta inmunitaria adaptativa, tales como IL-4, citocina que juega un papel crucial en el diferenciación de los linfocitos T ayudadores hacia el patrón de tipo Th2, por lo que pueden conectar de esta forma la respuesta inmunitaria innata con la respuesta inmunitaria adaptativa.

### *Respuesta inmunitaria específica*

Una vez que el organismo es infectado por un virus, se inicia una respuesta inmunitaria antiviral específica dirigida por los linfocitos Th. Por lo tanto, este proceso va a depender de la vía de entrada del agente patógeno al organismo, de la concentración de los antígenos provenientes del patógeno y principalmente, de la afinidad de los péptidos derivados de estos antígenos por el MHC y el TCR. De tal manera, que el éxito de la respuesta inmunitaria específica esta subordinado a la notable propiedad de los linfocitos derivados del timo o linfocitos T, para reconocer y discriminar entre una amplia variedad de antígenos extraños y generar entonces una respuesta inmunitaria efectiva que requiere de activación y expansión rápida de los linfocitos antígeno específicos, seguido por una disminución precipitada en el número de estas células, aunque estableciendo el mantenimiento de células con una memoria de larga duración contra el antígeno que ha sido eliminado. Este proceso de activación de los linfocitos T, requiere de la participación de una serie de elementos, como son por una parte, la formación de la estructura constituida por el MHC, el péptido antigénico y el TCR, y por la otra, la presencia de moléculas coestimuladoras, señales de fosforilación y desfosforilación, activación de factores de transcripción, proliferación y diferenciación.

Los linfocitos B son un tipo particular de células que también actúan como APCs para los linfocitos T colaboradores y que poseen en su superficie anticuerpos que funcionan como receptores muy específicos para un determinado antígeno y que además están involucrados en los mecanismos de respuesta inmunitaria adaptativa. Este receptor hace que la participación de los linfocitos B sea mucho más eficiente y específica que el resto de las CPAs y por esta razón, su respuesta se considera monoclonal. Los linfocitos B, según su estado de activación, se pueden clasificar en linfocitos B de memoria que mantienen su especificidad aunque no estén activados, y las células plasmáticas que son los linfocitos B que una vez que han reconocido el antígeno, se diferencian para adquirir la capacidad de producir anticuerpos específicos.

Como sucede con los linfocitos B, la diversidad del repertorio de las células T se determina por la capacidad de los progenitores de

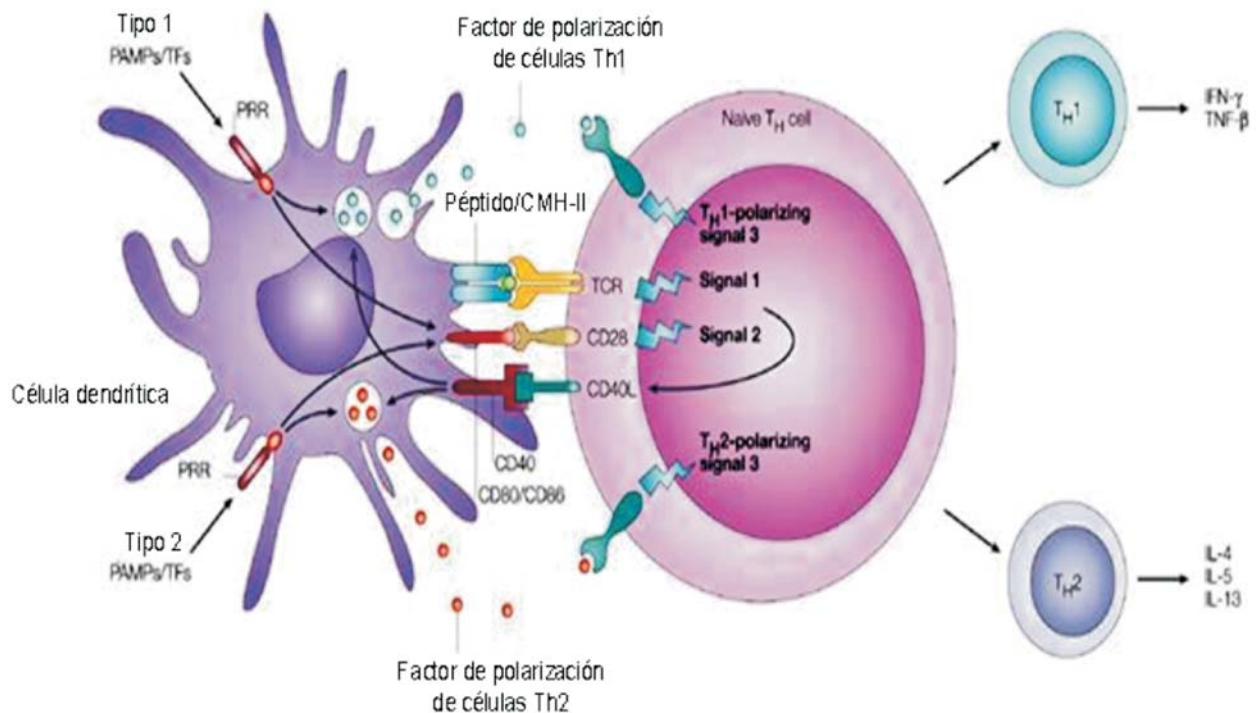
estas células en desarrollo, para reacomodar y modificar los genes que codifican para la expresión de sus receptores de antígenos. El conocimiento de la estructura y función del TCR, así como de los mecanismos involucrados en la activación y modulación de la respuesta desencadenada como consecuencia de la interacción con el antígeno, es esencial para comprender la complejidad de la respuesta inmunitaria que va a conducir a la eliminación del agente extraño que origina todo este proceso.

De acuerdo a lo anteriormente descrito, para que los linfocitos T cumplan con sus funciones efectoras necesitan ser activados, y como se observa en la Figura 2, la respuesta adaptativa requiere de al menos dos señales para que ocurra de manera efectiva. La primera señal es antígeno específica y es iniciada por la unión del TCR con su ligando específico formado por el péptido inmunogénico unido a la molécula transmembranal del MHC, lo cual induce la entrada del linfocito T al ciclo celular. La segunda señal denominada coestimuladora es crítica para la activación de los linfocitos T y por lo tanto es requerida para la producción de citocinas y la proliferación. La coestimulación es proporcionada por la unión específica de correceptores (CD4, CD8, CD2, CD11a/CD18, CD28, CD40L, CD30, CD26, CD27, CD43, CD44, CD45, CD82, 4-1BB, entre otros) a sus ligandos que normalmente se encuentran en la superficie de CPAs profesionales.

Estas señales, como muchas otras que son generadas por la unión de receptores expresados sobre la superficie de los linfocitos, son transmitidas al compartimiento intracelular, donde se inician cascadas de eventos bioquímicos que finalmente producen una respuesta celular.

Los dos eventos moleculares antes mencionados ocurren en el linfocito T ante la presencia de un agente extraño o patógeno. Así, la respuesta originada coordinadamente por estos dos sistemas de receptores independientes sobre los linfocitos T, ocurre como una verdadera consecuencia de la respuesta inmunitaria, donde la coestimulación finalmente induce señales de traducción intracelulares con la subsiguiente producción de IL-2 como factor de crecimiento autocrino, llevando a la generación de una población expandida de linfocitos T efectoras.

La versatilidad del TCR como un complejo de señalización implica que existe un intrincado



**Figura 2.** Señales requeridas para la activación de linfocitos T y polarización Th1 y Th2. Para que ocurra la activación de los linfocitos T se requieren de las señales derivadas de las células dendríticas: la primera señal es antígeno específica y es mediada a través del TCR unido al MHC-II y el péptido procesado luego del internamiento del patógeno vía PRRs, la segunda señal es coestimuladora y finalmente, la señal polarizante mediada por factores solubles o unidos a la membrana, como IL-12 y CCL2 .

enlace entre señales específicas y la adquisición de funciones efectoras por los linfocitos T. La estimulación de los linfocitos T a través del complejo TCR/CD3 en ausencia de señales coestimuladoras, conduce a una anergia clonal, a tolerancia antígeno específica y por ende al proceso de apoptosis in vivo. Se ha descrito que la inducción de fosforilación de la tirosinasa p56lck, restringida a linfocitos T, es estrictamente dependiente de la coestimulación a través de moléculas accesorias, donde se involucra a la fosfolipasa C (PLC), la proteincinasa C (PKC) y la familia de las MAPK.

Un hecho crucial en la inmunología ha sido la identificación y caracterización de una familia extensa de moléculas relacionadas con los linfocitos T, denominadas proteínas coestimuladoras o correceptores, que originan diferentes formas de señales de coestimulación, pero que tienen como función final desencadenar

una respuesta más efectiva que vaya mas allá del tejido linfoide. La señal necesaria para la activación del linfocito T denominada de coestimulación, es independiente del receptor antigénico y es crítica para obtener una activación total, una proliferación celular sostenida, prevenir la anergia o la apoptosis, inducir diferenciación hacia el estado efector y de memoria, así como la cooperación célula-célula.

Hasta la fecha se han identificado una gran variedad de estos correceptores y sus ligandos, como son CD4 y CD8; CD28, B7, CTLA-4, PD-1 y PD-1L; coestimulador inducible (ICOS) y B7h; antígeno estable al calor (HSA); 4-1BB (CD137); CD40L (CD154) y CD40; OX40 (CD134); CD27; CD30; LIGHT; LFA-1 e ICAM; CD2, CD44 y SLAM; CD98 y CD26, entre otros, de los cuales describiremos algunos a continuación.

Una de las moléculas coestimuladoras más estudiadas y mejor caracterizadas es CD28. CD28 es la molécula coestimuladora positiva por excelencia



de los linfocitos T cuyos ligandos llamados B7.1 (CD80) y B7.2 (CD86), se encuentran sobre la superficie de las CPAs. Esta molécula coopera con la activación del linfocito T en presencia de la estimulación vía TCR, la cual por si sola es insuficiente para inducir proliferación. La actividad coestimuladora de CD28 ha sido demostrada ampliamente en modelos tanto *in vitro* como *in vivo*, mediante el entrecruzamiento de este receptor con anticuerpos monoclonales y también en experimentos en donde se bloquea su señalización en ratones normales y deficientes en CD28. Además de incrementar la proliferación de los linfocitos T y la producción de citocinas, la activación vía CD28 incrementa la supervivencia de los linfocitos T y puede prevenir la inducción de anergia. La coestimulación mediada por CD28 también incrementa en los linfocitos T la expresión de otras moléculas como la CD40L, la cual se ha demostrado que es vital para el complemento total de señales activadoras de los linfocitos T efectoras,

Como resultado de la activación de los linfocitos T, también se observa la expresión del ligando de CD40 (CD40L o CD154), molécula igualmente necesaria para la activación de estas células, que además actúa en la regulación positiva de B7 y esto puede amplificar aun más la respuesta del linfocito T al antígeno, a través de señales generadas vía CD28. Algunos estudios indican que la ausencia de esta molécula puede causar fallas para inducir la respuesta de linfocitos T CD4+. La interacción entre CD40 y CD40L es importante para la generación de una respuesta adecuada de linfocitos T colaboradores y linfocitos T citotóxicos (CTL), ya que CD40 media la inducción de elementos coestimuladores e inflamatorios después de la maduración de las APCs, resultando esto en una óptima expansión y supervivencia de los linfocitos T CD4+ y CD8+ efectoras, como también consecuencias en la maduración y diferenciación de las células Th1.

La interacción CD40-CD40L es importante para muchos procesos, así, en los linfocitos B actúa en la proliferación y el cambio de isotipo de inmunoglobulina y además los rescata de la apoptosis. La señal coestimuladora dependiente de CD40L sobre la superficie del linfocito T, induce la actividad coestimuladora sobre células dendríticas mediante la interacción CD40-CD40L, con la subsiguiente producción de IL-12, IL-18 y otras citocinas por parte de los macrófagos y las células

dendríticas.

Se ha evidenciado que la replicación de los patógenos y la estimulación antigénica, incrementan las señales del TCR y los niveles de expresión de las moléculas coestimuladoras. Diversos estudios han demostrado la importancia de la interacción entre: CD40-CD40L, OX40-OX40L, CD28-B7 y 41BB-41BBL, para la generación de una respuesta T específica durante una infección por virus. En este sentido se ha observado en modelos animales que la ausencia de CD28 frente a la infección aguda por diversos virus (virus de la coriomeningitis linfocítica, virus del herpes simple o HSV e influenza), conduce a una disminución de la respuesta inmune T CD4+ específica, asociado a una reducción en la producción de IL-2. Este mismo efecto se observa en los linfocitos T CD4+ en ausencia de CD40L (49). Adicionalmente, la interacción de CD40 y CD40L promueve la generación de CTL específicas contra virus. Una de las áreas que está actualmente en estudio, es como estas señales coestimuladoras son mantenidas en el caso de infecciones crónicas, como en las infecciones por VHB, virus de la hepatitis C (VHC) y VIH. En el caso de la infección por VIH se ha reportado una reducción de la expresión de CD28 en células T CD8+ específicas, incrementando así su umbral de activación para mediar funciones de citotoxicidad y producción de IFN- $\gamma$ ; este efecto también es observado en los linfocitos T CD4 de los pacientes infectados.

### **Desarrollo de las subpoblaciones de linfocitos Th y polarización de la respuesta inmunitaria**

Los linfocitos T han sido subdivididos en las poblaciones T CD4+ y T CD8+ por sus diferencias en el reconocimiento antigénico a nivel de superficie. Cada grupo tiene funciones únicas; así, los linfocitos T CD4+ tienen una función cooperadora para una respuesta humoral con producción de anticuerpos, mientras que los T CD8+ ejercen una función citotóxica. Sin embargo, los linfocitos T CD4+ han sido correlacionados *in vivo* no solo con la producción de anticuerpos por los linfocitos B, sino también con la hipersensibilidad retardada y la citotoxicidad en infecciones virales y bacterianas. A los linfocitos T CD8+ también se les ha delineado no solo la función como célula efectora para destruir células



Generalmente, la mayor parte de la respuesta inmune está cualitativa y cuantitativamente adaptada para generar resultados óptimos. Por medio de mecanismos homeostáticos se controla la autoinmunidad natural, y el número de células T se mantiene en niveles constantes. Estos mecanismos son muchos y complejos, pero probablemente involucran la inmunorregulación. El concepto de células T supresoras surgió cuando se demostró que la estimulación del sistema inmune por antígenos timo-dependientes podía dar lugar a la generación de células T supresoras, que eran capaces de inhibir la diferenciación de células T colaboradoras o de células efectoras antígeno-específicas.

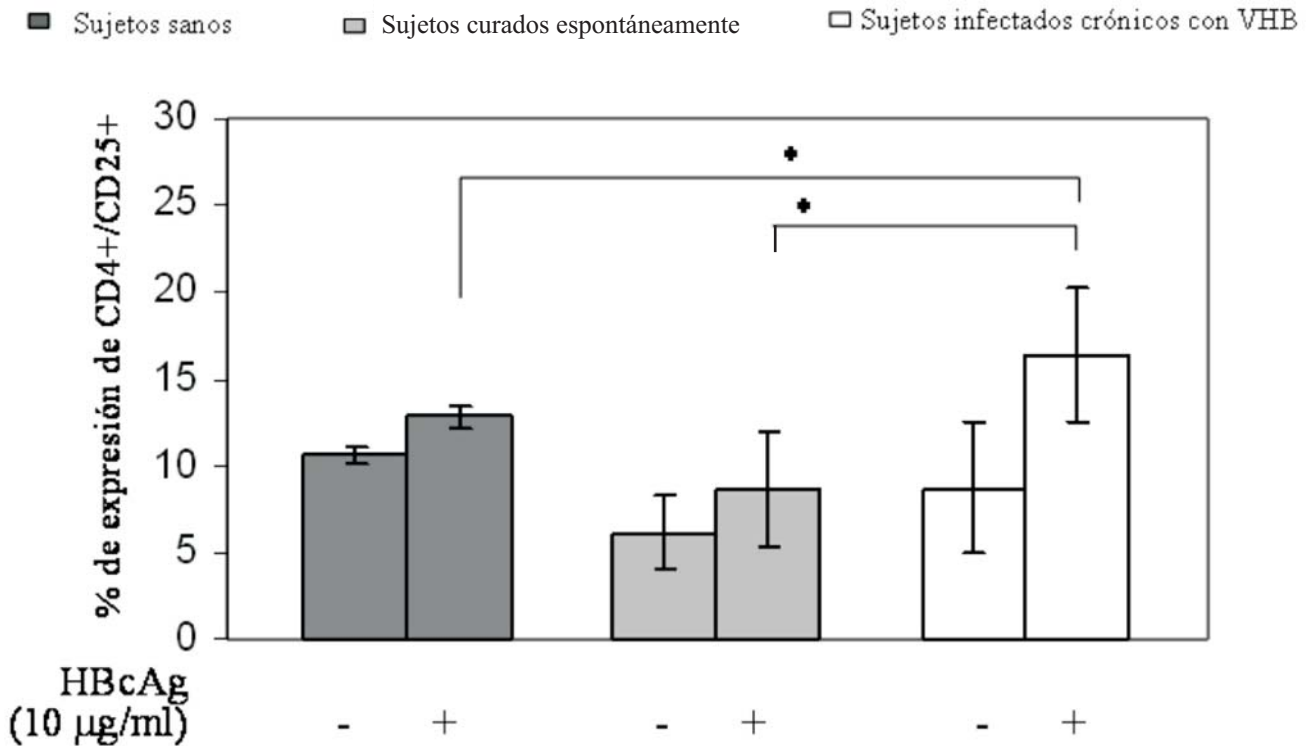
Entre las células Treg CD4<sup>+</sup> se pueden distinguir dos subtipos, que pueden ser diferenciadas por su especificidad y mecanismos efectores. El primer grupo se genera durante el proceso de maduración de las células T, que da como resultado una población "natural" que sobrevive por largos períodos en la periferia para prevenir reacciones autoinmunes potencialmente patológicas. Las células Treg CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> naturales ejercen sus efectos supresores a través del contacto celular por medio de receptores de membrana. Esta población representa entre el 5-10% del total de células T CD4<sup>+</sup> de sangre periférica. Las células Treg CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> aisladas de sangre fresca *in vitro*, son poco respondedoras a la activación alogénica y policlonal. Sin embargo, en cocultivo son capaces de suprimir la proliferación de células T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> convencionales y dicha supresión ocurre después que estas células Treg son activadas a través de su TCR. Una vez activadas, la capacidad inhibitoria de las células Treg CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> es inespecífica, y el mecanismo de supresión es independiente de la especificidad antigénica de la población de células T efectoras. Las células Treg CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> se caracterizan por la expresión de diferentes marcadores de activación entre los que se incluyen, el glucocorticoide inducido por la familia de receptores relacionados a TNFR (GITR), OX40 (CD134), L-selectina (CD62L) y CTLA-4 (CD152). Por otro lado, se ha postulado que el factor de crecimiento transformante (TGF)- $\beta$  unido a membrana es responsable de la actividad inhibitoria de las células Treg CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>. Con respecto al desarrollo y función de las células Treg CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, recientemente se ha identificado que el factor de transcripción FoxP3 tiene una función

muy importante.

El segundo subtipo de células Treg es adaptativo y se desarrolla como consecuencia de la activación de células T maduras bajo condiciones subóptimas de antígeno y/o coestimulación. En contraste con las células Treg CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> naturales, no requieren del contacto celular y su mecanismo supresor es mediado principalmente a través de citocinas supresoras solubles como IL-10 y TGF- $\beta$  (59). Éstas son células T supresoras secundarias y se desarrollan a partir de células T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> convencionales en la periferia. Estas células Treg adaptativas a su vez se clasifican en dos subtipos, las células Tr1 y las Th3. Las células Tr1 se caracterizan por su capacidad para producir grandes cantidades de IL-10 y niveles bajos o moderados de TGF- $\beta$ , en tanto que las células Th3 producen preferencialmente TGF- $\beta$ .

Finalmente, los dos subtipos de células Treg pueden funcionar en escenarios inmunes distintos, dependiendo del contexto donde se exponga el antígeno, la naturaleza de la respuesta inmune y del repertorio de TCR de las células individuales. En la infección por el VHC se ha demostrado recientemente que los linfocitos CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> constituyen una población altamente diferenciada y aparentemente juegan un papel importante en la persistencia viral, suprimiendo la respuesta de los linfocitos T anti-VHC específicos, mediante un mecanismo de contacto célula-célula. Asimismo, se ha reportado que las células CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> pueden modular la función y expansión de células CD8 VHB específicas en pacientes infectados. En un estudio que se ha venido realizando en el Instituto de Inmunología Clínica de la Universidad de los Andes, cuyo propósito es el de explorar elementos clave dentro de la inmunopatogenia de la hepatitis B, se ha observado que pacientes con infección crónica por el VHB, tienen un incremento en el número total de las subpoblaciones CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> en respuesta a la estimulación específica con el antígeno core del VHB, en comparación con sujetos que han controlado espontáneamente la infección y sujetos sanos (Fig. 4) (datos no publicados).

El escenario observado, en donde prevalece un microambiente inhibitorio, podría explicar una activación ineficiente de poblaciones linfoides, reflejado en disminución antígeno específica de moléculas coestimuladoras y marcadores tempranos de activación. El desequilibrio en la respuesta inmunitaria ocasiona una incapacidad



**Figura 4.** Frecuencias de células CD4+CD25+ inducidas por estimulación con el antígeno core del VHB (HBcAg), en sujetos sanos, sujetos que curaron espontáneamente de la infección y sujetos infectados crónicos con el VHB. La gráfica muestra el porcentaje de células que expresan conjuntamente las moléculas CD4 y CD25, inducidas mediante la estimulación con 10mg/ml of HBcAg, en sujetos normales (izquierda), sujetos con inmunidad natural (centro) e individuos infectados crónicos con VHB (derecha). Los análisis fueron realizados en la subpoblación seleccionada de células CD4+, dibujada en una gráfico de puntos usando los parámetros de “side scatter” y positividad para CD4. Los datos representan valores promedio de porcentajes de expresión y son mostrados en intervalos de confianza, \* $p < 0.01$

para eliminar el virus y la progresión hacia un proceso inflamatorio crónico que predispone al daño hepático permanente.

### Inmunopatogenia de las infecciones virales

El control de las infecciones virales se ha relacionado exclusivamente con la destrucción antígeno específica de células infectadas, mediada por el sistema inmunitario. Sin embargo, estudios recientes han mostrado que las infecciones virales severas pueden ser controladas por mecanismos no citopáticos dependientes de citocinas, aunque es generalmente aceptado que la eliminación de los virus intracelulares por la respuesta inmunitaria, incluyendo los causantes de la hepatitis y la inmunodeficiencia humana, requiere de la destrucción de las células infectadas por los CTL, restringidos por el MHC clase I y que las células blanco sean destruidas por la vía de la perforina o por la vía dependiente de Fas. Esta sensibilidad

relativa de estos virus a tales mecanismos de defensa depende no solo de las características de cada virus, sino también de la capacidad de la célula infectada para producir los factores antivirales intracelulares apropiados.

Dependiendo de la naturaleza del virus, las células infectadas pueden ser inducidas para producir citocinas antivirales y otros mecanismos de defensa tales como la apoptosis, inhibiendo uno o más pasos en el ciclo de vida del virus, limitando la extensión de la infección. Estas citocinas pueden formar parte de las quimiocinas, las cuales tienen el potencial para reclutar células inflamatorias dentro del tejido infectado y activar otras células para que cumplan funciones efectoras, como son las de regular la expresión de moléculas del MHC y aumentar el procesamiento y transporte de péptidos virales, para que sean presentados eficientemente por proteínas del MHC en la superficie de las células infectadas. En este particular la MIP-1a es una quimiocina importante que participa en la

inflamación inducida por ciertas infecciones virales, ya que es quimiotáctica para células NK. Otra quimiocina denominada MIG promueve la migración de linfocitos T activados previo a la acción ejercida por el IFN. De esta manera se demuestra la participación de ciertas quimiocinas en mediar mecanismos de defensa y supervivencia de tejidos afectados durante una infección viral.

Por lo tanto, las citocinas juegan un papel esencial en la respuesta del hospedador contra las infecciones virales, no solamente por su actividad antiviral sino por coordinar todo un rango de respuestas designadas a limitar la infección, al generar cascadas de señalización. En las infecciones virales las citocinas son producidas luego de la interacción de proteínas virales con proteínas de superficie de las células efectoras. También algunas proteínas que no están presentes durante el proceso de infección pero que se producen durante el curso de la replicación viral, pueden afectar la señalización celular induciendo de esta manera la secreción de citocinas y finalmente, la acumulación de ARN viral induce señales que son capaces de generar una respuesta temprana del hospedador para eliminar el virus.

Luego de haber reconocido al péptido viral como extraño, el linfocito T colaborador específico se diferencia hacia: un patrón de respuesta Th1, para producir IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$  e IL-2 ; o un patrón Th2, que produce las citocinas IL-4, IL-5, IL-6 e IL-9. En el caso de las respuestas del tipo Th1, se estimulará la diferenciación de los precursores de los CTL a CTL maduros y parcialmente también la respuesta humoral. Si la respuesta es Th2, se estimulará más específicamente la diferenciación de los linfocitos B a células plasmáticas y la producción de anticuerpos.

Otras citocinas tales como IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-12, IL-13 e IL-18 pueden contribuir indirectamente en las respuestas antivirales por su capacidad de modular varios aspectos de la respuesta inmunitaria, incluyendo la acción autocrina y paracrina del IFN. En este sentido, muchos estudios han evidenciado que secundario a la infección viral, el patrón de citocinas secretado determina la naturaleza de la respuesta inmunitaria que es inducida, y donde la capacidad del hospedador a responder de la manera más apropiada y efectiva tiene un profundo efecto sobre si la infección viral es resuelta, persiste o se produce daño irreversible

en el hospedador.

La posibilidad de doble respuesta contra los virus podría explicar de alguna forma como el sistema inmunitario busca, con un patrón del tipo Th1, destruir aquellas células que ya han sido infectadas, mediante la activación de los CTL; por otro lado, la respuesta del tipo Th2, evita la propagación del virus entre las células, al inducir la producción de anticuerpos capaces de neutralizarlo u opsonizarlo, proceso que es mediado por los linfocitos B, tal y como ocurre en la infección por VHB.

Durante algunas infecciones virales, los anticuerpos antivirales específicos, participantes activos de la respuesta inmunitaria humoral, contribuyen a la eliminación del virus bloqueando su entrada dentro de células susceptibles, removiendo viriones infecciosos de la circulación y previniendo la diseminación viral extracelular. Esto bajo un proceso complejo que involucra no solamente anticuerpos antivirales específicos contra cada tipo de virus, sino también al sistema de complemento y células fagocíticas. Los agregados de virus y anticuerpos neutralizantes y no neutralizantes pueden bloquear la interacción física de muchos virus con sus receptores, lo que puede igualmente activar el sistema de complemento para la lisis viral. La fracción cristalizable (Fc) del anticuerpo unido al virus puede interactuar con los receptores Fc presentes sobre la superficie de células fagocíticas, acelerando la remoción de viriones de la circulación. Por otro lado, los anticuerpos también pueden cumplir funciones antivirales que no involucran neutralización de viriones extracelulares. Así, la deposición de anticuerpos en la superficie de células infectadas puede prevenir la liberación de viriones por la célula infectada.

### **Estrategias virales para evadir la respuesta inmune**

El propósito del desarrollo de una respuesta inmune antiviral es tener la capacidad de detectar al virus y poder neutralizarlo con daño mínimo de los tejidos propios. Los virus han desarrollado varias estrategias de evasión de la respuesta inmune del hospedador para poder replicarse y asegurar su supervivencia. A continuación se discuten brevemente algunas de estas tácticas.

### *Interferencia con la presentación antigénica a través de moléculas HLA de clase I*

Debido a que las APCs presentan los antígenos virales en el contexto de moléculas MHC de clase I para activar la respuesta de CTL, los virus tratan de interferir con la respuesta antiviral disminuyendo la expresión de estas en la membrana celular de las APCs. Asimismo, los virus pueden disminuir la expresión de dichas moléculas en las células infectadas haciéndolas invisibles al ataque de los CTL específicos. La disminución en la expresión de MHC de clase I puede ser secundaria a: disminución de la transcripción de genes MHC, bloqueo de las funciones de la proteína TAP, disminución diferencial de la expresión de moléculas MHC de clase I, por ejemplo, disminuyendo la expresión de HLA-A y -B pero no la de HLA-C y HLA-E, ligandos para receptores inhibitorios en NK.

### *Disminución de la expresión de MHC de clase II*

La expresión de MHC de clase II sobre la superficie de las APC es esencial para la presentación antigénica a los linfocitos T CD4+, lo cual se traduce en: activación y proliferación de linfocitos T cooperadores específicos. Los virus a su vez, codifican proteínas capaces de interferir con la expresión de proteínas MHC clase II que disminuyen la transcripción de sus genes, o alteran su tráfico normal dentro de la célula.

### *Disminución de la expresión de moléculas coestimuladoras*

Una variedad de moléculas coestimuladoras es expresada sobre la superficie de las CPA profesionales y otras células del hospedador. Estas moléculas interactúan con sus ligandos en el sistema inmune, lo que representa un elemento clave en la presentación de antígenos virales a los linfocitos T y B. Muchos virus inhiben la respuesta inmune del hospedador a nivel de la fase inductora y efectora, a través de una disminución de la expresión de moléculas coestimuladoras. Por ejemplo Nef, Vpu y Gp160, proteínas del VIH que reducen la expresión de CD4 y CD28 en células infectadas.

### *Evasión de la respuesta de CTL mediante variación*

### *antigénica*

Esta es una estrategia muy importante utilizada por virus ARN, los cuales poseen genomas muy pequeños y no pueden codificar múltiples proteínas de evasión. Está basada en los errores de transcripción que a menudo ejecuta la ARN polimerasa, y a una elevada tasa de replicación viral, lo que ocasiona mutaciones puntuales aleatorias, tanto en proteínas estructurales como no estructurales, lo que conduce a las llamadas "quasiespecies", donde las CTL son incapaces de reconocer células infectadas, especialmente si las mutaciones han ocurrido en los epitopos que reconocen las CTL. Estas mutaciones dirigen a las llamadas mutantes de escape, capaces de evadir la respuesta inmune del hospedador con mucha eficiencia. Un ejemplo clásico es el VHC y el VIH.

### *Evasión de la respuesta inmune a través de latencia viral*

Los virus pueden evadir la respuesta inmune del hospedador haciéndose latentes e invisibles al sistema inmune. Durante este periodo los virus pueden infectar células permisivas o semipermisivas del hospedador y expresar un número mínimo de genes virales, estrictamente necesarios para mantener el virus en las células del hospedador. Un ejemplo clásico de este tipo es el virus Epstein-Barr.

### *Interferencia con la apoptosis de células infectadas*

Los virus codifican varias proteínas para modular la apoptosis o muerte celular programada, específicamente: inhibiendo las caspasas, codificando homólogos de FLIP que impiden el reclutamiento de FLICE o caspasa 8 para iniciar la apoptosis en el complejo de muerte, disminución de la expresión de receptores de muerte en células infectadas, codificando homólogos de proteínas antiapoptóticas, inactivando proteínas proapoptóticas, inhibiendo la activación del proto-oncogen p53, interfiriendo con moléculas de señalización intracelular (revisado en referencia 97).

El hospedador responde a las infecciones virales a través de la producción de una variedad de citocinas y quimiocinas. No es de sorprender, que los virus hayan desarrollado varias estrategias para

enfrentar a estas proteínas. Estas tácticas incluyen: producción de inhibidores, de factores tipo "señuelo" o de versiones modificadas de estos mediadores solubles del hospedador. Por ejemplo, el virus de Epstein-Barr codifica una proteína llamada vIL-10 que es homóloga a la IL-10 humana inmunosupresora y capaz de inhibir la secreción de IFN- $\gamma$  por los monocitos.

## Conclusiones

Los agentes virales causantes de infecciones en humanos, continúan siendo problemas de salud pública a nivel mundial, a pesar de que se ha avanzado considerablemente en la comprensión sobre el papel que juegan proteínas tanto virales como del hospedador en la susceptibilidad a la infección viral y por ende a la enfermedad. Una gran cantidad de esfuerzos para entender las bases moleculares de la interacción virus-hospedador han conducido a la identificación de productos de genes específicos que juegan un papel crucial en determinar el destino de la infección.

Una gran variedad de agentes virales no son citopáticos por naturaleza, y la interacción del agente infeccioso con los elementos tanto innatos como adquiridos de la respuesta inmune, generan una respuesta inflamatoria con consecuencias que pueden ser autolimitadas o permanentes. Por otro lado, los virus han desarrollado una diversidad de estrategias para evadir la respuesta inmune del hospedador. Estas habilidades son tan diversas como los virus mismos, pero en general cada virus utiliza diferentes formas para evadir la respuesta inmune. Por ejemplo, los virus de ADN pueden codificar múltiples proteínas con blancos en diferentes elementos de la respuesta inmune, mientras que los virus ARN poseen como principal táctica, su gran variabilidad genética producto de errores en la transcripción de su material genético, lo que los hace invisibles a los elementos efectoros de la respuesta inmune del hospedador. El entendimiento de la respuesta inmune activada como consecuencia del contacto entre los virus y el hospedador, y los mecanismos de evasión de la respuesta inmune utilizados por los patógenos virales, puede contribuir al desarrollo de estrategias terapéuticas racionales para prevenir y enfrentar la infección.

## Agradecimiento

Este trabajo fue financiado en parte mediante un proyecto del FONACIT identificado con el código G-2005000407 y por el CDCHT de la Universidad de los Andes código [M-864-06-07-A](#).

**Correspondencia:** Dra. Lisbeth Berrueta, Instituto de Inmunología Clínica, Edificio Louis Pasteur, Anexo al IAHULA, Av. 16 de Septiembre, Mérida-Venezuela.

e-mail: [lberruet@ula.ve](mailto:lberruet@ula.ve)

## Referencias

1. Pasare, C., Medzhitov, R. 2005. Toll-like receptors: linking innate and adaptive immunity. *Adv. Exp. Med. Biol.* 560:11-8.
2. Guidotti, L., Chisari, F. 2001. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. *Annu. Rev. Immunol.* 19:65-91.
3. Chisari, F. 2000. Viruses, immunity, and cancer: Lessons from hepatitis B. *Am J. Pathol.* 156:1117-32.
4. Chan, D.C., Kim, P.S. 1998. HIV entry and its inhibition. *Cell* 93:681-4.
5. Rehermann, B., Chisari, F. 2000. Cell-mediated immune response to the hepatitis C virus. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 242:299-325.
6. Doherty, D., O'Farrelly, C. 2000. Innate and adaptive lymphoid cells in the human liver. *Immunol. Rev.* 174:5-20.
7. Moretta, L., Ciccone, E., Mingari, M., Biassoni, R., Moretta, A. 1994. Human natural killer cells: origin, clonality, specificity, receptors. *Adv. Immunol.* 55:341-58.
8. Chisari, F., Ferrari, C. 1995. Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Annu. Rev. Immunol.* 13:29-60.
9. Franco, A., Ferrari, C., Sette, A., Chisari, F. 1995. Viral mutations, TCR antagonism and escape from the immune response. *Curr. Opin. Immunol.* 7:524-31.
10. Abbas, A., Lichtman, A., Pober, J. 2000. *Cellular and Molecular Immunology*: Saunders, Philadelphia, PA.
11. Heinkelein, M., Sopper, S., Jassoy, C. 1995. Contact of human immunodeficiency virus type 1-infected and uninfected CD4<sup>+</sup> T lymphocytes is highly cytolytic for both cells. *J. Virol.* 69:6925-31.
12. Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Capra, J.D. 1999. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. Current Biology Publications, London.
13. Hertzog, P., O'Neill, L., Hamilton, J. 2003. The interferon in TLR signaling: more than just antiviral. *Trends Immunol.* 24:534-9.
14. Parker, L.C., Whyte, M.K., Dower, S.K., Sabroe, I. 2005. The expression and roles of Toll-like receptors in the biology of the human neutrophil. *J. Leuk. Biol.* 77:886-92.
15. Morrison, L.A. 2004. The Toll of herpes simplex virus infection. *Trends Microbiol.* 12:353-6.
16. Mogensen, T., Paludan, S. 2001. Molecular pathways in virus-induced cytokine production. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 65:131-50.
17. Ager, A. 2001. Inflammation: border crossings. *Nature* 421:703-5.

18. Biron, C., Brossay, L. 2001. NK cell and NKT cells in innate defense against viral infections. *Curr. Opin. Immunol.* 13:458-64.
19. Liu, Y. 2005. IPC: professional type 1 interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Annu. Rev. Immunol.* 23:275-306.
20. Xiong, W., Wang, X., Liu, X., Xiang, L., Zheng, L., Yuan, Z. 2004. Interferon-inducible MyD88 protein inhibits hepatitis B virus replication. *Virology* 319:306-14.
21. Sepúlveda, C., Puentes, J. 2000. Células natural killer y el sistema inmune innato en la patología infecciosa. *Rev. Med. Chile* 128:1361-70.
22. Ritz, J., Schmidt, R., Michon, J., Hercend, T., Schlossman, S. 1988. Characterization of functional surface structures on human natural killer cells. *Adv. Immunol.* 42:181-211.
23. Ortaldo, J., Sharrow, S., Timonen, T., Herberman, R. 1981. Determination of surface antigens on highly purified human NK cells by flow cytometry with monoclonal antibodies. *J. Immunol.* 127:2401-9.
24. Scala, G., Djeu, J.Y., Allavena, P. 1986. Cytokine secretion and noncytotoxic functions of human large granular lymphocytes. *En, Immunobiology of Natural Killer Cells.* E Lotzova, R Herberman, eds. CRC Press, Boca Ratón, FL. 133-44.
25. Ryan, J., Seamam, W. 1997. Divergent functions of lectin-like receptors on NK cells. *Immunol. Rev.* 155:79-89.
26. Arase, H., Arase, N., Saito, T. 1996. Interferon gamma production by natural killer (NK) cells and NK 1.1 and T cells upon NKR.P1 cross-linking. *J. Exp. Med.* 183:2391-6.
27. Chang, C., Rodriguez, A., Carretero, M., Lopez-Botel, M., Phillips, J., Lanier, L. 1995. Molecular characterization of human CD94: a type-II membrane glycoprotein related to the C-type lectin superfamily. *Eur. J. Immunol.* 48:2433-7.
28. See, D., Khemka, P., Sahl, L., Bui, T., Tilles, J. 1997. The role of natural killer cells in viral infections. *Scand. J. Immunol.* 46:217-24.
29. Kronenberg, M., Gapin, L. 2002. The unconventional lifestyle of NKT cells. *Nat. Rev. Immunol.* 2:557-68.
30. Bendelac, A., Rivera, M., Park, S., Roark, J. 1997. Mouse CD1-specific NK1 T cells: development, specificity, and function. *Annu. Rev. Immunol.* 15:535-62.
31. Godfrey, D., Hammond, K., Poulton, L., Smyth, M., Baxter, A. 2000. NKT cells: facts, functions and fallacies. *Hum. Immunol.* 21:573-83.
32. Di Santo, J., Colucci, F., Guy-Grand, D. 1998. Natural killer and T cell of innate and adaptative immunity: lymphoid compartments with different requirements for common  $\gamma$  chain-dependent cytokines. *Immunol. Rev.* 165:29-38.
33. Chambers, C., Allison, J. 1999. Costimulatory regulation of T cell function. *Curr. Opin. Cell Biol.* 11:203.
34. Clark, E.A., Niro, H. 2002. Regulation of B cell fate by antigen receptor signals. *Nat. Rev. Immunol.* 2:945-56.
35. Leo, A., Wienands, J., Baier, G., Horejsi, V., Schraven, B. 2002. Adapters in lymphocyte signaling. *J. Clin. Invest.* 109:301.
36. Madrenas, J. 1999. Differential signalling by variant ligands of the cell receptor and the kinetic model of T cell activation. *Life Sci.* 64:717.
37. Schlom, J., Hodge, J. 1999. The diversity of T-cell co-stimulation in the induction of antitumor immunity. *Immunol. Rev.* 170:73-84.
38. Mueller, D. 2000. T cells: A proliferation of costimulatory molecules. *Curr. Biol.* 10:227.
39. Schröder, A., Qhehl, P., Müller, J., Samstag, Y. 2000. Conversion of p56lck to p60lck in human peripheral blood T lymphocytes is dependent on co-stimulation through accessory receptors: involvement of phospholipase C, protein kinase C and MAP-kinases in vivo. *Eur. J. Immunol.* 30:635.
40. Frauwirth, K., Thompson, C. 2002. Activation and inhibition of lymphocytes by costimulation. *J. Clin. Invest.* 109:295-9.
41. Chambers, C., Allison, J. 1997. Co-stimulation in T cell responses. *Curr. Opin. Immunol.* 9:396-404.
42. Grewal, I., Flavell, R. 1996. A central role CD40 ligand in the regulation of CD4+ T cell responses. *Immunol. Today* 17:410-14.
43. Yang, Y., Wilson, J. 1996. CD40 ligand-dependent T cell activation, requirement of B7-CD28 signaling through CD40. *Science* 273:1862-4.
44. Hutloff, A., Dittrich, A., Beier, K., Eljaschewitsch, B., Kraft, R., Anagnostopoulos, I., Kroczeck, R. 1999. ICOS is an inducible T-cell co-stimulator structurally and functionally related to CD28. *Nature* 397:263-6.
45. Johnson-Leger, C., Christensen, J., Klaus, G. 1998. CD28 co-stimulation stabilizes the expression of the CD40 ligand on T cells. *Int. Immunol.* 10:1083-91.
46. Watts, T., DeBenedette, M. 1999. T cell co-stimulatory molecules other than CD28. *Curr. Opin. Immunol.* 11:286-93.
47. Mackey, M., Barth, R., Noelle, R. 1998. The role of CD40/CD154 interactions in the priming, differentiation, and effector function of helper and cytotoxic T cells. *J. Leuk. Biol.* 63:418-28.
48. O'Sullivan, B., Thomas, R. 2003. CD40L and dendritic cell function. *Crit. Rev. Immunol.* 23:83-107.
49. Bertram, E.M., Dawicki, W., Watts, T.H. 2004. Role of T cell costimulation in anti-viral immunity. *Semin. Immunol.* 16:185-96.
50. Whitmire, J.K., Ahmed, R. 2000. Costimulation in antiviral immunity: differential requirements for CD4(+) and CD8(+) T cell responses. *Curr. Opin. Immunol.* 12:448-55.
51. Lieberman, J., Shankar, P., Manjunath, N., Andersson, J. 2001. Dressed to kill? A review of why antiviral CD8 T lymphocytes fail to prevent progressive immunodeficiency in HIV-1 infection. *Blood* 98:1667-77.
52. Tsutsui, H., Mizoguchi, Y., Morisawa, S. 1991. There is no correlation between function and lymphokine production of HBs-antigen-specific human CD4+-cloned T cells. *Scand. J. Immunol.* 34:433-44.
53. Farrar, J., Asnagli, H., Murphy, K. 2002. T helper subset development: roles of instruction, selection, and transcription. *J. Clin. Invest.* 109:431-5.
54. Wahl, S.M., Vazquez, N., Chen, W. 2004. Regulatory T cells and transcription factors: gatekeepers in allergic inflammation. *Curr. Opin. Immunol.* 16(6):768-74.
55. Pope, M., Chung, S., Mosmann, T., Leibowitz, J., Gorczynski, R., Levy, G. 1996. Resistance of naive mice to murine hepatitis virus strain 3 requires development of a Th1, but not a Th2 response, whereas pre-existing antibody partially protects against primary infection. *J. Immunol.* 156:3342-49.
56. Bach, J., Francois, B. 2003. Regulatory T cells under scrutiny. *Nat. Rev. Immunol.* 3:189-98.



57. Gershon, R., Kondo, K. 1970. Cell interactions in the induction of tolerance: the role of thymic lymphocytes. *Immunol.* 18:723-37.
58. Bluestone, J., Abbas, A. 2003. Natural versus adaptive regulatory T cells. *Nat. Rev. Immunol.* 3:253-7.
59. Jonuleit, H., Schmitt, E. 2003. The regulatory T cell family: distinct subsets and their interrelations. *J. Immunol.* 171:6323-7.
60. Thornton, A., Shevach, E. 2000. Suppressor effector function of CD4+CD25+ immunoregulatory T cells is antigen nonspecific. *J. Immunol.* 164:183-90.
61. Takahashi, K., Brotman, B., Usuda, S., Mishiro, S., Prince, A. 2000. Full-genome sequence analyses of hepatitis B virus (HBV) strains recovered from chimpanzees infected in the wild: implications for an origin of HBV. *Virology* 267:58-64.
62. Nakamura, K., Kitani, A., Strober, W. 2001. Cell contact-dependent immunosuppression by CD4(+)CD25(+) regulatory T cells is mediated by cell surface-bound transforming growth factor beta. *J. Exp. Med.* 194:629-44.
63. Hori, S., Nomura, T., Sakaguchi, S. 2003. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 299:1057-61.
64. Fontenot, J., Gavin, M., Rudensky, A. 2003. Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nat. Immunol.* 4:330-6.
65. Roncarolo, M., Bacchetta, R., Bordignon, C., Narula, S., Levings, M. 2001. Type 1 T regulatory cells. *Immunol. Rev.* 182: 68-79.
66. Weiner, H. 2001. Induction and mechanism of action of transforming growth factor-beta-secreting Th3 regulatory cells. *Immunol. Rev.* 182:207-14.
67. Cabrera, T.Z., Xu, R., Firpi, Y., Rosen, R.J. et al. 2004. An immunomodulatory role for CD4(+)CD25(+) regulatory T lymphocytes in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 40:1062-71.
68. Franzese, O., Kennedy, P.T., Gehring, A.J., Gotto, J., Williams, R., Maini, M.K., Bertoletti, A. 2005. Modulation of the CD8+-T-cell response by CD4+ CD25+ regulatory T cells in patients with hepatitis B virus infection. *J. Virol.* 79:3322-8.
69. Goncalves, L., Albarran, B., Salmen, S. et al. 2004. The nonresponse to hepatitis B vaccination is associated with impaired lymphocyte activation. *Virology* 326:20-8.
70. Goncalves, L., Barboza, L., Albarrán, B., Salmen, S., Montes, H., Hernández, M., Berrueta, L. 2006. Patron de activación de linfocitos T en ausencia de respuesta protectora contra el virus de la hepatitis B. *Invest. Clin.* 47:83-96.
71. Schmidt, R., Caulfield, J., Michon, J. 1998. T11/CD2 activation of cloned human natural killer cells results in increased conjugated formation and exocytosis of cytolytic granules. *J. Immunol.* 140:991-1002.
72. Fanger, M., Shen, L., Graziano, R., Guyre, P.M. 1989. Cytotoxicity mediated by human Fc receptors for IgG. *Immunol. Today* 10:92-9.
73. Guidotti, L., Rochford, R., Chung, J., Shapiro, M., Purcell, R., Chisari, F. 1999. Viral clearance without destruction of cells during acute HBV infection. *Science* 284:825-29.
74. Cook, D. 1995. Requirement of MIP1a for an inflammatory response to viral infection. *Science* 269:1583-5.
75. Salazar, M., Orange, J., Biron, C. 1998. Early murine cytomegalovirus (MCMV) infections induces liver natural killer (NK) cell inflammation and protection through macrophage inflammatory protein 1a (MIP-1a) dependent pathways. *J. Exp. Med.* 187:1-14.
76. Salazar-Mather, T., Orange, J., Biron, C. 2000. A chemokine-to-cytokine-to chemokine cascade critical in antiviral defense. *J. Clin. Invest.* 105:985-93.
77. Tannenbaum, C. 1998. The CXC chemokines IP-10 and Mig are necessary for IL-12 mediated regression of the mouse RENCA tumor. *J. Immunol.* 161:927-32.
78. Estcourt, M., Ramshaw, I., Ramsay, A. 1998. Cytokine responses in virus infections: effects on pathogenesis, recovery and persistence. *Curr. Opin. Microbiol.* 1:411-8.
79. Burysek, L., Yeow, W., Lubyova, B., Kellum, M., Schafer, S., Huang, Y., Pitha, P. 1999. Functional analysis of human herpesvirus 8 encoded viral interferon regulatory factor 1 and its association with cellular interferon regulatory factor and p300. *J. Virol.* 73:7334-42.
80. Burysek, L., Yeow, W., Pitha, P. 1999. Unique properties of a second human herpesvirus 8 encoded interferon regulatory factor. *J. Hum. Virol.* 2:19-32.
81. Melville, M., Tan, S., Wambach, M., Song, J., Morimoto, R., Katse, M. 1999. The cellular inhibitor of the PKR protein kinase, P58 (IPK), is an influenza virus activated co-chaperone that modulates heat shock protein 70 activity. *J. Biol. Chem.* 274:3797-803.
82. Thomson, A. 1998. *The Cytokine Handbook*, 3rd ed. Academic Press, San Diego.
83. Srikiatkachorn, A., Braciale, T. 1997. Virus specific CD8 T lymphocytes downregulate T helper cell type 2 cytokine secretion and pulmonary eosinophilia during experimental murine respiratory syncytial virus infection. *J. Exp. Med.* 186:421-32.
84. Sethi, S., Bianco, A., Allen, J., Knight, R., Spiteri, M. 1997. Interferon gamma downregulates the rhinovirus induced expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) on human airway epithelial cells. *Clin. Exp. Immunol.* 110:362-9.
85. Guidotti, L., Chisari, F. 2000. Cytokine-mediated control of viral infections. *Virology* 273:221-7.
86. Ashrafi, G.H., Haghshenas, M.R., Marchetti, B., O'Brien, P.M., Campo, M.S. 2005. E5 protein of human papillomavirus type 16 selectively downregulates surface HLA class I. *Int. J. Cancer* 113:276-83.
87. Ashrafi, G.H., Tsirimonaki, E., Marchetti, B., O'Brien, P.M., Sibbet, G.J., Andrew, L., Campo, M.S. 2002. Down-regulation of MHC class I by bovine papillomavirus E5 oncoproteins. *Oncogene* 21:248-59.
88. Brown, J.A., Rogers, E.M., Boss, J.M. 1998. The MHC class II transactivator (CIITA) requires conserved leucine charged domains for interactions with the conserved W box promoter element. *Nucleic Acids Res.* 26:4128-36.
89. Lybarger, L., Wang, X., Harris, M., Hansen, T.H. 2005. Viral immune evasion molecules attack the ER peptide-loading complex and exploit ER-associated degradation pathways. *Curr. Opin. Immunol.* 17:71-8.
90. Williams, A.P., Bateman, A.R., Khakoo, S.I. 2005. Hanging in the balance. KIR and their role in disease. *Mol. Interv.* 5:226-40.
91. Hegde, N.R., Tomazin, R.A., Wisner, T.W., Dunn, C., Boname, J.M., Lewinsohn, D.M., Johnson, D.C. 2002.

- Inhibition of HLA-DR assembly, transport, and loading by human cytomegalovirus glycoprotein US3: a novel mechanism for evading major histocompatibility complex class II antigen presentation. *J. Virol.* 76:10929-41.
- 92.Kanazawa, S., Okamoto, T., Peterlin, B.M. 2000. Tat competes with CIITA for the binding to P-TEFb and blocks the expression of MHC class II genes in HIV infection. *Immunity* 12:61-70.
- 93.Pieters, J. 1997. MHC class II compartments: specialized organelles of the endocytic pathway in antigen presenting cells. *Biol. Chem.* 378:751-8.
- 94.Sievers, E., Neumann, J., Raftery, M., SchOnrich, G., Eis-Hubinger, A.M., Koch, N. 2002. Glycoprotein B from strain 17 of herpes simplex virus type I contains an invariant chain homologous sequence that binds to MHC class II molecules. *Immunology* 107:129-35.
- 95.Collins, K.L. 2003. How HIV evades CTL recognition. *Curr. HIV Res.* 1:31-40.
- 96.Tsurumi, T., Fujita, M., Kudoh, A. 2005. Latent and lytic Epstein-Barr virus replication strategies. *Rev. Med. Virol.* 15:3-15.
- 97.Iannello, A., Debbeche, O., Martin, E., Attalah, L.H., Samarani, S., Ahmad, A. 2006. Viral strategies for evading antiviral cellular immune responses of the host. *J. Leukoc. Biol.* 79:16-35.
- 98.Hsu, D.H., de Waal Malefyt, R., Fiorentino, D.F. et al. 1990. Expression of interleukin-10 activity by Epstein-Barr virus protein BCRF1. *Science* 250:830-2.
- 99.M Kapsenberg, M. 2003. Dendritic cell control of pathogen driven T cell polarization. *Nat. Rev. Immunol.* 3:984-93.