

Citomegalovirus humano (CMV)



Gabrielle Stack, Maria Stacey, Universidad de Cardiff, Reino Unido
Traducción: Jesús Gil, Würzburg, DE (SEI)

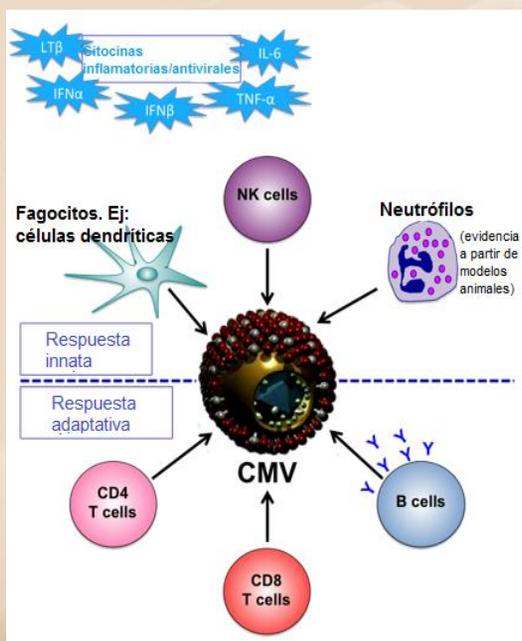
Enfermedad asociada al CMV

El citomegalovirus humano (CMV) es un herpesvirus que causa infecciones de larga duración en humanos. Su prevalencia está en torno al 55-100%, en función de los distintos factores socioeconómicos y geográficos. La infección primaria es generalmente asintomática en los hospedadores sanos pero puede ocurrir enfermedad severa y, en ocasiones fatal, en aquellos individuos inmunocomprometidos y neonatos. El CMV es el principal agente infeccioso que cursa con anomalías congénitas en el mundo desarrollado, afectando al 1-2,5% de todos los nacimientos. Las infecciones intrauterinas contribuyen a la morbilidad, por ejemplo disminuyen el peso de los nacidos, pueden provocar pérdidas auditivas, problemas de visión, microcefalia, hepatoesplenomegalia y diversos grados de retraso mental.

El CMV también causa enfermedad grave en los receptores de órganos y pacientes con SIDA, bien después de la infección primaria o a través de la reactivación de la infección latente. En individuos inmunocomprometidos, la infección pueden controlarse a veces con un tratamiento antirretroviral, aunque no está exento de algunos problemas como toxicidad o el desarrollo de resistencias de algunas cepas de CMV. Además las terapias antirretrovirales pueden no estar disponibles en los países en desarrollo.

La respuesta inmune al citomegalovirus

Los receptores de reconocimiento de patógenos extracelulares e intracelulares, como los receptores de tipo Toll (TLRs) reconocen componentes del virión, lo que genera una respuesta innata frente al virus. Esto permite la producción de citocinas inflamatorias como los interferones de tipo 1 (IFN), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 6 (IL-6). Estas citocinas inflamatorias pueden reclutar y activar células fagocíticas, como células dendríticas, que pueden fagocitar células infectadas. Las células natural killer (NK) también son reclutadas en los sitios iniciales de infección, donde eliminan a las células infectadas mediante la liberación de proteínas citotóxicas. Algunos estudios a partir de modelos murinos de citomegalovirus sugieren que los neutrófilos podrían contribuir al control temprano de la infección.



La respuesta adaptativa contribuye al control a largo plazo del virus. Las infecciones resultan en una amplia respuesta de células T CD8 citotóxicas, las cuales parecen ser cruciales para el control de las infecciones primarias y para evitar la reactivación. Además, las células T CD4 productoras de IFN- γ se han asociado con una disminución de los virus en la orina, por lo tanto limitan la difusión a nuevos hospedadores. Las células B también juegan un importante papel, ya que podrían prevenir la transmisión a los fetos en el útero, por ejemplo, a través de los anticuerpos maternos.

En la figura 1 se muestra un resumen de las respuestas inmunitarias frente al CMV

Continúa en la siguiente página...

Citomegalovirus humano (CMV)

Citomegalovirus humano (CMV)



Gabrielle Stack, Maria Stacey, Universidad de Cardiff, Reino Unido
Traducción: Jesús Gil, Würzburg, DE (SEI)

Evasión inmune del CMV

El CMV ha coevolucionado con los humanos durante millones de años. Durante este tiempo, ha adquirido una serie de mecanismos para modular y evadir a la respuesta inmunitaria humana, lo que le permite una infección y diseminación más eficiente. Una gran parte de su genoma está dedicada a disminuir la actividad de las células NK. Las proteínas UL16 y UL142 previenen la expresión de ligandos de activación en la superficie de las células infectadas, mientras que la UL83 puede unirse directamente a NKp30, un receptor de activación de las células NK, previniendo su acción. Además, otras proteínas como US18 y US20 promueven la degradación de MICA (una importante proteína de estrés), lo que previene el reconocimiento por parte de las células NK de estrés celular. El CMV también presenta un homólogo viral de IL-10, una citocina moduladora que ha demostrado suprimir la inmunidad anti-citomegalovirus. El virus es también capaz de actuar sobre la respuesta adaptativa. Las proteínas US11, US2 y US3 disminuyen la expresión del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase I y II de algunas células como las células presentadoras de antígeno, lo que previene la presentación de los péptidos derivados y procesados del virus, unidos a MHC y, por ende, evita la activación de células T específicas.

La infección vírica puede promover apoptosis, un mecanismo de muerte celular programada importante para limitar la expansión del virus. Estas células apoptóticas son posteriormente eliminadas por células fagocíticas, lo que previene la liberación de nuevos viriones. Sin embargo, el CMV ha desarrollado proteínas (UL36 y UL37) que previene la apoptosis, lo que promueve la diseminación en el hospedador. En la figura 2 se muestran los puntos más importantes de los mecanismos de evasión vírica.

Figura 2: Resumen de los mecanismos de evasión del CMV.

A pesar del gran número de mecanismos de evasión desarrollados por el virus, el sistema inmunitario humano todavía produce una respuesta robusta frente al virus. Esto se observa fácilmente, puesto que la mayoría de las infecciones primarias en individuos inmunocompetentes son asintomáticas y la enfermedad suele producirse únicamente en pacientes con sistemas inmunitarios comprometidos o inmaduros. Los estudios actuales están intentado averiguar los mecanismos por los que el virus manipula al sistema inmunitario para poder mejorar las terapias antirretrovirales y desarrollar una vacuna capaz de incrementar la respuesta antiviral inicial, lo que impediría así el establecimiento de la infección.

