Actas Urológicas Españolas

www.elsevier.es/actasuro

Revisión - Inflamación-Infección

Virus de transmisión sexual: relación semen y virus

J.W. Zea-Mazo, Y.A. Negrette-Mejía y W. Cardona-Maya*

Grupo Reproducción, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 31 de marzo de 2010

Aceptado el 21 de julio de 2010

Palabras clave:

Virus

Espermatozoide

Infecciones de transmisión sexual

Semen

R E S U M E N

Introducción: Actualmente, existe debate sobre la posibilidad de «infección»/interacción de los espermatozoides con diferentes virus, inclusive para algunos virus se intentan dilucidar mecanismos y receptores que podrían estar involucrados en esta interacción. Adicionalmente, se ha reportado la presencia de algunos genomas virales en el DNA espermático, planteando la posibilidad de transmitir la infección a la pareja y a la descendencia.

Objetivo: En la presente revisión se pretende describir los mecanismos de infección de algunos virus a las fracciones seminales, pretendiendo mediante una revisión bibliográfica, responder a la pregunta ¿cómo los virus de transmisión sexual infectan al semen?

Materiales y métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica sobre la interacción de virus y espermatozoides.

Resultados: Algunos virus pueden interactuar con los espermatozoides y estos podrían transferir el virus a la descendencia; sin embargo, en la mayoría de los casos, los receptores que permiten esta interacción no están claramente descritos.

Conclusiones: A pesar de la información actual, nuevos estudios experimentales son necesarios para determinar el papel de los espermatozoides en la diseminación de la infecciones de transmisión sexual.

© 2010 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Virus of Sexual transmission: Semen and virus relationship

A B S T R A C T

Keywords:

Viruses

Spermatozoa

Sexual transmission infections

Semen

Introduction: The possible “infection”/interaction processes between sperm and different microorganisms are being under discussion nowadays. This process might include some viruses and even recent investigations are aiming to elucidate the mechanisms and the receptors that may be involved in this interaction. Furthermore, it has been reported the presence of some viral genomes within the sperm DNA, raising the possibility of transmitting the infection to the partner and offspring.

Objective: The aim of this review is to describe the mechanisms by how viruses could possibly infect some seminal fractions. This is pursued by performing a literature review for answering the question: how the sexually transmitted virus could be infecting sperm?

Materials and methods: We carried out a bibliographic review about sperm and virus interaction.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: wcmaya@medicina.udea.edu.co (W. Cardona-Maya).

Results: Some viruses interact with sperm cells; and sperm cells could transfer the viruses to offspring, however, in most cases, the receptors that allow this interaction are not clearly described.

Conclusions: Based on the current information, new in vitro studies are needed to determine the role of sperm in spreading viruses of sexually transmitted infections.

© 2010 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El semen es susceptible de ser infectado por varios microorganismos, como bacterias, hongos, parásitos y virus, los cuales encuentran en el plasma seminal las condiciones óptimas para su supervivencia; algunos de estos agentes causan infecciones de transmisión sexual (ITS) como la sífilis, la gonorrea, el linfogranuloma venéreo, el herpes genital, el granuloma inguinal y los papilomas, entre otras¹. Entre estos microorganismos, los virus de transmisión sexual, presentan un papel especial, no solo porque causan infecciones y algunas enfermedades desconocidas, asintomáticas y de difícil tratamiento que se han incrementado drásticamente en los últimos años², sino porque podrían ser almacenados, transportados y transmitidos por contacto sexual a la pareja y a sus descendientes³.

En los testículos se encuentra la barrera hematotesticular la cual se encarga de aislar las células espermáticas de los demás compartimientos del cuerpo⁴, sin embargo, cuando logra ser penetrada por algún virus, permite que estos permanezcan activos o latentes y posteriormente sean transportados por el sistema reproductivo masculino (SRM), especialmente en el semen, el cual contiene una heterogeneidad de componentes: i) fracción celular: células espermáticas, leucocitos y células epiteliales, y ii) fracción plasmática².

Concretamente, se ha observado que el virus del Eipsten Barr (VEB), está presente en el plasma seminal y se ha sugerido que el semen podría facilitar la diseminación de este virus tanto en el SRM como en el sistema reproductivo femenino (SRF)². Adicionalmente, se ha encontrado que mujeres sanas sometidas a procedimientos de reproducción asistida han sido contagiadas con el VIH, el virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de la hepatitis C (VHC), lo que indicaría que los espermatozoides están involucrados en la transmisión de la infección⁵. De otro lado, en modelos bovinos⁶ y felinos⁷ se ha demostrado la presencia de algunos virus en el semen y su posible papel en el transporte por los espermatozoides hasta el oocito.

En la presente revisión se pretende describir los mecanismos de infección que tienen el herpes virus simple tipo 1 (VHS-1) y tipo 2 (VHS-2), el papiloma virus humano (PVH), el VIH, el VHB, el VHC y el citomegalovirus humano (CMVH) a las fracciones seminales, intentando mediante una revisión bibliográfica, responder a la pregunta ¿cómo los virus de transmisión sexual infectan al semen?

Metodología

Recolección y gestión de información

La información se recolectó simultáneamente para todos los virus a analizar por medio de una búsqueda exhaustiva

de información científica en Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

Criterios de inclusión y exclusión de información

a) Información que abarcara los siguientes temas: semen, espermatozoides, sistema reproductivo masculino, infecciones de transmisión sexual, SIDA, receptores, herpesvirus simple tipo 1 y 2, papilomavirus humano, virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, citomegalovirus humano, coinfecciones y virus transmitidos a la descendencia; b) información comprendida en un rango de tiempo (alrededor de 20 años) para cada virus y c) información obtenida tanto en español como en inglés.

Análisis de la información

Primera Lectura: en esta se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión a toda la información recolectada con el fin de filtrar dicha información y observar las deficiencias y fortalezas. *Segunda Lectura:* se hizo una nueva lectura a la información filtrada para clasificarla por capítulos según cada virus. *Análisis de datos y discusiones:* análisis de datos que sustentaron las teorías planteadas y la realización de discusiones de información ambigua, que permitirán obtener una conclusión tangible para el problema planteado. *Preparación del manuscrito.*

Control de sesgos

Se podrían presentar sesgos como: i) obtención de información de una fuente no muy reconocida, y ii) mala traducción de la información al español. Para solucionar estos inconvenientes se seguían las indicaciones del asesor temático del proyecto, debido a que él tenía más experiencia sobre el tema y manejaba el lenguaje técnico.

Virus

Virus de la inmunodeficiencia humana

Actualmente el virus más estudiado alrededor del mundo es el VIH, probablemente a causa de la cantidad de infecciones que han sido reportadas, más de 43 millones de personas al 2007⁸. El VIH pertenece a la familia *Retroviridae* y al género *lentivirus*, es un virus envuelto con dos cadenas sencillas de RNA; tiene tropismo por las células que expresan en su membrana la molécula CD4, como: macrófagos, linfocitos T, células dendríticas, entre otras⁹.

Se ha propuesto que el semen es un fluido portador del virus del VIH⁹; y se ha establecido que en el SRM hay diferentes factores que favorecen la infección por VIH, como: a) co-infección con otros microorganismos causantes de ITS las cuales crean condiciones que incrementen el poder infeccioso del virus en semen; b) la barrera hematotesticular y los factores inmunosupresores producidos localmente los cuales pueden proteger al virus en ciertas regiones del SRM de la respuesta inmune del organismo, y c) drogas antivirales que no penetran adecuadamente ciertas regiones del SRM¹⁰.

Se ha reportado que los espermatozoides pueden ser «infectados» con el virus, ya que en individuos VIH-positivos se ha encontrado el genoma viral en los espermatozoides¹¹, lo que permite sugerir la presencia de mecanismos diferentes de interacción e internalización del VIH en células CD4 negativas, debido a que el espermatozoide carece del receptor CD4 sobre su membrana¹¹.

En pacientes VIH positivos y vasectomizados se esperaría que la concentración viral variara en células y secreciones seminales depositadas en próstata, vesículas seminales, uretra y glándulas de Cowper, debido a que la vasectomía impide el paso de moléculas y otros componentes provenientes de los testículos. Sin embargo, mediante PCR cuantitativa se ha observado en algunos de estos pacientes, que tanto los niveles de RNA viral como de partículas libres en el plasma seminal, siguen estando constantes en comparación con los niveles estudiados antes de la vasectomía, inclusive, la concentración de partículas virales en la fracción celular del semen se incrementa post-vasectomía los niveles de leucocitos seminales drásticamente, debido tal vez, a la inflamación en los conductos deferentes que se produce después del proceso quirúrgico¹².

En ensayos *in vitro* los espermatozoides humanos han mostrado capacidad de interacción con la glicoproteína gp120 del virus, permitiendo pensar que la entrada del virus al espermatozoide no es solo por los receptores convencionales sino que hay receptores alternos que contribuyen en el proceso, como: Gal-AAG, receptores de manosa, DC-SIGN o más recientemente el heparan sulfato^{13,14}.

Finalmente, respecto a la posible transmisión del virus, bien sea de una manera horizontal o vertical y asumiendo que el espermatozoide sí es portador del agente viral, es difícil pensar que se puede dar dicha transmisión, aunque no imposible, ya que después de la unión del virus al espermatozoide este tiene que hacer un largo recorrido por el tracto reproductivo femenino (TRF) para interactuar y fecundar el oocito y en este proceso, el virus de los espermatozoides «infectados» puede ser desprendido e incluso desintegrado por las amplias condiciones adversas del medio del TRF como el pH y la temperatura¹⁵. Sin embargo, existen 3 individuos nacidos de parejas serodiscordantes (madres VIH negativas y padres VIH positivos) que permiten especular sobre una posible transmisión vertical padre a hijo^{16,17} e inclusive postular un modelo de interacción espermatozoides VIH tanto *in vivo* como *in vitro*¹⁸.

Herpesvirus simple tipo 1 y 2

La familia *Herpesviridae* se divide en tres subfamilias: Alfa-, Beta- y Gamma-herpesvirinae, lo que constituye aproximadamente

unos 100 herpesvirus reportados hasta el momento. El VHS-1 ha sido asociado generalmente al herpes labial, mientras que el VHS-2 al herpes genital, sin embargo ambos pueden infectar y causar daño en las dos áreas del cuerpo siendo indistinguibles los dos tipos de lesiones; poseen una doble cadena de DNA, compactada dentro de una cápsida de simetría icosaédrica y una membrana lipídica. Estos dos virus presentan tropismo por células epiteliales de piel, mucosas, neuronas y leucocitos¹⁹.

Particularmente, el VHS-2 es el agente causal más común de las infecciones virales genitourinarias; más de 20 millones de estadounidenses tienen herpes genital y más de medio millón de nuevos casos son reportados cada año¹⁹. La elevada presencia de este virus se debe, entre otras cosas, a la facilidad de transmisión persona a persona, por contacto de piel y mucosas como los besos y las relaciones sexuales, prácticas muy comunes en los humanos. Lo más interesante sobre la infección por este virus, es que este nunca desaparece del organismo, entrando en un estado de latencia en los ganglios linfáticos sin presencia de síntomas, pero ante determinados estímulos, principalmente por el compromiso de la inmunidad celular, vuelve a reactivarse y a desarrollar la enfermedad¹⁹.

El VHS-2 puede infectar la mayoría de los órganos del SRM, inclusive la próstata², a excepción de los túbulos seminíferos debido a la protección que establece la barrera hematotesticular, sin embargo, el semen puede ser infectado cuando pasa durante la eyaculación. Un individuo asintomático infectado con el virus, se lo transmitió por vía sexual a su compañero VHS-2-negativo, el cual desarrolló posteriormente el herpes genital². Mediante microscopía electrónica no se ha encontrado unión al espermatozoide humano, sin embargo mediante hibridación *in situ* sí se ha encontrado asociación entre células espermáticas y el DNA viral, especialmente en pacientes con problemas de fertilidad²⁰. Adicionalmente, en un estudio realizado por Pallier et al, fue encontrado el VHS-2 tanto en la fracción plasmática como en la fracción celular²¹.

Cabe la posibilidad que exista una estrecha interacción ligando/receptor entre el virus y las células seminales, debido a que numerosos receptores han sido descritos para el ingreso de los herpes virus, los principales son:

- Los glucosaminoglicanos (GAG), especialmente el heparan sulfato presente en la superficie de la célula, el cual tiene la capacidad de mediar el ingreso de muchos virus, incluyendo el VHS-1 y el VHS-2; en modelos bovinos y porcinos la heparina juega un papel importante tanto para el proceso de capacitación espermática como para la preparación de la interacción con el oocito, debido a que los espermatozoides poseen un receptor para heparina²².
- La nectina-1 y la nectina-2, miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas, también conocidas como HveC y HveB, las cuales son expresadas en muchos órganos, tejidos y linajes celulares, especialmente de células endoteliales, epiteliales, fibroblastos y neuronas, las cuales son infectadas comúnmente por el VHS. Adicionalmente, se ha observado la expresión de nectina-1 sobre espermáticas murinas lo que favorecería la interacción con el virus¹⁹.

c) Receptor de manosa, un receptor tipo lectina, ha sido demostrado que la gD del VHS puede interactuar con los receptores de manosa localizados sobre la superficie de muchas líneas celulares²³.

Citomegalovirus humano

El Citomegalovirus Humano (CMVH) es un *betaherpesvirinae* perteneciente a la familia de los herpesvirus. Su genoma, DNA lineal de doble cadena, es el más largo de todos los herpesvirus. Es altamente patógeno y oportunista, la infección se presenta principalmente en inmunocomprometidos y en recién nacidos, en donde el sistema inmune se encuentra «inmaduro» y no puede controlar la infección.

Hasta el momento no se ha descrito de forma clara cuál es el receptor celular para el ingreso del virus, pero debe ser uno ampliamente distribuido entre las diferentes células susceptibles de infección como: células epiteliales y endoteliales, hepatocitos, monocitos, macrófagos y neutrófilos, entre otras. El CMVH puede excretarse durante largo tiempo por fluidos biológicos, incluyendo semen, y se puede transmitir horizontal y verticalmente²⁴. Es importante resaltar que no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a la movilidad espermática a causa de la infección en semen por CMVH²¹.

En trabajos realizados con un virus de otra especie, el CMVM (Citomegalovirus Murino), se encontró que al inyectarlo en los testículos de ratones se pudo aislar por diferentes técnicas moleculares el DNA viral, tanto en las células espermáticas inmaduras como en los espermatozoides maduros, causando adicionalmente infiltrados inflamatorios en el tracto reproductivo, infección de las células intersticiales y degeneración de los túbulos seminíferos, siendo las células de Leydig el blanco predilecto para la invasión del virus²⁵.

Lo que más se acepta hasta el momento, es que el virus se adhiere primero al heparan sulfato, pero su entrada final a la célula está mediada por alguno de esos receptores desconocidos. Entre los principales receptores postulados están:

- a) El receptor de factor de crecimiento epidermal (EGFR), el cual puede tener un importante papel en la adherencia y expresión genética del virus; sin embargo ha sido cuestionado pues algunas células susceptibles a la infección por el virus, como los monocitos, macrófagos y neutrófilos, no expresan en su superficie tal receptor²⁶.
- b) Integrinas celulares, como la $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ y la $\alpha V\beta_3$, donde se ha demostrado que la región N-terminal de la Gb del CMVH posee un dominio altamente conservado muy similar a una fracción de estas integrinas, lo cual permite que interactúen, sugiriendo un papel principal de estas como correceptores en la adherencia y penetración a la célula²⁷. Otros estudios proponen que la integrina $\alpha V\beta_3$ en conjunto con el EGFR actúan como correceptores uniéndose a la gH y a la gB del virus, respectivamente⁶.
- c) La β_2 microglobulina se ha propuesto no solo como un receptor para la adherencia del CMVH, sino también como una molécula que ayuda a potenciar la infectividad del virus al competir por la unión al HLA tipo I y al suprimir su expresión sobre la superficie de las células infectadas por

el virus, lo cual sería un buen mecanismo de evasión de la respuesta inmune²⁸.

Se ha demostrado que el genoma del CMVH encontrado en recién nacidos infectados corresponde al mismo tipo de genoma del virus encontrado en la madre y en el padre del bebé, lo que podría sugerir que el virus sí puede ser transmitido, ya sea desde la madre o desde el padre, hasta el feto.

Virus de la hepatitis b y c

Existen diversos tipos de virus que causan la hepatitis, enfermedad que tiene como órgano blanco al hígado; los agentes virales causantes de la hepatitis descritos hasta el momento son: Virus de la Hepatitis A, B, C, D, E y G. A continuación se describirán los VHB y VHC, debido a que estos dos tipos virus se han encontrado presentes en el semen y probablemente sean transmitidos por esta vía a la pareja sexual.

Virus de la hepatitis b

El Virus de la Hepatitis B (VHB), pertenece a la familia *Hepadnaviridae*, tiene un genoma DNA de doble cadena, circular, de 3,2 Kb, envuelto y de simetría compleja. El virión está compuesto principalmente por tres proteínas de envoltura, llamadas Large (L) de 39 kDa, Middle (M) de 32 kDa y Small (S) de 24 kDa, y en conjunto constituyen el antígeno de superficie (HBsAg).

Más de la tercera parte de la población mundial está infectada con el VHB, dando como resultado 1 o 2 millones de muertes por año; es uno de los responsables de la hepatitis aguda y crónica, de la cirrosis y del carcinoma hepatocelular; se ha encontrado en diversos líquidos corporales como sangre, saliva, leche materna, secreciones vaginales y semen, siendo transmitido principalmente por vía parenteral, sexual y perinatal²⁹. Se sabe además que es una enfermedad diseminada la cual ingresa por epitelio y mucosas y tiene como célula blanco los hepatocitos.

Algunos pacientes en los que no se ha visto el genoma viral en suero, transmiten este virus por contacto sexual, dando indicios que el SRM sirve como reservorio de dicho virus³⁰. También se ha encontrado por técnicas moleculares, secuencias de DNA del VHB integradas en los cromosomas de los espermatozoides, donde el virus posiblemente ha atravesado la barrera hematotesticular e infectado a la línea germinal masculina y cuya infección puede causar efectos mutagénicos sobre los cromosomas espermáticos logrando su inestabilidad y defectos hereditarios, además de la posibilidad de transmitir verticalmente el VHB a la³¹. Inclusive, Huang et al, evaluaron mediante diversas técnicas moleculares como PCR, Southern Blot y FISH, la posibilidad de que el DNA del VHB pudiera integrarse a oocitos de ratón, detectando secuencias del genoma viral en los cromosomas del oocito³¹; esto apoya la posibilidad de que el feto pueda adquirir la infección a través de la madre.

El mecanismo de infección del VHB a la célula blanco aún es desconocido, no se ha identificado el receptor que se adhiere

a la partícula viral y que media el ingreso del virus a la célula vía endocitosis. Sin embargo, estudios han encontrado que el dominio preS1 de la proteína de envoltura L del VHB se encuentra íntimamente ligado al proceso de reconocimiento y unión a la célula blanco; algunos estudios evidenciaron que: a) la delección de cinco aminoácidos de la secuencia entre los aminoácidos 3 y 77 del preS1 evitaron la infección sobre hepatocitos humanos primarios³², y b) anticuerpos contra la región N-terminal del dominio preS1 bloquearon *in vitro*, la infección del VHB sobre cultivos de hepatocitos primarios de *Tupaia belangeri*, un pequeño mamífero que es susceptible a la infección por el virus³³.

Virus de la hepatitis c

El Virus de la Hepatitis C (VHC) pertenece a la familia *Flaviviridae*, al género *Hepacivirus* y es el principal agente causal de la hepatitis crónica. Posee un genoma RNA lineal de cadena sencilla de aproximadamente 10.000 nucleótidos, de sentido positivo, envuelto y con una cápside de simetría icosaédrica. La transmisión de la infección ocurre principalmente mediante la vía parenteral, aunque también se puede dar por contacto sexual y transmisión vertical. Si bien aún no se ha calculado el riesgo exacto de una posible transmisión vertical madre-hijo, se ha observado en mujeres con altos niveles de viremia la capacidad de infectar a su descendencia³⁴ y se ha reportado que mujeres co-infectadas con VHC y VIH-1 tienen un mayor incremento en las posibilidades de transmitir la hepatitis C a sus hijos³⁵.

Cerca de 150-180 millones de personas en el mundo son portadoras de la enfermedad y hasta el momento solamente se ha reportado una tasa del 5% de transmisión de la infección por vía sexual y vertical³⁶. Según esto, la posibilidad de que el VHC pueda infectar al semen ha creado varias polémicas: mientras algunos estudios encuentran ausencia del virus en semen³⁷, otros han encontrado el material genético del virus en semen³⁸.

Se postula que el virus no posee la capacidad de integrar su genoma en las células seminales, debido a que no es un virus DNA, como si lo es el VHB y no posee actividad de transcriptasa reversa, como es el caso del VIH. También hay que tener en cuenta que la concentración viral en el plasma seminal varía rápidamente con el tiempo³⁸.

La existencia de RNA viral en hospederos extrahepáticos, tales como las células espermáticas y células mononucleares de sangre periférica, como los linfocitos T y B, han cuestionado el mecanismo de ingreso del virus a la célula. Las glicoproteínas de envoltura del VHC, la E1 y E2, pueden mediar la entrada, a través de la interacción con sus respectivos receptores, a la célula hospedera. Hasta el momento se han descrito varios receptores para la entrada del virus: CD81, L-SIGN y el DC-SIGN, receptores scavenger, receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL-R) y GAG³⁹.

El CD81 es el receptor para el VHC más ampliamente descrito, tiene la capacidad de unirse a la glicoproteína E2, proceso modulado por las regiones hipervariables (HVR-1 y HVR-2) de la E2⁴⁰ y por tanto se ha propuesto como la molécula que se enlaza inicialmente a los ligandos del virus; sin embargo se necesita de la unión a otro receptor desconocido para lograr el ingreso del VHC a la célula hospedera⁴⁰.

Otros candidatos para servir de receptor para la adherencia e ingreso del virus son:

- a) Receptor scavenger humano clase B tipo I (SR-BI): Scarselli et al observaron que la glicoproteína E2 del VHC se enlazaba a células de hepatoma humano las cuales se encontraban libres de CD81 en su superficie⁴¹.
- b) LDL: Se ha propuesto que varios miembros de la familia *Flaviviridae*, incluyendo el VHC, al unirse a ciertas partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) son endocitados vía receptores de LDL (LDLr) y cuyo ingreso podría terminar en una infección productiva; lo anterior se demostró al agregar anticuerpos anti-LDLr y bloquear el proceso *in vitro* de ingreso vía endocitosis del virus a varios tipos de célula.
- c) DC-SIGN: Otras moléculas que podrían jugar un papel importante en la patogénesis, la inmunidad y el tropismo celular, son unas lectinas dependientes de calcio: la DC-SIGN, anteriormente descrita como otro posible receptor para el VIH, y la L-SIGN que se expresa sobre células endoteliales del hígado y en los nódulos linfoides. Ambas moléculas tienen la capacidad de enlazarse a las partículas de N-glicanos ricos en manosa que se encuentran sobre la glicoproteína E2 del VHC y ser receptores específicos para la entrada del virus a célula.
- d) Heparan sulfato: Al igual que lo anteriormente mencionado para los virus pertenecientes a la familia *Herpesviridae*, el VHS y el CMVH, Barth y cols., describieron que el VHC requiere para la interacción inicial con su célula blanco, la unión entre su gp E2 y el heparan sulfato presente en la superficie celular; ellos determinaron que la fracción N-terminal de la HVR-1 se encuentra cargada positivamente con residuos de aminoácidos que se pueden enlazar a otros componentes cargados negativamente como los GAG de superficie celular⁴².

A pesar de que se han descrito receptores y correceptores para el ingreso del VHC a otras células del organismo, no se han descrito para las células que se encuentran en el semen lo cual crea un vacío en el conocimiento.

Ante tanta polémica, se ha concluido que el virus se encuentra presente en semen en bajas o en indetectables concentraciones, dependiendo de la metodología empleada para la detección, lo que no representaría un riesgo alto de transmisión sexual, pero sí podría contribuir a la infertilidad masculina a causa de reacciones inmunológicas e inflamatorias³⁵.

Papilomavirus humano

El *Papilomavirus Humano* (PVH), anteriormente miembro de la familia *Papovaviridae*, ahora perteneciente a la familia *Papillomaviridae*, es un virus DNA de doble cadena, desnudo, con una cápside de simetría icosaédrica; hasta el momento casi 100 tipos de PVH han sido identificados y una tercera parte de estos tienen la capacidad de infectar los tejidos epiteliales mucosos y cutáneos del tracto ano-genital y extremidades: PVH-16, 18, 31, 33, 45, 6, 11, entre otros; Es el

virus responsable de enfermedades como las verrugas cutáneas, ampollas anogenitales y cáncer cervical; aproximadamente 10.000 mujeres son diagnosticadas con cáncer cervical en el mundo, de las cuales mueren anualmente 5.000⁴³.

La infección por el PVH es una de las ITS más comunes en el mundo, principalmente en mujeres; según el IARC (International Agency for Research on Cancer) más de 18.000 mujeres de 13 países han mostrado la presencia del genoma viral en sus células y de estas el 75% de sus compañeros han estado infectados con este virus.

Hoy en día hay discusiones sobre la posibilidad que el semen pueda ser infectado con el virus y se han planteado varias teorías. En diferentes estudios, evaluando la presencia del PVH en varios sitios anatómicos del SRM de hombres heterosexuales, se encontró presencia del virus en la base del pene, en el glande, escroto, la uretra, semen y región anal. También se ha encontrado en varios estudios el genoma del PVH presente en muestras de semen de pacientes con verrugas en su pene, predominando la infección sobre la fracción celular de espermatozoides y células epiteliales⁴⁴.

Se ha especulado acerca de otros receptores, como el receptor de tripsina para el PVH-33 en células murinas⁴⁵. Asimismo se ha propuesto la integrina α_6 , del complejo de integrinas $\alpha_6\beta_4$, que también tiene la capacidad de interactuar con dichas proteínas virales⁴⁶. Sin embargo, ninguno de estos receptores se han vinculado con las células que componen al semen y por tanto el mecanismo por el cual el virus ingresa en ellas es aún desconocido.

En la actualidad se han presentado casos de niños que nacen con PVH pero el modo de transmisión para estos es desconocido: se ha planteado que puede ser por contacto sexual entre los padres, pero aun no se han esclarecido, ya que muchos de estos no presentaron ningún tipo de síntoma de infección, lo que se sospecha es que puede ser una transmisión desde la concepción del cigoto y que puede ser tanto de la madre como del padre, es decir, como un componente hereditario. También se ha expuesto que el virus se transmite vía vertical, debido a que este puede infectar el canal del parto, la placenta y los diferentes líquidos que entran en contacto con el feto⁴⁷. Se ha encontrado que algunos hombres que no presentan sintomatología de enfermedades infecciosas o ampollas en sus penes, presentan el genoma del virus en su semen y más específicamente fragmentos de DNA virales se encuentran dispersos en la cabeza espermática en el límite de la parte inferior⁴⁷; según esto la posibilidad de que estos virus puedan ser transmitidos no solo a la pareja y sino también a la descendencia sin ser percibidos aumenta ya que se pueden convertir en portadores asintomáticos.

Existe la transmisión vertical padre a hijo vía semen

En la actualidad, el avance científico en el campo de la biología reproductiva ha aumentado la posibilidad de que las parejas serodiscordantes, en especial donde el hombre es VIH-positivo, piensen en tener hijos. En este punto es importante determinar la capacidad que tiene cada virus de almacenarse en el semen y de ser transportado, ya sea por

contacto sexual directo o por técnicas de fertilización, no solo a la pareja sino también a la descendencia. Actualmente es más sencillo identificar la presencia o ausencia de virus en semen mediante técnicas moleculares como la PCR.

En investigaciones en las cuales se analizan pacientes VIH-positivos, los cuales se han sometido a procedimientos de inseminación intrauterina después de realizar el lavado de los espermatozoides se observa que ni la madre ni el feto son seropositivos⁴⁸. Lo cual sugiere que el lavado espermático «elimina» las partículas virales expuestas en la superficie de los espermatozoides.

De otro lado, además de la demostrada capacidad que tiene el VHB que integrar su DNA en el genoma del espermatozoide para replicarse y ser transportado hacia otras células, en técnicas de inseminación artificial se ha presentado infección por VHB y por VHC al oocito, lo que no solo señala al semen (células no espermáticas y virus libre) sino también al espermatozoide como responsables del transporte hasta el oocito⁴⁹. En varios estudios han evaluado la presencia del VHC en muestras de semen, encontrando que este se localiza en muy bajas concentraciones y que al ser sometidos a técnicas de lavado espermático antes de realizar los procesos de fertilización, no han observado por PCR el RNA viral, siendo estas muestras viables para la fecundación y desarrollo del feto³⁸. Según esto, *in vitro* se pueden considerar seguras las técnicas de reproducción asistida siempre y cuando se utilicen adecuados procesos de análisis espermático con el fin de evitar tanto la infección del oocito como del feto, posiblemente por traspaso de material genético viral desde el semen al nuevo individuo.

Sobre el herpes neonatal, se ha documentado la posibilidad que tiene el feto de infectarse con el VHS durante el embarazo. Este hecho es de especial cuidado debido a las infecciones diseminadas o del sistema nervioso central que pueden llegar a ser fatales en los recién nacidos; el riesgo de adquirir este tipo de infecciones aumenta cuando la madre se infecta hacia el tercer trimestre del embarazo. Las medidas para reducir los factores de riesgo se basan principalmente en la abstinencia sexual, la reducción de los contactos orogenitales y la utilización del condón.

En relación al CMVH, la Sociedad Andrológica Británica había recomendado la exclusión de donantes de semen seropositivos para el virus con el fin de prevenir el riesgo de infección congénita; esta recomendación es basada en estudios que han identificado altos porcentajes de infecciones congénitas sintomáticas en recién nacidos causadas por mujeres positivas y por la presencia de este patógeno en semen, evidenciando que el virus sí infecta vía semen a la madre y al feto⁵⁰, actualmente solo se rechaza a los donantes con seroconversión reciente.

Conclusiones

El primer paso que se debe dar para que el virus pueda infectar a la célula blanco es la adherencia; esta se efectúa entre las proteínas o glicoproteínas de la superficie viral que reconocen receptores específicos ubicados sobre la membrana de las células. En la [tabla 1](#) se resumen los mecanismos de

Tabla 1 – Sumario: mecanismos de infección de los virus al semen

Virus	Fracción del eyaculado infectada	Mecanismo de infección a la fracción seminal	Transmisión vía semen a la descendencia
VIH-1	Espermatozoides, plasma seminal y leucocitos	Receptores CD4 y correceptores en células del sistema inmune; otros posibles receptores en los espermatozoides: receptores de manosa, DC-SIGN, GAAL	Posible
VHS-1 y VHS-2	Espermatozoides, plasma seminal, células epiteliales de glándulas accesorias y leucocitos	Desconocido. Posible unión del virus a receptores sobre la superficie de células seminales: heparan sulfato, receptores de la superfamilia de las inmunoglobulinas y receptores de manosa	Desconocido
CMVH	Células espermáticas y leucocitos	Desconocido. Posible unión de la gB al heparan sulfato y otros receptores no identificados en las células espermáticas	Posible
VHB	Espermatozoides y leucocitos	Desconocido. Posible unión de la proteína de envoltura L a un receptor desconocido	Posible
VHC	Espermatozoides y plasma seminal	Desconocido. Unión del virus al HS y a receptores no identificados sobre células seminales: posible candidato el SR-BI	Posible
PVH	Espermatozoides y plasma seminal	Desconocido. Posible unión mediada por el HS que interactúa con la L1 viral	Desconocido

infección, es decir, el modo de ingreso de los diferentes virus a las células que componen el semen.

A excepción del VIH al cual ya se le han definido los receptores que median su proceso de adherencia y penetración a células que poseen sobre su membrana los receptores CD4 y correceptores, en los demás virus ese proceso aún no está claro y se han postulado varios (co)receptores que se encarguen de ese paso; la mayoría de los virus revisados, VHS-1 y 2, CMVH, VHC y PVH, tienen un receptor en común, el heparan sulfato que podría ser el mediador principal en ese proceso al encargarse de la adherencia inicial de las partículas virales a la superficie celular.

Según los estudios revisados, la descendencia puede infectarse con cada agente viral trabajado en esta monografía, sin embargo, para todos no está totalmente dilucidado el papel que desempeñaría el semen, específicamente los espermatozoides, como vehículos transportadores de virus hasta el oocito.

Otro hallazgo importante, en el caso de algunos virus, es la posibilidad de que los órganos que se encargan de formar el semen, el epidídimo, la próstata, la vesícula seminal y los diferentes conductos por donde es transportado, pueden tener células epiteliales u otras células infectadas por estos virus y que al momento de pasar el fluido seminal, estas células pueden entrar en contacto infectando no solo al plasma sino también a los espermatozoides. También se encuentran los leucocitos, que se localizan en el semen o que ante cualquier infección en el SRM, pueden, si son portadores del virus, contribuir a la infección de las demás células que lo componen y al transporte hacia el oocito. Esto hace pensar que la barrera hematotesticular no es en sí un sistema de protección para el semen ni para los espermatozoides, pues al momento de salir de los túbulos seminíferos quedan expuestos a un ambiente permisivo para la infección por muchos virus que se puede originar en el SRM.

Según lo anterior, queda entonces abierta la posibilidad de confirmar o rechazar las hipótesis lanzadas en esta monografía, haciendo estudios experimentales que lleven más a fondo a saber cuáles serían los receptores implicados en el

ingreso de los diferentes virus a las células seminales y si se transmite o no a la descendencia al ser fecundado el oocito.

Financiación

Este trabajo fue financiado por la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquía, Medellín. Walter Cardona Maya fue becario de Colciencias, Colombia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Black J. Microbiology: principles and explorations, 5.^a ed. United States of America: John Wiley & Sons; 2002.
- Dejucq N, Jegou B. Viruses in the mammalian male genital tract and their effects on the reproductive system. Microbiol Mol Biol Rev. 2001;65:208-31. first and second pages, table of contents.
- Areneta MR. HIV infection after artificial insemination. Nurs Stand. 1995;9:15.
- Yanagimachi R. Fertilization in Mammalian. En: Knobil E NJ, editor. The Physiology of Reproduction. New York: Raven Press Ltd.; 1994. p. 189-318.
- Englert Y, Lesage B, Van Vooren JP, Liesnard C, Place I, Vannin AS, et al. Medically assisted reproduction in the presence of chronic viral diseases. Hum Reprod Update. 2004;10:149-62.
- Wrathall AE, Simmons HA, Van Soom A. Evaluation of risks of viral transmission to recipients of bovine embryos arising from fertilisation with virus-infected semen. Theriogenology. 2006;65:247-74.
- Jordan HL, Howard JG, Bucci JG, Butterworth JL, English R, Kennedy-Stoskopf S, et al. Horizontal transmission of feline immunodeficiency virus with semen from seropositive cats. J Reprod Immunol. 1998;41:341-57.
- UNAIDS. UNAIDS 2008 Report on the global AIDS epidemic. 2008.

9. Lowe SH, Sankatsing SU, Repping S, Van der Veen F, Reiss P, Lange JM, et al. Is the male genital tract really a sanctuary site for HIV? Arguments that it is not AIDS. 2004;18:1353-62.
10. Xu C, Politch JA, Mayer KH, Anderson DJ. Human immunodeficiency virus type-1 episomal cDNA in semen. AIDS Res Ther. 2005;2:9.
11. Cardona-Maya W, Velilla P, Montoya CJ, Cadavid A, Rugeles MT. Presence of HIV-1 DNA in spermatozoa from HIV-positive patients: changes in the semen parameters. Curr HIV Res. 2009;7:418-24.
12. Krieger JN, Nirapathpongorn A, Chaiyaporn M, Peterson G, Nikolaeva I, Akridge R, et al. Vasectomy and human immunodeficiency virus type 1 in semen. J Urol. 1998;159: 820-5. discussion 5-6.
13. Cardona-Maya W, Lopez-Herrera A, Velilla-Hernandez P, Rugeles MT, Cadavid AP. The role of mannose receptor on HIV-1 entry into human spermatozoa. Am J Reprod Immunol. 2006;55:241-5.
14. Ceballos A, Remes Lenicov F, Sabatte J, Rodriguez Rodrigues C, Cabrini M, Jancic C, et al. Spermatozoa capture HIV-1 through heparan sulfate and efficiently transmit the virus to dendritic cells. J Exp Med. 2009.
15. Hargreave TB, Ghosh C. The impact of HIV on a fertility problems clinic. J Reprod Immunol. 1998;41:261-70.
16. Ceballos A, Andreani G, Ayala SE, Romer Y, Rimoldi I, Agosti MR, et al. Epidemiological and molecular evidence of two events of father-to-child HIV type 1 horizontal transmission. AIDS Res Hum Retroviruses. 2004;20:789-93.
17. Salvatori F, De Martino M, Galli L, Vierucci A, Chieco-Bianchi L, De Rossi A. Horizontal transmission of human immunodeficiency virus type 1 from father to child. AIDS Res Hum Retroviruses. 1998;14:1679-85.
18. Cardona Maya W, Rugeles MT, Cadavid AP. Interactions between human spermatozooids and human immunodeficiency virus. Actas Urol Esp. 2009;33:223-6.
19. Spear PG. Herpes simplex virus: receptors and ligands for cell entry. Cell Microbiol. 2004;6:401-10.
20. Kotronias D, Kapranos N. Detection of herpes simplex virus DNA in human spermatozoa by in situ hybridization technique. In Vivo. 1998;12:391-4.
21. Pallier C, Tebourbi L, Chopineau-Proust S, Schoevaert D, Nordmann P, Testart J, et al. Herpesvirus, cytomegalovirus, human sperm and assisted fertilization. Hum Reprod. 2002;17:1281-7.
22. Dapino DG, Marini PE, Cabada MO. Effect of heparin on in vitro capacitation of boar sperm. Biol Res. 2006;39:631-9.
23. Brunetti CR, Burke RL, Hoflack B, Ludwig T, Dingwell KS, Johnson DC. Role of mannose-6-phosphate receptors in herpes simplex virus entry into cells and cell-to-cell transmission. J Virol. 1995;69:3517-28.
24. Jaramillo-Rangel G, Novak IS, Ortega-Martínez MG, Ramírez-Rodríguez C, Ancer-Rodríguez J, Trujillo JT. Neurotropismo del Citomegalovirus. Rev Mex Neuroci. 2005;5:339-410.
25. Tebourbi L, Courtot AM, Duchateau R, Loeuillet A, Testart J, Cerutti I. Experimental inoculation of male mice with murine cytomegalovirus and effect on offspring. Hum Reprod. 2001;16:2041-9.
26. Isaacson MK, Feire AL, Compton T. Epidermal growth factor receptor is not required for human cytomegalovirus entry or signaling. J Virol. 2007;81:6241-7.
27. Feire AL, Koss H, Compton T. Cellular integrins function as entry receptors for human cytomegalovirus via a highly conserved disintegrin-like domain. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101:15470-5.
28. Barnes PD, Grundy JE. Down-regulation of the class I HLA heterodimer and beta 2-microglobulin on the surface of cells infected with cytomegalovirus. J Gen Virol. 1992;73(Pt 9): 2395-403.
29. Glebe D, Urban S. Viral and cellular determinants involved in hepadnaviral entry. World J Gastroenterol. 2007;13:22-38.
30. Ali BA, Huang TH, Salem HH, Xie QD. Expression of hepatitis B virus genes in early embryonic cells originated from hamster ova and human spermatozoa transfected with the complete viral genome. Asian J Androl. 2006;8:273-9.
31. Huang TH, Zhang QJ, Xie QD, Zeng LP, Zeng XF. Presence and integration of HBV DNA in mouse oocytes. World J Gastroenterol. 2005;11:2869-73.
32. Le Seyec J, Chouteau P, Cannie I, Guguen-Guillouzo C, Gripon P. Infection process of the hepatitis B virus depends on the presence of a defined sequence in the pre-S1 domain. J Virol. 1999;73:2052-7.
33. Glebe D, Aliakbari M, Krass P, Knoop EV, Valerius KP, Gerlich WH. Pre-s1 antigen-dependent infection of Tupaia hepatocyte cultures with human hepatitis B virus. J Virol. 2003;77: 9511-21.
34. Levy R, Tardy JC, Bourlet T, Cordonier H, Mion F, Lornage J, et al. Transmission risk of hepatitis C virus in assisted reproductive techniques. Hum Reprod. 2000;15:810-6.
35. Passos EP, Silveira TR, Salazar CC, Facin AC, Souza CA, Guerin YL, et al. Hepatitis C virus infection and assisted reproduction. Hum Reprod. 2002;17:2085-8.
36. Durazzo M, Premoli A, Di Bisceglie C, Bertagna A, Faga E, Biroli G, et al. Alterations of seminal and hormonal parameters: An extrahepatic manifestation of HCV infection? World J Gastroenterol. 2006;12:3073-6.
37. Semprini AE, Persico T, Thiers V, Oneta M, Tuveri R, Serafini P, et al. Absence of hepatitis C virus and detection of hepatitis G virus/GB virus C RNA sequences in the semen of infected men. J Infect Dis. 1998;177:848-54.
38. Levy R, Bourlet T, Maertens A, Salle B, Lornage J, Laurent JL, et al. Pregnancy after safe IVF with hepatitis C virus RNA-positive sperm. Hum Reprod. 2002;17:2650-3.
39. Bartosch B, Dubuisson J, Cosset FL. Infectious hepatitis C virus pseudo-particles containing functional E1-E2 envelope protein complexes. J Exp Med. 2003;197:633-42.
40. Roccasecca R, Ansuini H, Vitelli A, Meola A, Scarselli E, Acali S, et al. Binding of the hepatitis C virus E2 glycoprotein to CD81 is strain specific and is modulated by a complex interplay between hypervariable regions 1 and 2. J Virol. 2003;77: 1856-67.
41. Scarselli E, Ansuini H, Cerino R, Roccasecca RM, Acali S, Filocamo G, et al. The human scavenger receptor class B type I is a novel candidate receptor for the hepatitis C virus. EMBO J. 2002;21:5017-25.
42. Barth H, Schafer C, Adah MI, Zhang F, Linhardt RJ, Toyoda H, et al. Cellular binding of hepatitis C virus envelope glycoprotein E2 requires cell surface heparan sulfate. J Biol Chem. 2003;278:41003-12.
43. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al.; International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. J Natl Cancer Inst. 1995;87:796-802.
44. Muller M, Gissmann L, Cristiano RJ, Sun XY, Frazer IH, Jenson AB, et al. Papillomavirus capsid binding and uptake by cells from different tissues and species. J Virol. 1995;69: 948-54.
45. Volpers C, Unckell F, Schirmacher P, Streeck RE, Sapp M. Binding and internalization of human papillomavirus type 33 virus-like particles by eukaryotic cells. J Virol. 1995;69: 3258-64.
46. Evander M, Frazer IH, Payne E, Qi YM, Hengst K, McMillan NA. Identification of the alpha6 integrin as a candidate receptor for papillomaviruses. J Virol. 1997;71:2449-56.
47. Rintala MA, Grenman SE, Puranen MH, Isolauri E, Ekblad U, Kero PO, et al. Transmission of high-risk human papillomavirus

- (HPV) between parents and infant: a prospective study of HPV in families in Finland. *J Clin Microbiol.* 2005;43:376–81.
48. Meseguer M, Garrido N, Gimeno C, Remohi J, Simon C, Pellicer A. Comparison of polymerase chain reaction-dependent methods for determining the presence of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus in washed sperm. *Fertil Steril.* 2002;78:1199–202.
49. Huang JM, Huang TH, Qiu HY, Fang XW, Zhuang TG, Liu HX, et al. Effects of hepatitis B virus infection on human sperm chromosomes. *World J Gastroenterol.* 2003;9:736–40.
50. Liesnard C, Strebelle E, Englert Y. Screening standards in assisted reproductive technologies. Is the British Andrology Society recommendation to recruit cytomegalovirus negative semen donors only, a reasonable one? *Hum Reprod.* 2001;16:1789–91.