

se dispone en paquetes dentro de la cápside para formar un nuevo virión completo. Si el virus carece de envoltura, las células infectadas se desintegran y los viriones se liberan al ambiente. Si los viriones tienen envoltura, brotan a través de la superficie celular. La membrana celular que los rodea sirve como nueva envoltura. Los viriones liberados pueden diseminarse a las células vecinas e invadirlas.

Si un virus contiene RNA en lugar de DNA como material nuclear, su replicación toma un curso ligeramente distinto. Para la mayor parte de los virus de RNA, como el de la enfermedad de Newcastle o la enfermedad de mano-pie o quiropeda (*foot-and-mouth disease virus*, FMDV), no se usa el DNA viral. Por ejemplo, en la infección por el FMDV, el RNA de cadena única —la hebra más— se usa como patrón para sintetizar la cadena complementaria menos del RNA. Estas cadenas menos se usan luego para formar nuevas cadenas más, que pueden traducirse después en proteínas virales. Algunos virus contienen RNA de cadena doble y sólo usan una de las cadenas que se originan en la replicación. En otros virus de RNA, el RNA viral infectante puede ser complementario del RNA que acaba de formarse, el cual se traducirá en nuevas proteínas virales.

Se utiliza un mecanismo de replicación muy diferente en el caso de algunos virus tumorales de RNA y virus de la inmunodeficiencia (fig. 23-2). Estos se denominan retrovirus, ya que su RNA se transcribe primero inversamente hacia DNA. Esto se logra por medio de una enzima denominada transcriptasa inversa. Como resultado, se forma nuevo DNA viral que entra en el núcleo celular y luego se integra en el genoma de la célula huésped como un provirus. Este DNA proviral puede traducirse

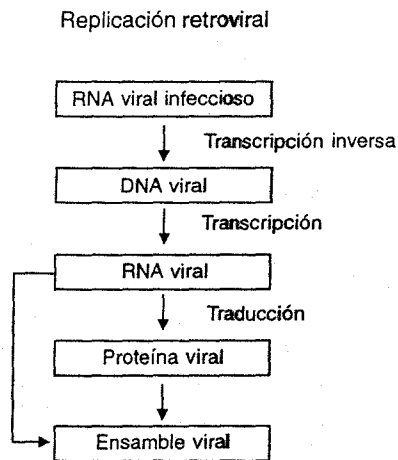


Fig. 23-2. Mecanismo de replicación de los retrovirus.

después en RNA, además de ser capaz de replicarse. Las proteínas y el RNA pueden colocarse en paquetes y forman un nuevo virión completo.

Los cambios en las células infectadas por virus pueden ser mínimos, y quizá sean detectables sólo por el desarrollo de antígenos nuevos en la superficie celular. Sin embargo, a veces los cambios son extensos y causan lisis de la célula o transformación maligna, y el desarrollo de tumores.

MECANISMOS DE RESISTENCIA ANTIVIRAL

Mecanismos de defensa no inmunitarios

Estos influyen en la evolución de muchas infecciones virales. La lisozima, por ejemplo, puede destruir varios virus y muchas de las enzimas intestinales y la bilis. Las colectinas son una familia de proteínas de unión a carbohidratos que pueden enlazarse con glucoproteínas en la superficie de los virus e inhibir estéricamente la interacción del virus con la célula huésped.

Interferones

Los interferones son citocinas que se liberan de las células infectadas por virus, unas cuantas horas después de la invasión por estos últimos; en los primeros días, *in vivo*, pueden lograrse concentraciones altas de esta sustancia; en un momento en que la respuesta inmunitaria primaria es todavía relativamente ineficaz. Por ejemplo, en los bovinos que reciben herpesvirus bovino 1 por vía intravenosa y que pertenecen a esta misma especie, se obtiene un valor máximo de interferón sérico dos días después, luego de lo cual comienza a disminuir, aunque se le sigue detectando siete días más tarde (fig. 23-3). Por lo contrario, los anticuerpos por lo general no pueden demostrarse en suero hasta cinco o seis días después de administrar el virus.

Como se señaló, los interferones son glucoproteínas cuyo peso molecular varía de 20 a 34 kDa. Se dividen en dos tipos principales (cuadro 23-1). Los de tipo I son: 1) el interferón alfa (IFN- α), un gran grupo de moléculas diferentes que provienen de leucocitos infectados con virus (18 en humanos, 12 en cerdos y bovinos, cuatro en los caballos y dos en los perros), 2) el interferón beta (IFN- β), que deriva de los fibroblastos infectados por virus (cinco en reses y cerdos, uno en perros y seres humanos), y 3) el interferón omega (IFN- ω) de los trofoblastos embrionarios (seis o siete en cerdos, cinco en seres humanos, dos en caballos y ninguno en perros). (El IFN- ω también se llama IFN- α II.) Ya se aisló una cuarta forma distinta de interferón tipo I, el interferón tau (IFN- τ), que se aisló de los trofoblastos de los rumiantes. El tipo II de interferón cuenta apenas con una sola proteína, el interferón gamma (IFN- γ), una citocina derivada de las

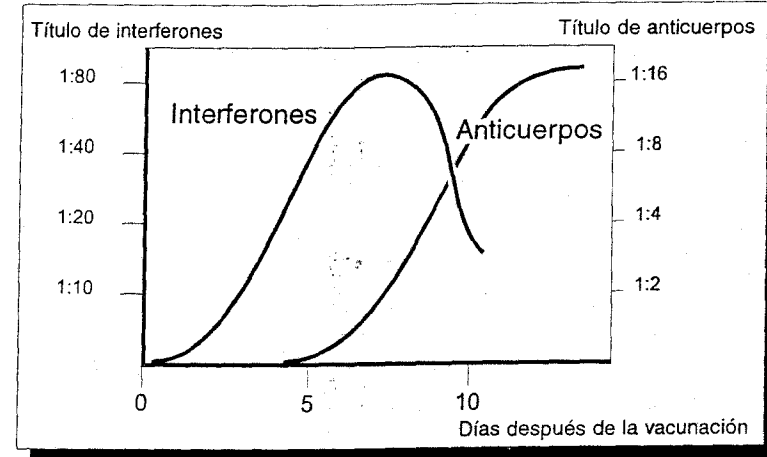


Fig. 23-3. Producción secuencial de interferón y anticuerpos después de la vacunación intranasal de un grupo de terneros con la vacuna de la rinotraqueitis infecciosa bovina. (Según datos amablemente proporcionados por el Dr. M. Savan.)

Cuadro 23-1. Las diferentes formas de interferones

Clase	Interferón	Origen	Función
Tipo I	α	Leucocitos	Antiviral
	β	Fibroblastos	Antiviral
	ω	Trofoblasto	Protección fetal
Tipo II	τ	Trofoblasto	Protección fetal
	γ	Células Th1	Activación inmunitaria

células T estimuladas por antígenos. Los interferones de tipo I son estables a un pH de 2; por el contrario, el IFN- γ es lábil en pH bajos.

Los interferones pueden valorarse con la medición de sus efectos antivirales. Por ejemplo, las muestras en que se pretende valorar el interferón se agregan a cultivos de fibroblastos en varias diluciones y se incuban durante 18 a 24 h. Después se lavan las monocapas de fibroblastos y se agrega una cantidad estándar de virus de estornutis vesicular bovina (VSV) a cada cultivo. Después de 48 h de incubación, las monocapas se tiñen y las placas de virus se observan como zonas claras en ellas. El interferón disminuirá el número de placas que se forman.

Actividades antivirales

La producción de interferones se logra por la asociación entre material genético viral y ribosomas de la célula huésped, lo cual causa depresión de los genes de la célula blanco que codifican la producción de interferones (fig. 23-4). Estos se liberan de células infectadas y se

unen a receptores en células cercanas. Los interferones de tipo I comparten el mismo receptor (CDw118), mientras que el IFN- γ utiliza uno diferente (CDw119). La unión a estos receptores provoca el desarrollo de resistencia a la infección viral en cuestión de minutos, y alcanza un máximo entre 5 y 8 h después. Los interferones estimulan la producción de un gran número de nuevas proteínas, algunas de ellas con actividad antiviral. Una de éstas es la enzima sintetasa de 2'5'-oligoadenilato (2'5' OAS). Esta enzima se activa con el RNA viral de doble cadena. La 2'5' OAS actúa en el ATP para formar oligómeros de adenilato. Después, estos oligómeros activan a la endorribonucleasa celular latente (RNA-asa L) (fig. 23-5). Una vez activada, la RNA-asa L separa al RNA viral y así inhibe la síntesis proteínica viral.

Otra proteína inducida por el IFN- γ , sobre todo en los macrófagos activados, es la sintetasa de óxido nítrico. El óxido nítrico que se produce por medio de esta enzima tiene actividad antiviral, por lo que puede impedir el crecimiento de los virus dentro de los macrófagos activados por el interferón. La cinasa de proteína (proteincinasa)

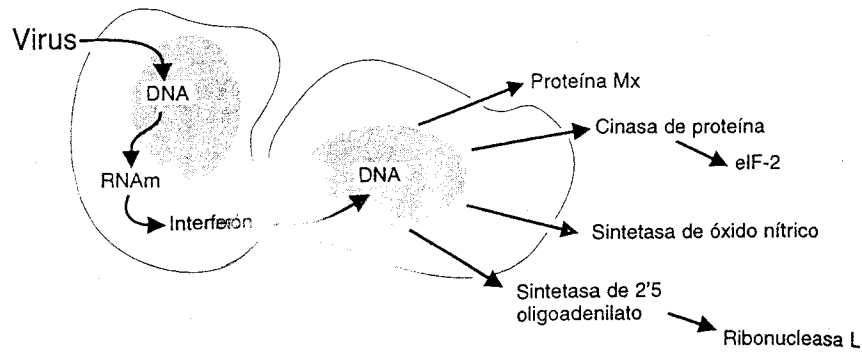


Fig. 23-4. La producción de interferón se estimula por la infección viral de una célula. El interferón que se secreta actúa luego en las células cercanas para fomentar la síntesis de diversas proteínas antivirales.

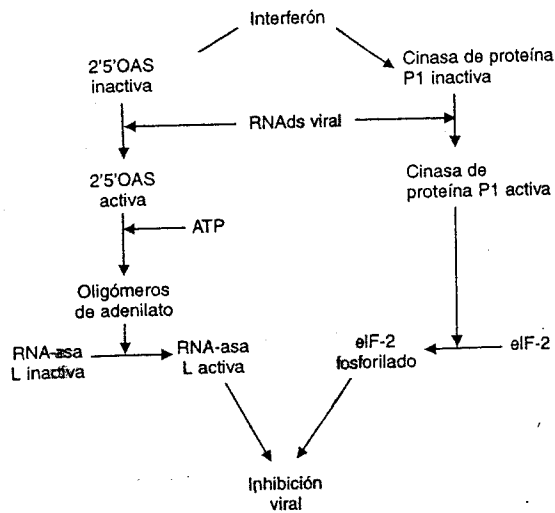


Fig. 23-5. Mecanismos de las actividades antivirales de los interferones.

es la tercera proteína antiviral inducida. Esta proteína fosforila un factor de inicio, el eIF-2, cuya fosforilación inhibe la síntesis proteínica viral al impedir la elongación del RNA viral de cadena doble. Hay un cuarto grupo de proteínas nuevas, denominadas proteínas Mx. Pueden detener la traducción del RNAm del virus de la influenza. La capacidad de las células para producir interferones es variable. Los leucocitos infectados por virus, en especial los macrófagos y linfocitos, producen IFN- α ; los fibroblastos infectados sintetizan IFN- β , y las células T estimuladas por un antígeno son la principal fuente de

IFN- γ (cap. 12). Células como las del riñón son productoras relativamente menores de interferones y los eritrocitos no los producen en absoluto. Aunque los virus vivos o inactivados (desactivados) son los estimuladores más importantes para la producción de interferones, pueden inducirlos también endotoxinas bacterianas, algunos extractos vegetales (como la fitohemaglutinina) y polímeros sintéticos que simulan la acción del RNA viral. De estos polímeros sintéticos, uno de los más potentes (poli-IC) formado por los ácidos inosínico y citidílico.

INMUNIDAD ESPECIFICA A LOS VIRUS

Inmunidad a virus mediada por anticuerpos

Por su simple calidad proteínica, la cápside de los virus es antigénica. Además, es precisamente contra este componente y contra la envoltura como se desarrollan, en lo fundamental, las respuestas inmunitarias antivirales (fig. 23-6). Los anticuerpos pueden destruir a los virus o pueden evitar la infección de las células de muchas maneras. Los anticuerpos pueden prevenir la invasión celular al bloquear la adsorción de virus cubiertos a su célula blanco, estimulando la fagocitosis de los virus por macrófagos, iniciando la virólisis mediada por el complemento o causando la aglutinación viral, con lo cual reducen el número de unidades infecciosas disponibles para cualquier invasión celular. La combinación de virus y anticuerpo no tiene que ser viricida en sí misma, ya que la destrucción de los complejos virus-anticuerpo puede provocar la liberación de virus infecciosos. Desde luego, esta capacidad se limita a las zonas a donde llega el anticuerpo; de ese modo, si bien los pollos nacidos de gallinas inmunes a la enfermedad de Newcastle son resistentes a la forma sistémica de esta enfermedad, aún son susceptibles a las infecciones locales de las vías respiratorias, porque carecen de inmunidad local. Los anticuerpos se dirigen no sólo contra los antígenos de proteínas de los virus libres, sino también contra las células que expresan, en su superficie, los antígenos virales. En consecuencia, estas células también pueden ser destruidas. Entre las infecciones virales en que se sabe

ocurre destrucción de las células infectadas por parte de los anticuerpos están la enfermedad de Newcastle, la rabia, la diarrea viral bovina (*bovine virus diarrhea*, BVD), la bronquitis infecciosa de las aves y la leucemia de felinos. Los anticuerpos pueden destruir estas células infectadas no sólo por medio de una citólisis en la que participa el complemento, sino también por actividades de células citotóxicas dependientes de anticuerpos (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC). Entre estas células citotóxicas están linfocitos, macrófagos y neutrófilos que tienen receptores Fc, a los cuales pueden unirse con células blanco cubiertas de anticuerpos (cap. 9). Las inmunoglobulinas que participan en la neutralización de los virus son IgG e IgM en el suero, e IgA en las secreciones. Es posible que IgE también tenga una función protectora, ya que en los seres humanos con una deficiencia selectiva de esta inmunoglobulina hay mayor susceptibilidad a las infecciones respiratorias. Al igual que en la inmunidad antibacteriana, la inmunoglobulina de mayor importancia cuantitativa es IgG, en tanto que, desde el punto de vista cualitativo, la IgM es mejor para la neutralización viral. Aunque la mayor parte de los virus infectan a las células por unión directa con los receptores de éstas, algunos se unen en forma indirecta a través de una molécula intermedia. Algunos de los virus cubiertos con anticuerpos se unirán a las células a través de receptores Fc. Por supuesto, se facilita así la captación del virus y es posible que se favorezca la infección viral. El complemento puede intensificar algunas infecciones virales de

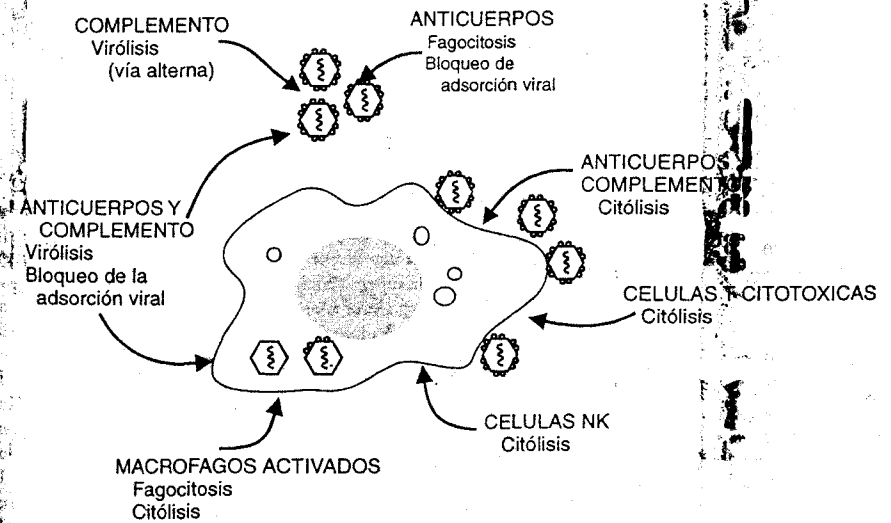


Fig. 23-6. Medios por los que el sistema inmunitario protege al organismo contra los virus.