

La Trombospondina de la Saliva (TSP1) retarda la transmisión del VIH/SIDA

Manuel Taboada Vega Profesor Principal a D.E. de Bioquímica de la U.N.M.S.M., Profesor Marcos Navincopa Flores Jefe del Servicio de Santa Rosa II de Enfermedades Infecciosas y Tropicales del Hospital Nacional Dos de Mayo, Prof. Eduardo Ticona Chavez Ex-Director del Hospital Nacional Dos de Mayo, Profesor José Olivera García Maestría en Bioquímica, egresado de la U.N.M.S.M.

La trombospondina (TSP1) es una glicoproteína trimérica de P.M. 420 KD y 420,000-D (unidades de D-glucosa), proveniente de una familia de proteínas solubles, caracterizadas por poseer lugares de unión que son en número de cinco; estas son:

- a) Dominio heparin - sulfato proteoglicanos HSPCs;
- b) Dominio alfa V beta 3 integrin - arginina (Ar.) - glicina (Gly) - aspártico (Asp.) - alanina (Ala.) y con Ca²⁺;
- c) Subdominio Valina (Val.) - treonina (Thr.) - cisteína (Cys.) - glicina (Gly.) - CD36 (receptor) o gp IV con su carboxil terminal;
- d) Collagen triple hélice unido al procolágeno de la trombospondina (TSP1), como se muestra en el siguiente esquema: ESQUEMA Nro. 1

Otra de las características de esta familia glicoprotéica, es considerada también como proteína moduladora en la regulación de la emigración y proliferación celular, manifestada durante la evolución de la angiogénesis, en heridas cicatrizadas y en la tumorigénesis. Así mismo participa en la generación y en el empalme (unir, ligar) de la duplicación de genes y en número insospechado de homologías de TSP y la unión con otras matrices y proteínas solubles, por consiguiente por lo expuesto, su mecanismo bioquímico, genético, fisiológico todavía aún es desconocido.

Aproximadamente 20 años de su descubrimiento de la trombospondina (TSP), durante ese intervalo de tiempo se han considerado tipos isofórmicos de TSP : la TSp180 o TSP1, la TSp140 o TSP1I, la TSp50 o TSP1II; Veamos el siguiente esquema:

Para poder estudiarla, interpretar y comprender su estructura muy compleja y su participación biológica se ha empleado técnicas actualizadas : enzimáticas, cDNA, PCR, biotecnológicas, inmunohistoquímicas, microscopio electrónico, microsecuencia, etc.

De los tres tipos de TSP isofórmicas conocidas, la más estudiada (en ratas, humanos y primates) es la TSPp180-genI o TSP1, considerada como la base para el origen de las formas isofórmicas de TSP, adhesión extracelular a nivel del dominio globular heparin PSC con 1152 residuos de aminoácidos (cadena peptídica) y poseer también efecto inhibitorio sobre el mABA25 (anticuerpo monoclonal). Esta última particularidad permite diferenciarla de los dos tipos isofórmicos de TSP. Ver figura ESQUEMA Nro. 2

Valiéndose la TSPI con su receptor CD36 de la saliva por su capacidad de radiolabilidad soluble y de homología denominado en bioquímica "Cerradura y Llave" (teoría); actuando como inhibidor competitivo con el receptor CD4 del linfocito T de la sangre y al fusionarse con proteínas solubles, permite a la TSPI por intermedio del CD36 interactuar con el gp120 del HIV inmovilizándolo y por consiguiente retardando o impidiendo la transmisión del virus del SIDA. Todo este proceso se lleva a cabo a nivel del Dominio Val.-Thr.- Cys.- Gly. flanqueado por puentes de disulfuro con residuos de cisteína.

Han pasado aproximadamente tres años (1998), el equipo de CROMBIE demostró la presencia de trombospondina TSPI asociada a células epiteliales de la mucosa gingival a través de técnicas inmunohistoquímicas, así como también el efecto inhibitorio (CD36) sobre el gp120 del virus VIH/SIDA de pacientes seropositivos determinando la concentración de la TSPI entre 50 a 100 ug/ml.

En personas sanas la concentración de la TSPI es de 3 a 4.2 ug/ml; mientras que en el plasma normal es de 0.1 ug/ml. a 0.32 ug/ml.

Según la ubicación glandular, la concentración de la TSPI en la glándula de la parótida es aproximadamente 0.1 ug/ml., mientras que en las glándulas del piso de la boca (submaxilar, sublingual) del orden de más de 2.0 ug/ml. y en saliva total es mayor de 5 ug/ml.

Las investigaciones efectuadas en in vitro e in vivo, han demostrado que tanto la saliva humana como de primates se retardaría la infectividad del HIV-I. Además en in vitro la TSPI inhibiría la infectividad de diversos agentes patógenos.

Es importante señalar que la saliva se le ha considerado como una excepción significativa al retardar la transmisión del VIH-I.

Sin embargo, es importante, en los casos de infectividad por hepatitis, tuberculosis, mononucleosis, otras patologías infecto-contagiosas la infección directa por saliva es de mayor frecuencia. Además reportes han señalado de 71 muestras de pacientes infectados con HIV/SIDA, sólo una muestra de HIV fue aislado, el porqué es un enigma, también sostienen no ofrecer riesgos de infección al odontólogo a través de saliva contaminada con sangre en heridas abiertas, siendo el riesgo ocupacional su porcentaje es bajo de que se infecte el odontólogo, cuando examina un número considerable de pacientes seropositivos, lo que no ocurre con la hepatitis B que el porcentaje de infección es de 26%.

Sin embargo el peligro está latente, debido a la extremada variedad del virus, dando lugar a que existan más de 120 variedades de HIV-1, constituyendo un peligro permanente de infectar el virus a la célula diana, puesto que en 24 horas el paciente seropositivo libera alrededor de 10 miles de millones de viriones (copias idénticas al progenitor), dentro de estos viriones podría la probabilidad mutar una cepa virulenta con afinidad por la saliva y de esa manera neutralizar por competición a la TSPI, entonces las consecuencias serían catastróficas para la humanidad, si conocemos en los momentos actuales existen un aproximado de 42'000'000 de seropositivos en el mundo.

Se encuentra en plena ejecución el Proyecto para determinar el dosaje de los niveles de TSPI en el plasma y saliva total en sujetos normales y en pacientes con infección de HIV/SIDA (estadíos Pre - SIDA A1, B1, C1)

correlacionándolo con la patología bucal. Así mismo establecer una certificación inmunoestomatológica en pacientes con estadíos Pre - SIDA, contando con la ayuda y colaboración de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos a través del Instituto de Investigación Estomatológica de la Facultad de Odontología y el Centro de Investigación de Bioquímica de la Facultad de Medicina y el Hospital Nacional Dos de Mayo.

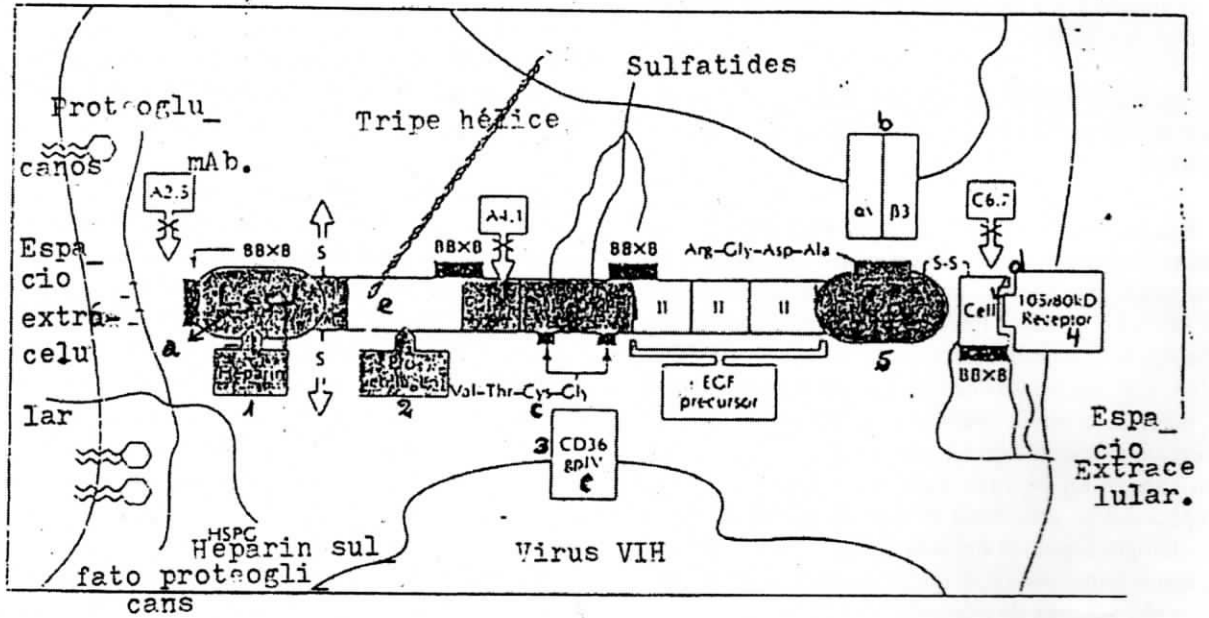
Estas y otras detecciones nuevas como las ya conocidas, pero dada sus propiedades bioquímicas, inmunológicas, fisiológicas, fisicoquímicas, en la actualidad la saliva se le atribuye un papel multifuncional, que en otros términos significa "SISTEMA INMUNE DE LA SALIVA", representada por los factores siguientes: fagocítico (PMN), inmunológico (inmunoglobulinas), enzimático (proteasas, amilasa alfa y beta, anhidrasa carbónica), proteico (mucina, glicoproteínas), buffer (fosfatos, carbonatos), agentes mutantes, bactericida (opsaninas).

El conjunto de estos factores participantes en algunos casos en forma directa o indirecta, paralela, simultánea, hacen de la saliva convertirla en una barrera impermeable frente agentes patógenos (bacterias, virus, hongos, espiroquetas, etc.) del aparato bucal.

Aproximadamente hace 10 años que se ha implementado una línea de investigación "LA SALIVA POSIBLE AGENTE POTENCIAL DE TRANSMISIÓN DEL VIH/SIDA". En diferentes etapas de la línea de investigación iniciada han colaborado la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (Facultad de Odontología - Facultad de Medicina), Hospital Nacional Dos de Mayo, CONCYTEC, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Departamento de Química de la Universidad Nacional Agraria (Laboratorio de Bioquímica), GRUNENTHAL.

Esperamos a través de esta línea de investigación determinar la participación importante de la saliva en la transmisión del VIH/SIDA.

ESQUEMA Nro.1: REPRESENTACIÓN DE LOS SITIOS DE UNION EN LOS DOMINIOS (I, II, III) CON LOS RECEPTORES CELULARES.



LEYENDA:

Dominios:

- a) Dominio unión heparin—S - S — - sulfato proteoglicanos.
- b) Alfa v beta integrin- Arg.- Gly. - Asp. - Ala. - Ca²⁺.
- c) DC36/gpv - Val. - Thr. - Cys. - Gly.
- d) Carboxil terminal - 105/80 KD.
- e) Procolágeno - triple hélice.

Receptores celulares:

- 1. Heparin (HSPG).
- 2. Procolágeno
- 3. CD36/gpIV
- 4. 105/80KD.
- 5. Célula (cadena peptídica) - Ca⁺⁺

Tipos isofórmicas de TPS:

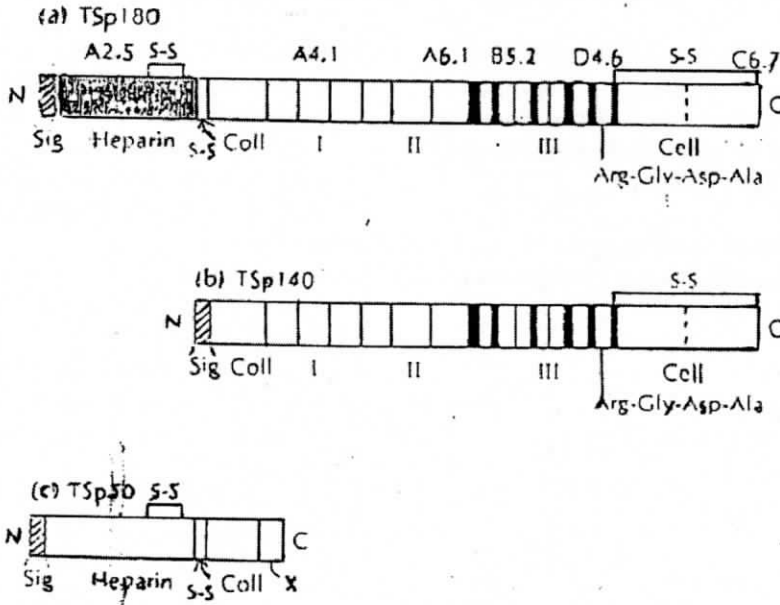
Trombospondinas: TSP L, TSP II, TSP III.

Anticuerpo monoclonal: mAb.

Consenso de secuencia de interacciones: BBxB

Trombospondinas: TSPI, TSPII, TSPIII (I, II, III)

ESQUEMA Nro. 2: REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LAS TRES ESTRUCTURAS DE TROMBOSPONDINAS ISOFORMICAS, DERIVADAS DEL GEN TSP (THBS1)



LEYENDA:

Trombospondinas:

(a): TSPI o TSp180

(b): TSPII o TSp140

(c): TSPIII o TSp50

Coll : dominio

Sig : péptido exon

Anticuerpos monoclonales : A2.5, D 4.6

Bibliografía

1. WILLIAM A. FRAZIER, Thrombospondins, Current Opinion in Cell Biology 1991 3:792-799 Washington University School of Medicine, St Louis Missouri, USA.
2. RENE CROMBIE, ROY L. SILVERSTEIN, CLARINDA MAC Low, S. FRIEDA A. PEARCE, RALPH L. NACHMAN and JEFFREY LAURENCE, Identification of a CD36-related Thrombospondin 1-binding Domain in HIV-1-specific Inhibitory Factors in Human saliva, J. Exp. Med. Vol. 187 N. 5 1998 25 - 35. The New York Hospital Cornell Medical Center, New York 10021.
3. The Structure of Human Thrombospondin, an Adhesive Glycoprotein with Multiple Calcium - binding Sites and Homologies with Several Different Proteins., J'CK LAWLER and RICHARD O. HYNES, The Journal of Cell Biology, Vol. 103 November 1986 1635 - 1648
4. YUICHI YAMASHITA, M.D., TOSHIHIKO KUROHIJI, M.D., TOSHIMA SAKAI, M.D., GEORGE P. TUSZYNSKI, Ph.D., TAKAYULI SHIRAKUSA, M.D., Plasma Thrombospondin levels in Patients with Colorectal Carcinoma, University School of Medicine, Japan, Hospital Kurume, Japan, University Philadelphia, Pennsylvania, 1997.