

¿Qué nos ha enseñado la Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana sobre las Micosis?

Angela Restrepo, Ph.D. – Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), Colombia

Han transcurrido casi 20 años desde los informes iniciales sobre el SIDA y el descubrimiento de su agente etiológico, el virus de la inmunodeficiencia humana (V.I.H.). Por su frecuencia y severidad, las implicaciones del oportunismo micótico se hicieron aparentes desde el comienzo ya que a medida que la infección viral progresaba y disminuían los linfocitos T CD⁴, aumentaban la prevalencia y la severidad de las infecciones micóticas, especialmente de aquellas causadas por *Candida spp.*, *Pneumocystis carinii*, *Cryptococcus neoformans* e *Histoplasma capsulatum*.

Al presente y gracias al desarrollo de modernos agentes antirretrovirales, se ha reducido la frecuencia de todas las afecciones oportunistas, modificándose así el pronóstico del SIDA. Sin embargo, no ha sido posible evitar totalmente las micosis ya que algunas surgen por reactivación endógena de un antiguo foco infeccioso mientras que otras son producidas por microorganismos de la flora normal los que, por consiguiente, no son fácilmente erradicables.

El estudio, la observación y la investigación incesante sobre el tema, han revelado nuevas facetas sobre la interacción V.I.H.-micosis, las cuales están permitiendo comprender mejor no solamente los sistemas defensivos del organismo humano sino también los factores de virulencia de los hongos. Estos conocimientos han dado lugar a novedosas estrategias para el control de las micosis, algunas de las cuales se señalan a continuación.

I. Inmunidad celular vs. Inmunidad humoral

La inmunidad celular es crucial en la defensa contra las micosis y tanto el papel protector de las células Th1 como el inmunorregulador de las subpoblaciones Th2, han sido demostrados. Igualmente, se ha hecho evidente que la regulación del sistema inmune depende del balance entre estas dos subpoblaciones celulares. Por el contrario y hasta hace poco, el papel defensivo de la inmunidad humoral había sido considerado de poca importancia, atribuyéndose a los anticuerpos circulantes tan solo una función en el diagnóstico.

Desde 1988 se había observado cómo pacientes con SIDA que presentaban candidiasis orofaríngea severa, no desarrollaban candidiasis sistémica. Estudios iniciales mostraron que estos pacientes presentaban anticuerpos dirigidos contra un antígeno de 47 kDa de *Candida*. Por el contrario, estos anticuerpos no eran detectables en pacientes con candidiasis diseminada. Si bien se señaló que las inmunoglobulinas específicas contra la levadura, evitaban la diseminación a partir del foco oral, la repercusión del hallazgo no fue inmediata.

Algunos años más tarde, la discusión sobre el valor protector de los anticuerpos en las micosis, volvió a tomar fuerza. En la actualidad, se viene trabajando intensamente en modelos experimentales de criptococosis y candidiasis. En ambos casos, la obtención de anticuerpos monoclonales contra epítopes antigénicos específicos de *Cryptococcus neoformans* y de *C. albicans* reveló la presencia de dos tipos de anticuerpos, protectores y no protectores.

En el caso de *C. neoformans*, el epítope de mayor importancia se encuentra en la cápsula (glucoroxilomanán) y los anticuerpos producidos contra ésta, anulan la expresión de la virulencia del microorganismo. En cuanto a *C. albicans*, anticuerpos dirigidos contra ciertas fracciones de la pared celular (adhesinas), inducen anticuerpos protectores.

Tales anticuerpos pueden ser inducidos activamente por vacunación o administrados pasivamente por medio de sueros inmunes. Estos desarrollos permitirán proteger tempranamente (vacunación) a individuos en riesgo de infección por el VIH, o aliviar las manifestaciones de las formas severas de ambas micosis, por medio del suministro de anticuerpos monoclonales preformados (terapia). Es muy posible que en un futuro próximo, pueda ofrecerse vacunación contra estas levaduras y proporcionar tratamiento rápido a los enfermos con formas severas de criptococosis y candidiasis.

II. Interacciones VIH-hongos.

Se ha demostrado que dos de las proteínas de la envoltura del V.I.H., las denominadas gp160 y gp41, tienen la propiedad de adherirse a *C. albicans*, ocasionando en ésta cambios relacionados con la secreción de uno de sus factores de virulencia, la aspartato proteinasa. Esta se incrementa significativamente, lo cual se traduce en la producción de extensas lesiones en las mucosas.

Por otra parte, el polisacárido capsular de *C. neoformans*, el que por su peso, tiende a acumularse en los tejidos del paciente con enfermedad activa, ejerce una acción estimulante sobre el crecimiento del virus. En efecto, su infectividad y la excreción de la proteína p24 aumentan. Existen, igualmente, evidencias sobre otro tipo de interacción relacionada, esta vez, con la adherencia del V.I.H, a las células blanco, la cual se ve incrementada por uno de los antígenos capsulares.

Comenzamos apenas a entender las complejas relaciones entre el VIH y los hongos pero es muy posible que futuras investigaciones revelen cómo en el paciente con SIDA, los síntomas y signos son debidos no solo a la inmunosupresión ocasionada por el virus mismo, sino también al ambiente favorable proporcionado por los hongos oportunistas, los cuales facilitan su replicación y adherencia. Sólo la investigación podrá abrir caminos para comprender estos fenómenos permitiendo así soluciones racionales para evitar la enfermedad y disminuir los efectos nocivos de la infección.

Referencias

1. Casadevall A., Feldmesse M., et al. Characterization of a murine monoclonal antibody to *Cryptococcus neoformans* that is a candidate for human therapeutic studies. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 1437-1446, 1995.
2. Casadevall A. Antibody Immunity and Invasive Fungal Infections. *Infect Imm* 63: 4211-4218, 1995
3. Cassone A., De Bernardis F., Torosantucci A. et al. *In Vitro* and *In Vivo* anticandidal activity of Human Immunodeficiency Virus Protease Inhibitors. *JID*, 180: 448-453, 1999.
4. Han Y, Cuttler JE. Antibody Response that Protects against Disseminated Candidiasis. *Infect Imm* 63: 2714-2719, 1995.
5. Mantovani MP, Casadevall A., Smarnworawong P., Goldstein H. Enhancement of HIV Type 1 Infectivity *in Vitro* by Capsular Polysaccharide of *Cryptococcus neoformans* and *Hemophilus influenzae*. *AIDS Res Hum Retrov.* 10: 1079-1087.
6. McNaghten, Hanson DL, Jones JL, Dworkin MS, Ward JW et al. Effects of antiretroviral Therapy and opportunistic Illness primary Chemoprophylaxis on Survival after AIDS Diagnosis. *AIDS* 13: 1687-1695, 1999.
7. Mukherjee S, Lee SC, Casadevall A. Antibodies to *Cryptococcus neoformans* Glucuronoxylomanan enhance Antifungal Activity of Murine Macrophages . *Infect Imm* 62: 573-579, 1995
8. Gruber A, Lukasser-Vogl E, Zepelin MB, Dierich MP, Würzner R. Human Immunodeficiency Virus Type 1 gp 160 and gp41 Binding to *C. albicans* selectively Enhances Candidal Virulence *in Vitro*. *JID* 177: 1057-1063, 1998.