

Biología Molecular del V.I.H.: desde las cepas “vírgenes” hasta las multirresistentes

Raúl Corral, M.D. MSc. – Universidad del Valle, Colombia

Teóricamente los retrovirus se encuentran divididos en tres subfamilias: Oncovirinae, Lentivirinae y Spumavirinae.

La subfamilia Oncovirinae (virus de tumores RNA), está conformada por todos aquellos virus con potencial oncogénico, incluyendo virus endógenos los cuales, además, son subclasificados según la morfología de su partícula viral en tipos B, C y D, considerando las partículas tipo A como formas precursoras de viriones tipo B y D. La mayoría de retrovirus oncogénicos tienen partículas morfológicamente del tipo C, las cuales por lo general no poseen estructuras virales intracitoplasmáticas, hasta tanto la gemación no haya comenzado. Dentro de esta familia tenemos el virus del sarcoma de Rous (RSV), el virus de la leucemia de las aves (ALV) y el virus linfotrópico de células T humanas (HTLV-I) como los mejores representantes de esta subfamilia.

La subfamilia Lentivirinae deriva su nombre del curso prolongado de la infección que ellos ocasionan; estos lentivirus en general producen un daño citopático sobre la célula que infectan llevando en últimas a su destrucción.

Dentro de esta familia están considerados retrovirus que causan enfermedades en ovejas, cabras, carneros y humanos, siendo su principal y más patógeno representante el Virus de Inmunodeficiencia Humana o V.I.H.-1

La subfamilia Spumavirinae deriva su nombre de la característica degeneración espumosa que estos virus producen en las células en cultivo y han sido aislados principalmente como contaminantes de cultivos celulares.

Los viriones de estos retrovirus tienen una envoltura lipídica, con peplómeros que rodean una cápside icosaédrica, con diámetros que varían entre 80 y 130 nm y un genoma con dos moléculas idénticas de ssRNA de sentido positivo que están unidas no covalentemente; cada RNA tiene unas 3.5-9 Kb dependiendo del virus en cuestión.

Virus de Inmunodeficiencia Humana (V.I.H.-1)

Para los primeros años de la década de los 80 la enfermedad conocida como Síndrome de Inmunodeficiencia Humana (SIDA) fue aceptada universalmente. Sus formas de transmisión por sangre o productos sanguíneos inicialmente a hemofílicos y la transmisión sexual en homosexuales, sugirieron que un agente infeccioso podría ser la causa del síndrome. Esto condujo a uno de los mayores progresos de la investigación en enfermedades infecciosas, ya que en un corto tiempo de dos a tres años se pudo identificar un retrovirus como causante de la enfermedad, lo que conllevó al conocimiento no solo del

patógeno sino al entendimiento de su etiopatogenia y de las rutas de transmisión. Posterior a este conocimiento sobre la enfermedad y en un tiempo prudencial y corto comienzan a desarrollarse las terapias antivirales, que aunque no totalmente efectivas sí permiten una aproximación terapéutica inicial tendiente a tratar de mejorar el estado de inmunosupresión del paciente. Por supuesto que no todo está dicho aún en cuanto al proceso desencadenado por el virus, pero sí hemos podido observar un avance importante de las ciencias para la salud, tratando de entender mejor su inmunopatogénesis y las posibles alternativas de control.

Características Generales del Virus

El V.I.H.-1 pertenece a la familia Retroviridae, subfamilia Lentivirinae del género lentivirus. Es un virus envuelto con una doble capa de fosfolípidos, con peplómeros que rodean una cápside icosaédrica; esta envoltura lipídica tiene un diámetro de más o menos 100 nm.

El tamaño de la partícula viral es aproximadamente de 1000 Angstrom. La parte más externa está compuesta de una glicoproteína de 160.000 daltons, la gp160, que en la visión maduro se cliva en gp 120 la más externa y más específica para el receptor CD4+ de las diferentes células y la gp41 una proteína que atraviesa la doble capa de lípidos, ancla la gp120 y parece que tiene que ver con la formación de sincitio; estas glicoproteínas se encuentran codificadas por el gen ENV.

Más internamente se encuentra el core o corazón del virus con una proteína precursora, la p53 que da origen a la p24, p15 y p17 las cuales se encuentran codificadas en el gen GAG; el otro gen estructural del virus el gen POL codifica una serie de enzimas dentro de las cuales se encuentra la transcriptasa reversa.

El genoma del virus está compuesto de 9500 nucleótidos, son dos moléculas de RNA idénticas de sentido positivo (ssRNA) unidas no covalentemente; como todos los retrovirus el V.I.H. posee dos elementos terminales largos (LTR) en cada extremo con tres genes estructurales esenciales para la replicación que son el gen ENV codificando por proteínas de la envoltura, el gen GAG codificando por proteínas del core y el gen POL codificando una proteína precursora que da origen a una proteasa, una transcriptasa reversa y una endonucleasa.

Además de estos elementos genéticos contienen por lo menos seis genes accesorios con diferentes funciones:

- A. El gen TAT consta de dos secuencias de nucleótidos distantes entre sí, lo que hace que para transcribirse debe eliminarse el material genético intercalado, esto hace que las proteínas que se obtienen amplifiquen el nivel de expresión viral, lo que conlleva a un aumento en el volumen de viriones. Se cree entonces que TAT aumenta la transcripción

de los RNAm de los genes del virus, da estabilidad al RNAm y mejora la eficacia de la traducción de proteínas.

- B. El gen REV es el regulador de la expresión de la proteína viral, afectando la diferenciación. Es un gen que le permite al virus ya integrado producir selectivamente proteínas reguladoras o componentes del virión. Aunque su mecanismo de acción no está completamente definido, parece estabilizar y facilitar el transporte de RNA de alto peso molecular del núcleo al citoplasma.
- C. El gen NEF es un regulador negativo que frena la transcripción del genoma viral, parece ser el responsable de paralizar el desarrollo del V.I.H. y permite la permanencia en estado de “latencia”. Estudios recientes muestran que el gen NEF puede disminuir la expresión de genes heterólogos del LTR viral.
- D. El gen VIF, factor de infectividad viral, es una proteína que capacita al virus que se ha producido en una célula para llevar a cabo una posterior infección en otra célula.
- E. Se han descrito otros dos genes los cuales permanecen activos durante el proceso de infección, son los genes VPR y VFU que parece tienen que ver con la replicación viral.