

## El VIH: algunas consideraciones genético–inmunológicas

HIV: Some considerations genetics-immunologic

### AUTORA

Dra. Zurama Eloísa Castro Castro.

Especialista en Inmunología. Clínica de Medicina Natural y Tradicional Mario Dihigo. Matanzas

### RESUMEN

La Pandemia por virus VIH SIDA es un problema de salud que nos incumbe a todos, desde su surgimiento a finales de la década del 70 y principio de los 80 del pasado siglo XX, afectación de grupos poblacionales donde se describieron los primeros casos, determinación del agente causal y posibilidades de prevención y terapéutica de la enfermedad, lo cual es motivo de investigación exhaustiva por parte de muchas instituciones y científicos. El estudio de los aspectos genético–inmunológicos que están involucrados en su patogénesis a la luz de los conocimientos actuales puede ayudar a comprender en parte la magnitud de la enfermedad y sus consecuencias tan devastadoras en el organismo. Desde proteínas como las Histonas, hasta la presencia de las Ubiquitinas, las Ciclinas, el papel del DNA y la diversidad genética que exhibe este virus tanto por sí mismo como una vez incorporado al genoma de las células, hace que se dificulte la búsqueda de una terapéutica preventiva y curativa contra dicha enfermedad. Es por ello que a pesar de que cada día se avanza aún más en dichas investigaciones, hasta hoy en día el método más certero es la prevención que se logra mediante una buena educación y promoción de salud a la población.

DeCS:

**SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA/genética**

**SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA/inmunología**

**SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA/epidemiología**

**INFECCIONES POR VIH/genética**

**INFECCIONES POR VIH/inmunología**

**INFECCIONES POR VIH/epidemiología**

**PROMOCIÓN DE LA SALUD**

**EDUCACIÓN SEXUAL**

**HUMANOS**

**ADULTO**

### INTRODUCCIÓN

Desde los finales de la década de los 70 y comienzo de los 80 del pasado Siglo XX, se comenzó a hablar de una rara enfermedad que había aparecido sobre todo en un sector de la población vulnerable a todas las enfermedades conocidas hasta la fecha: los homosexuales, aunque ya en nuestros tiempos afecta a toda la población; sin embargo, en esos momentos el conocimiento de que fuera provocada por un agente biológico en particular se demoró en aparecer. Ya en esa etapa cronológica Robert Gallo del Instituto de Investigación del Cáncer en Estados Unidos realizando experimentos con el Virus HTLV-1 y Luc Montagné del Instituto Pasteur de París en Francia, investigando con los virus LAV fueron los que aportaron la evidencia de que un virus era la causa de esta enfermedad y fueron los protagonistas de uno de los capítulos más penosos de la historia de la medicina, por las implicaciones legales, morales y éticas que han sido insolubles hasta nuestros días. (1,2)

Desde entonces se perfeccionaron los juegos diagnósticos, se comenzó a investigar de manera rigurosa la fisiopatología de esta entidad, su transmisión, prevención y algo más importante aun: su terapéutica. (3,4)

Un aporte relevante fue en un inicio su vínculo al genoma, cuando se describió la posible asociación al Sistema Mayor de Histocompatibilidad (Siglas en inglés HLA) con la frecuencia de un Antígeno codificado por el mismo en la década de los 90 del pasado siglo, (5) es entonces que comienza el estudio del Genoma Humano para hacer el Mapa Genético y se conoce que hay un vínculo entre éste y el padecimiento del complejo sintomático producido por los virus VIH. (6)

Otro factor que aseguró la participación de la genética en el proceso de producción de esta enfermedad fue la Interferencia por RNA, (7) la aparición de técnicas diagnósticas tan específicas como fue la Reacción en Cadena de la Polimerasa (Sigla en inglés PCR) (8) y el mapa del Genoma Humano, (9) aparte del conocimiento de los mecanismos productores de la Apoptosis o Muerte Celular Autoprogramada (10) y, por último, la Endocrinología Reversa o Control Epigenético. (11)

De todo esto se desplegó paralelamente un estudio más riguroso aun de la prevención mediante la búsqueda de una vacuna, así como fármacos que fueran efectivos tanto en la prevención como la curación o atenuantes de los efectos tan devastadores que sobre los sistemas que conforman el organismo tiene la infección por virus VIH. (12)

Un elemento muy importante que se encontró fue la relación de las Histonas, proteínas del núcleo de las células y en particular algunas de ellas, cuya codificación se encuentra dispersa en todo el genoma, con unidades de recombinación genéticas tan cercanas que a veces es impreciso determinar que un sector de la molécula de proteína no sea codificada por varios segmentos de un mismo gen. Esto hace que el polimorfismo genético de esta proteína esté ampliamente difundido en el organismo y en la población general. Por otra parte, las moléculas de adhesión celular, entre ellas las Selectinas, Integrinas, Cadherinas, Superfamilias de las Inmunoglobulinas así como componentes de la Matriz Extra e Intracelular, codificadas por todo el Genoma y protagonistas de la respuesta Inflamatoria, propician un campo fértil a la diseminación de la infección por VIH a las células sanas del organismo, de forma tal que en la década del 80 del pasado siglo se planteaba que la infección por VIH sólo afectaba a células que participaban en la Respuesta Inmunológica. No fue hasta la década del 90, con el comienzo del estudio del Mapa del Genoma Humano, que se le dio otra implicación genética a la aparición de esta enfermedad, la ubicuidad de los distintos sistemas y su relación, así como la aparición de los controles tan precisos tales como la Endocrinología Inversa o Control Epigenético, entre otras. (13)

Un estudio más detallado de los mecanismos tan sutiles y exactos que controlan el Ciclo Celular, siendo motivo el descubrimiento de la participación y balance de las enzimas de este mecanismo, la obtención del Premio Nobel de Fisiología y Medicina del 2001. Se considera que la aparición de cualquier cambio de función que lleve al organismo al estado conocido como enfermedad es sólo un desbalance entre la Apóstosis y la Mitosis, controlada esta última por las Cíclinas que son las enzimas que controlan el Ciclo Celular como un reloj altamente preciso.

También existe una vinculación muy estrecha entre las Histonas, proteínas que tienen que ver con el empaquetamiento del DNA, de manera que una adhesión, por así decir, de las bases nitrogenadas del RNA del virus VIH, mediante la transcripción, por la Transcriptaza Reversa y la Polimeraza del Virus VIH, una vez dentro del núcleo se ven favorecidas por las Histonas. Estas proteínas forman parte de alrededor de la mitad de la masa de la cromatina. Hay 5 clases principales de Histonas: H1, H2A, H2B, H3 y H4, todas ellas contienen una gran cantidad de residuos cargados positivamente. (Arg y Lys). Las Histonas se unen iónicamente a los grupos fosfatos del ADN cargados negativamente *In Vitro*.

Son objeto de modificaciones postraduccionales como metilaciones, acetilaciones y fosforilaciones en residuos específicos (Arg, His, Lys, Ser y Thr). El 10 % de la H2A tiene unido en el grupo de la Lys 119 en el carboxilo terminal a la proteína Ubiquitina. En general, esta señal en el citoplasma resulta en la degradación de la proteína. En numerosas investigaciones se ha hablado del papel del virus VIH como inductor de la Apóstosis en algunos experimentos controlados *in Vitro*, sin embargo la relación de este virus precisamente con las Histonas H2A y H2B, ha llevado a la conclusión por parte de muchos investigadores, que como existe una distribución amplia de esta proteína en el Genoma, tanto en su codificación como el papel que juega en el empaquetamiento de la información genética contenida en el DNA, el daño ocasionado por el virus VIH debe tener extensiones aún no definidas en el organismo, ya que esto podría explicar el daño progresivo y simultáneo que experimentan estos pacientes en sus funciones sistémicas, evidenciándose inicialmente en una incapacidad de su Sistema Inmunológico para contrarrestar las innumerables infecciones por gérmenes oportunistas y las alteraciones a nivel del Sistema Nervioso Central, que eran consideradas cuando se registraron los primeros casos de la enfermedad daños en fase terminal de esta entidad; incluso en el uso con fines terapéuticos

del trasplante de Células Madres o Truncales se ve afectado hoy en día, pues se ha demostrado que el tejido nervioso puede albergar distintos genotipos del VIH.

El tema molecular del SIDA es en nuestros días un capítulo muy polémico y controversial, el hecho de que no se pueda atacar al virus como una singularidad aislada, ya que es sabido desde los inicios de las investigaciones realizadas en este campo, que esta entidad fuera del organismo no soporta temperaturas más allá de 20 Grados Celsius, exposición a alcohol de 20 % hasta 40 % y muchas otras condiciones más, por citar algunos ejemplos y una vez que ha penetrado este virus dentro de la célula, ya se convierte en un poderoso mecanismo genético, que es capaz de afectar las funciones de todos los órganos y sistemas, afectando sobre todo la capacidad del DNA como elemento molecular conductor de la herencia y, por ende, todos los posibles controles que puedan ser ejercidos para influir de manera determinante sobre las fases G1 y G2 del Ciclo Celular donde ocurre en una la autorreparación del DNA por una parte (en el caso de G1 ) y en otra (G2) la preparación final del mismo antes de la Mitosis. Por otra parte, la Endocrinología Reversa o Control Epigenético se ve altamente afectada desde el mismo momento que se altera el DNA, y por lo tanto todos los órganos y tejido del organismo afectado son equitativamente vulnerables a sufrir la más mínima alteración, que lleva en un 99.9 % de los casos a la muerte del paciente, por no control de las funciones biológicas de las proteínas que puedan ser producidas después de la infección por VIH. Teniendo en consideración que un Gen puede ser responsable de la expresión de muchos Fenotipos, quizás dificulte el uso de una terapéutica efectiva, pues ¿cuántos fenotipos diferentes pueden surgir de un RNA de VIH? ¿Será posible obtener una vacuna realmente efectiva con tanta diferencia de fenotipos y diversidad genética a partir del RNA del VIH? Ya se sabe que se han descrito tres grupos de Virus VIH y dentro de ellos la diversidad y el gran índice de recombinación genética hace que sea exponencial e incalculable la variedad de virus VIH en cada grupo y cuando se lleve esa información al DNA de la Célula Huésped, ¿cuánto más se generará? Es imposible de predecir.

Las Histonas, como responsables del almacenamiento de la mayor cantidad de información genética contenida en una molécula de DNA, por el empaquetamiento de la misma a su vez constituyen un factor de riesgo importante al unirse a las bases nitrogenadas del virus VIH y propiciar la ubiquitinación de proteínas, las cuales pueden tener sus propiedades biológicas alteradas, pero también se pueden encontrar intactas, redundando en detrimento de un organismo inmunodeficiente para hacerle frente a cualquier agresión de la índole que sea, por lo tanto, se obtendrá un diversidad genética incalculable de una gama amplia de estas estructuras.

Debido a lo anterior expuesto, la necesidad de una terapéutica que sea a su vez preventiva y curativa en el caso del VIH, todavía se ve afectada por factores que se derivan de las consecuencias que el propio virus desencadena al alterar el DNA y como consecuencia de ello la repercusión negativa en todas las células del organismo infectado, de manera que hay miles y miles de instituciones con sus equipos de científicos a nivel mundial enfrascados en la búsqueda de alternativas terapéuticas eficaces que resuelvan este problema de salud a nivel mundial; también se han gastado millones de dólares tanto en investigaciones como en el desarrollo de vacunas y terapéutica con un efecto todavía insuficiente y otro factor que atenta contra esta pandemia es que afecta fundamentalmente a la población del tercer mundo, y todo el arsenal terapéutico hoy en día se encuentra en poder de las grandes transnacionales farmacéuticas y a precios privativos para estos países, mientras sólo hay una sola opción, que es la más segura hasta el momento y se logra con una buena promoción y educación de salud a la población: La Prevención.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Joan C. Effect of Thymoglobulin Induction on HIV-infected Renal Transplant Recipients: Differences between HIV-Positive and HIV-Negative Patients. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2007;23( 10): 1161–65.
2. Muñoz-Moreno JA, Carmina R, Fumaz MJ, Ferrer A. Assessing Self-Reported Adherence to HIV Therapy by Questionnaire: The SERAD (Self-Reported Adherence) Study. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2007;23(10): 1166–75.
3. Joseph M. Comparative Expression of Human Endogenous Retrovirus-W Genes in Multiple Sclerosis. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2007;23(10): 1251–6.
4. Gunter R. Platelet Count Is Associated with Plasma HIV Type 1 RNA and Disease Progression. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2007;23(10): 1257–61.
5. Arce Bustabad S. *Inmunología Clínica, un paso más allá*. La Habana: Instituto de Nefrología; 2005.
6. Bulavin Dmitry V, Crissy P, Nannenga B, Timofeev O. Inactivation of the Wip1 phosphatase

inhibits mammary tumorigenesis through p38 MAPK-mediated activation of the p16 Ink4a - p19 Arf pathway. *Nature Genetics*.2004; 36: 343–50.

7.Delmonte CS and Mann LR. Variety in DNA secondary structure.*CurrentScience*.2003;85(11): 1564–70.

8.Vaca L. RNA Interferente:Una Herramienta y un novedoso mecanismo de regulación génica. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2004.

9.Butler LM, Zhou X, Xu WS, Scher HI, Rifkind RA, Marks PA. The histone deacetylase inhibitors SAHA arrests cancer cell growth, up-regulates thioredoxin-binding protein-2, and down-regulates thioredoxin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99(18):11700-5.

10.Cameron EE, Bachman KE, Myohanen S, Herman JG, Baylin SB. Synergy of demethylation and histone deacetylase inhibition in the re-expression of genes silenced in cancer. *Nat Genet*.1999; 21:103-7.

11. Zhu WG, Otterson GA. The interaction of histone deacetylase inhibitors and DNA methyltransferase inhibitors in the treatment of human cancer cells.*Curr Med Chem Anti-Canc Agents*.2003; 3(3):187-99.

12.Donald J. Twenty Years of Prospective Molecular Epidemiology in Senegal: Changes in HIV Diversity. *AIDS Research and Human Retroviruses*.2007;23(10):1189–96.

13.Joseph M.Comparative Expression of Human Endogenous Retrovirus-W Genes in Multiple Sclerosis. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2007; 23(10): 1251–6.

## SUMMARY

The Pandemia by HIV AIDS, is a health problem that has to do with everybody, since its coming at the end of the 70 th decade and at the beginning of the 80s in the past XX century; the affectation in population groups where the first cases were described, the determination of the cause agent and possibilities of prevention and therapies for the disease are the motives of the investigation by many institutions and scientists. The study of the Genetic Immunologic aspects which are involved in its pathogenesis under the brightness of the present knowledges, may help to understand the magnitude of the disease and its devastated consequences in the Organism. Proteins like Histones, and the presence of Ubiquinone, the role of the DNA and the genetic variety that the virus has by itself or at the moment which is at the cell genome, make difficult the search of a preventive and curative therapy against the disease. That is why in spite of that each day there are better results in those investigations, up to this moment the most secure method is the prevention which is achieved by means of a good education and a better health promotion in population.

### MeSH:

[ACQUIREC IMMUNODEFICIENCY SYNDROME/genetics](#)

[ACQUIREC IMMUNODEFICIENCY SYNDROME/immunology](#)

[ACQUIREC IMMUNODEFICIENCY SYNDROME/epidemiology](#)

[HIV INFECTIONS/genetics](#)

[HIV INFECTIONS/immunology](#)

[HIV INFECTIONS/epidemiology](#)

[HEALTH PROMOTION](#)

[SEX EDUCATION](#)

[HUMAN](#)

[ADULT](#)

## CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Castro Castro ZE. El VIH: Algunas consideraciones genético–inmunológicas.*Rev méd electrón*[Seriada en línea] 2008; 30(1). Disponible en <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202008/vol1%202008/tema16.htm> [consulta: fecha de acceso]