

24 DE JUNIO DE 04

Aprendiendo cómo un virus evita la primera línea de defensa inmunitaria

Unos investigadores han descubierto la primera evidencia de que un virus puede mutar para evadir la primera línea de defensa inmunitaria del cuerpo. El descubrimiento podría ayudar a explicar el motivo por el que las personas con SIDA u otras personas con una inmunidad comprometida pueden sufrir de infecciones virales severas que, en otras circunstancias, derrotarían.

En estudios publicados en el número de junio de 2004 de la revista *Immunity*, los investigadores encontraron que la versión en ratón del citomegalovirus (MCMV) es capaz de mutar para evadir las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés). Las células NK son armas importantes del sistema inmune innato, componente del sistema inmune que primero ataca a las infecciones. Este componente más generalizado del sistema inmune entra en acción rápidamente para vencer a las infecciones. En el proceso, le otorga un tiempo valioso a la segunda y más específica línea de defensa del sistema inmune, conocida como inmunidad adquirida, que debe adaptarse y proliferar para atacar a un virus o a un microorganismo invasor particular.

El investigador del Instituto Médico Howard Hughes, [Wayne M. Yokoyama](#), en la Facultad de Medicina de la Universidad Washington en St. Louis condujo el grupo de investigación. Yokoyama y sus colegas colaboraron con investigadores del Instituto Max von Pettenkoffer en Alemania y de la Universidad de Rijeka en Croacia.

"Ese fue un descubrimiento sorprendente y planteó muchos interrogantes sobre lo que hacía el virus durante este período."

- Wayne M. Yokoyama

Aunque se ha sabido por mucho tiempo que virus tales como el VIH pueden mutar para evadir el sistema inmune, esas mutaciones permiten que el virus evite la inmunidad adquirida, dijo Yokoyama. Estudios anteriores sugerían que sólo los virus de ARN experimentaban mutaciones y se escapaban, en lugar de los virus de ADN, cuya replicación se cree es menos propensa a

mutaciones rápidas.

En estudios anteriores realizados con ratones, Yokoyama y sus colegas habían demostrado la forma en la que el MCMV activa a las células NK para que ataquen y maten a las células infectadas con el virus. Demostraron que el virus produce una proteína llamada m157. La presencia de esta proteína viral en la superficie de una célula infectada permite que las células NK la reconozcan y destruyan.

En los experimentos descritos en el artículo de *Immunity*, los investigadores expusieron a ratones que carecían de un sistema inmune adquirido -pero que tenían células NK normales- al MCMV. Descubrieron que aunque los ratones sobrevivían inicialmente, morían durante el curso de varias semanas de infección.

“Ese fue un descubrimiento sorprendente y planteó muchos interrogantes sobre lo que hacía el virus durante este período”, dijo Yokoyama. “Nuestro análisis subsiguiente reveló que los virus que crecían entre tres y cuatro semanas después de la infección no eran iguales genéticamente a los que poníamos adentro”. Los investigadores encontraron que el virus MCMV que eventualmente superó la inmunidad innata de los ratones había desarrollado mutaciones en el gen para m157 que esencialmente hacía que el virus fuera “invisible” a las células NK.

Sin embargo, un interrogante era si el mutante m157 preexistía en un porcentaje pequeño de los virus durante la infección inicial o si el virus producía nuevas mutaciones a medida que se replicaba, dijo Yokoyama. Para demostrar que el virus podía, en efecto, producir nuevas mutaciones, los investigadores infectaron ratones con un cultivo viral que sabían que no contenía ningún mutante m157. Encontraron que había distintas mutaciones m157 en cada ratón, sugiriendo que las mutaciones se estaban desarrollando de forma independiente en cada ratón infectado, permitiendo que los virus escapen la detección de las células NK.

“Estos resultados apoyan de forma contundente la idea de que existen mutaciones que ocurren en el curso de una sola infección y que estos mutantes se escapan del control inmune como resultado de la presión de selección”, dijo Yokoyama. “Creemos que éste es un nuevo concepto porque, a pesar de que ya se había descrito tal escape viral con anterioridad, había sido en el caso de virus de ARN, que tienen una alta propensión a mutar. Mientras que, para los virus de ADN de doble cadena tales como el CMV, se pensaba que la frecuencia de mutación era mucho más baja”.

“El otro aspecto importante de este trabajo es que, por lo que yo sé, éste es el primer ejemplo de un virus que muta para escaparse de la inmunidad innata”, dijo Yokoyama.

Según Yokoyama, los nuevos resultados podrían ayudar a explicar la razón por la que las personas con inmunidad adquirida dañada -tal como las personas con SIDA, con enfermedades autoinmunes o receptores de trasplantes que toman drogas inmunosupresoras- sufren a menudo de infecciones por CMV severas.

“Por ejemplo, los pacientes con SIDA con números de células T CD4 perceptiblemente disminuidos a menudo tienen infecciones severas por CMV, aunque la mayoría de las personas ha tenido infecciones por CMV que no causan una enfermedad tan severa”, dijo Yokoyama. “Como médico, he cuidado a muchos de estos pacientes, y nunca se me ocurrió que hubiera algo diferente sobre sus virus que pudiera producir tales infecciones”. Yokoyama también hizo notar que los pacientes trasplantados desarrollan con frecuencia infecciones por CMV que se podrían deber a la presencia del virus en el órgano trasplantado. Dijo que las infecciones tienden a ocurrir alrededor de un mes después del trasplante.

Dada esta experiencia clínica, Yokoyama y sus colegas ahora intentan extrapolar sus resultados al CMV humano para determinar si el virus experimenta el mismo tipo de mutación para evadir al sistema inmune innato. Tales resultados en seres humanos, dijo, podrían llevar a nuevas estrategias de tratamiento para combatir las infecciones virales.