

Reacciones y alteraciones del sistema inmune durante la infección por el VIH-1

CARLOS JULIO MONTOYA GUARÍN,
MARÍA EUGENIA MORENO FERNÁNDEZ,
MARÍA TERESA RUGELES LÓPEZ¹

Resumen

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida, o sida, es el desenlace final de la infección crónica con el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y se asocia con la aparición de enfermedades oportunistas, procesos oncogénicos y enfermedades autoinmunes. Aunque los linfocitos T CD4+ son las principales células blanco de esta infección, otros componentes celulares del sistema inmune innato también son infectados, aunque en ellos el VIH-1 exhibe una menor capacidad de replicación. En la mayoría de los individuos infectados, la respuesta inmune presente desde las fases iniciales de la infección logra el control de la replicación viral a expensas de mecanismos efectores innatos, de la actividad de los anticuerpos específicos neutralizantes y de los linfocitos T CD8+ citotóxicos. Posteriormente, y por la presión ejercida por el sistema inmune y la gran capacidad de mutar exhibida por el VIH-1, aparecen las variantes virales de escape que conducen a la pérdida del control de la replicación viral. Así, la infección progresa paulatinamente y genera un estado importante de activación del sistema inmune que

contribuye a la eliminación progresiva de todas las células blanco y de las células no infectadas vecinas. Estas alteraciones cuantitativas se acompañan del deterioro de los órganos linfoides y de alteraciones funcionales de todos los mecanismos efectores del sistema inmune, lo que en conjunto desencadena el estado de inmunodeficiencia profundo característico del sida. Es interesante considerar que en algunos casos la respuesta inmune contra el VIH-1 puede prevenir el establecimiento de la infección o controlar el progreso de la misma, como se ha observado en los individuos expuestos con serología negativa o en una minoría de los individuos infectados en los que la infección no progresa a pesar de no administrarse la terapia antirretroviral.

Palabras clave: VIH-1, sida, células NK, células dendríticas, linfocitos T CD4+ y CD8+, hiperactivación inmune, resistencia natural.

Infectio 2006; 10(4): 250-265

Correspondencia: Carlos Julio Montoya, M.D., Ph.D., Calle 62 N° 52-59, Torre 2, Laboratorio 532, Sede de Investigación Universitaria – Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Teléfono: 210 64 84; fax: 210 64 81 cjmonto@une.net.co

Fecha de recepción: 04/07/2006; **fecha de aceptación:** 27/11/2006

¹ Grupo de Inmunovirología-Biogénesis, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

ABSTRACT

The acquired immune deficiency syndrome (AIDS) is the final outcome of a chronic infection with the type 1 human immunodeficiency virus (HIV-1), and is characterized by the frequent appearance of opportunistic infections, malignant neoplasms and autoimmune diseases. Despite the CD4+ T lymphocytes have been recognized as the main target cells of HIV-1, other cells from the innate immune system are also infected by this virus, but with lower replicative capability. In most of the HIV-1-infected individuals, an early onset of the immune response against HIV-1 controls the viral replication mainly by mechanisms dependent on effector activity of innate immunity, specific neutralizing antibodies and CD8+ cytotoxic T cells. After, and due to the selective pressure exerted by the immune system and the high mutability exhibited by HIV-1, escape viral strains appear avoiding the immune control and increasing the viral replication. In consequence, the HIV-1 infection progresses over time and generates a state of severe immunological hyper-activation which contributes to the depletion of infected and uninfected bystander cells. All these quantitative immune alterations are followed by the progressive destruction of lymphoid organs and functional deficiencies in all the effector mechanisms of the immune system, which altogether conduce to the deep state of immunodeficiency characteristic of AIDS patients. It is interesting that in some individuals the immune response against HIV-1 is able to prevent the establishment of this infection or to control the progression to AIDS, as is observed in HIV-1-exposed seronegative individuals or in a minority of HIV-1-infected, antiretroviral-naïve, but slow-progressor patients.

Key words: HIV-1, NK cells, dendritic cells, CD4+ and CD8+ T lymphocytes, Immune hyper-activation, natural resistance.

Infecio 2006; 10(4): 250-265

INTRODUCCIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida o sida, causa una pérdida progresiva de los linfocitos T CD4+ asociada con otras alteraciones cualitativas y cuantitativas de la respuesta inmune (1). Actualmente, la infección por el VIH-1 es uno de los principales problemas de salud pública en el mundo; para finales del año 2005, más de 40,3 millones de personas estaban infectadas con el VIH-1 y ese año se diagnosticaron 4,9 millones de nuevos casos de esta infección, mientras que 3,1 millones de personas fallecieron a causa de las complicaciones clínicas asociadas con esta enfermedad (2).

La patogénesis de la infección por el VIH-1 se fundamenta en la interacción de este virus con los componentes del sistema inmune del hospedero (1). Este virus afecta diferentes células de la respuesta inmune, ya sea como consecuencia directa de la infección o, indirectamente, por múltiples mecanismos que incluyen, entre otros, la inducción de apoptosis mediada por varias proteínas virales solubles (Nef, Tat, Vpu, Vif), la muerte celular secundaria al estado de hiperactivación inmunológica inducido por esta infección, la formación de sincitios y el daño progresivo de los órganos linfoides primarios y secundarios (1).

Diferente a lo observado en la mayoría de las infecciones virales y bacterianas, la infección por el VIH-1 lleva a una activación del sistema inmune desproporcionadamente extensa e inespecífica. Sin embargo, esta activación de la respuesta inmune no logra desarrollar mecanismos totalmente efectivos para controlar completamente la infección en la mayoría de los individuos infectados. Se sabe que el VIH-1 tiene una capacidad inherente para generar mutaciones en las secuencias antigénicas reconocidas por el sistema inmune adaptativo, creando cepas de escape (3). En consecuencia, a pesar de casi dos décadas de investigaciones dirigidas a inducir una respuesta inmune adaptativa contra el VIH-1, no se han implementado terapias inmunológicas o vacunas exitosas (4).

GENERALIDADES DEL VIH-1

El VIH-1 pertenece al género *Lentivirus*, familia *Retroviridae*; es un virus esférico de 100 nm de diámetro, con tres componentes estructurales fundamentales: la envoltura, la cual es una bicapa lipídica

proveniente de las células en las cuales el virus realiza su ciclo replicativo; una matriz proteica esférica y una cápside cónica que contiene el genoma (dos copias iguales de ARN lineal). Además, dentro de la cápside se encuentran las proteínas del VIH-1 Vpr, Nef y Vif, y las enzimas transcriptasa reversa, integrasa y proteasa (5).

El genoma del VIH-1 contiene nueve genes; el gen *Gag* codifica para las proteínas estructurales de la cápside (p24), de la nucleocápside (p6) y de la matriz (p17). El gen *Pol* codifica para las enzimas proteasa, transcriptasa reversa e integrasa, mientras que el gen *Env* codifica para las moléculas de la superficie viral gp41 y gp120. Los seis genes restantes codifican para proteínas no estructurales: los genes *Tat* y *Rev* codifican para las proteínas reguladoras, y los genes *Vpu*, *Vpr*, *Vif* y *Nef* codifican para proteínas denominadas accesorias (5).

El ciclo de replicación del VIH-1 incluye las siguientes etapas (5): unión del virión a la célula, mediada por la interacción de la glucoproteína viral gp120 con el receptor (CD4) y un correceptor (los receptores de quimiocinas CCR5 o CXCR4, principalmente) presentes en las células blanco; fusión y entrada del virus que es mediada por la molécula gp41; liberación del genoma viral (ARN) y síntesis del ADN complementario por transcripción reversa, realizada por la transcriptasa reversa; transporte al núcleo del ADN viral e integración de éste en el genoma de la célula hospedera, paso en el que participan Vpr y la integrasa; transcripción del genoma proviral y procesamiento del ARN mensajero, con participación de la proteína viral Tat y factores de transcripción de la célula hospedera; exportación al citoplasma del ARN viral, mediado por la proteína Rev; producción de las proteínas en los ribosomas y procesamiento de ellas por la enzima viral proteasa; ensamblaje de los viriones y salida de ellos de la célula, paso en el cual adquieren la envoltura. Las proteínas accesorias también son indispensables para la replicación del virus; algunas de ellas son factores de virulencia críticos que han evolucionado para potenciar los efectos citopáticos del VIH-1.

LA RESPUESTA INMUNE EN EL CONTROL DEL VIH-1

Respuesta inmune innata. El sistema inmune innato es la primera línea de defensa contra los pa-

tógenos invasores y es particularmente importante en el control de bacterias y virus que tratan de ingresar por las superficies epiteliales y mucosas (6). La importancia de la respuesta innata en el control de la infección por el VIH-1 es actualmente un área de mucho interés, ya que varios componentes del sistema inmune innato tienen efecto anti-VIH-1 directo y, al mismo tiempo, son blanco de la infección viral (7).

Factores solubles. Los componentes solubles de la inmunidad innata están entre los primeros factores que fueron evaluados buscando actividad natural contra el VIH-1; se descubrió que la lectina unidora de manosa (*Mannose-binding lectin*, MBL) y proteínas del complemento se unen directamente al VIH-1, estimulando la fagocitosis mediada por los neutrófilos y macrófagos, e induciendo la lisis del virus (7). Se ha observado que los individuos con una baja concentración sérica de MBL tienen un mayor riesgo de infección por el VIH-1 y en ellos la progresión al sida es más rápida (8). También se ha demostrado que el sistema del complemento puede destruir el VIH-1 en presencia de anticuerpos antivirales específicos (9); de esta manera, el complemento integra la inmunidad innata y la adaptativa en la respuesta contra el VIH-1. Pese a estas observaciones, actualmente se considera que la acción de estos factores solubles en el control *in vivo* de la infección por el VIH-1 tiene muy poca relevancia.

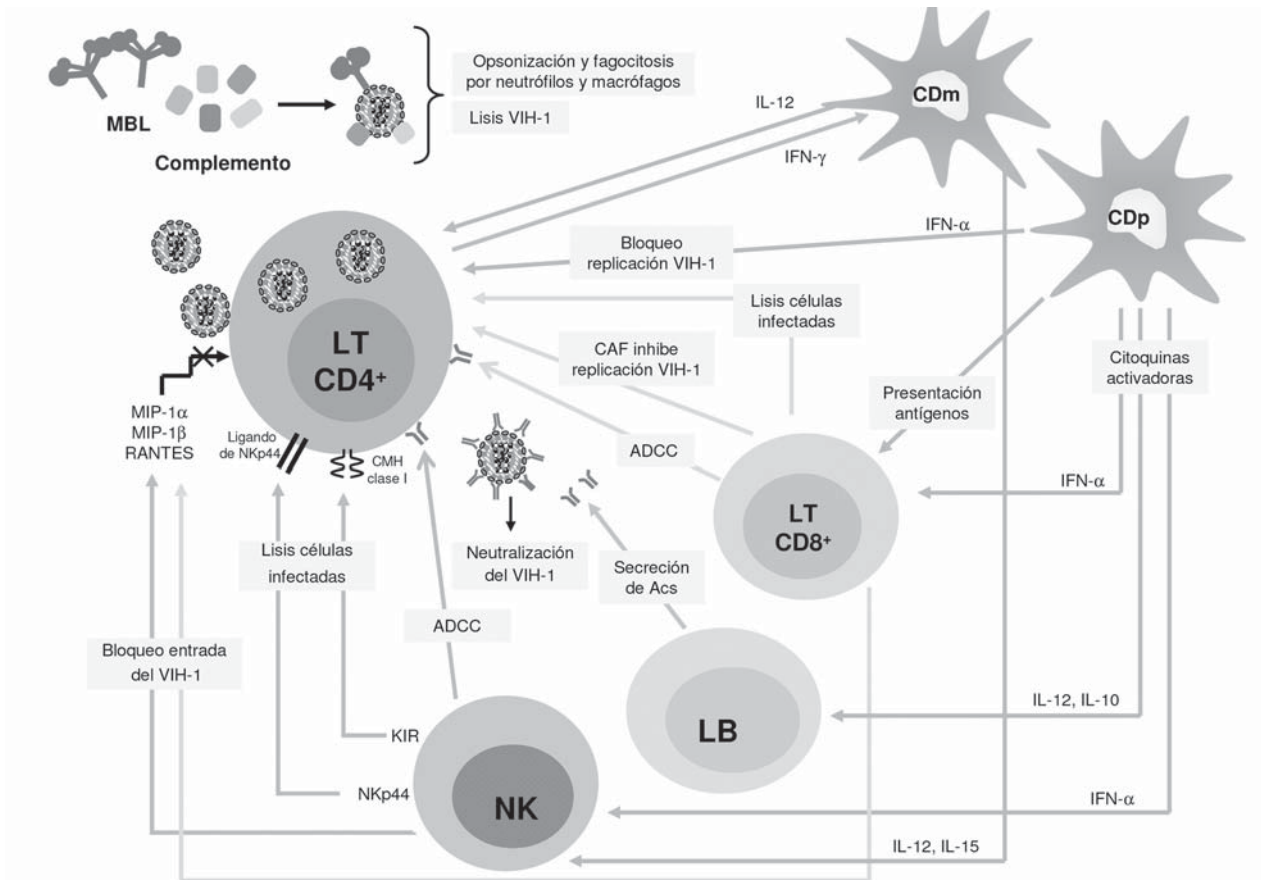
Otros componentes solubles, incluyendo las quimiocinas beta (RANTES, MIP-1 α y MIP-1 β), otras citocinas y algunas defensinas, son secretados luego de la interacción de los microorganismos patógenos con las diferentes células del sistema inmune innato y pueden modular tanto la respuesta inmune celular innata como la adaptativa contra el VIH-1 (10). Por ejemplo, las citocinas interleucina-12 (IL-12), IL-4, IL-6, IL-16 e interferón-gamma (IFN- γ) determinan si predomina una respuesta inmune adaptativa tipo Th1 o Th2. La respuesta Th1 coordina la acción del sistema inmune contra las infecciones por gérmenes intracelulares, como el VIH-1. La respuesta tipo Th2 regula la inmunidad contra los patógenos extracelulares mediante el estímulo para la secreción de anticuerpos y se ha observado que predomina en los pacientes infectados por el VIH-1, en especial, en los que están en fases avanzadas de la enfermedad (11, 12).

Otras citocinas, como el factor de necrosis tumoral-alfa (FNT- α) y los interferones (IFN) también afectan la replicación del VIH-1 (13). Las quimiocinas dirigen el reclutamiento y activan las funciones de células inmunomoduladoras y efectoras como las células asesinas naturales (NK), las células dendríticas, los linfocitos T efectoros y de memoria, y los macrófagos, acumulándolas en los sitios de replicación del VIH-1. La producción de quimiocinas beta y, en particular, la presencia o ausencia de sus receptores puede influenciar también la capacidad del VIH-1 para infectar las células blanco (10, 14).

Células NK. Las células NK constituyen una de las primeras líneas efectoras de la respuesta innata contra los microorganismos. Debido a su rápida movilización y actividad citotóxica constitutiva, se considera que las células NK son responsables del control inicial de la replicación viral, dando tiempo para que la respuesta inmune adaptativa se desarrolle y elimine los remanentes de la infección (15). En los individuos sanos, las células NK constituyen entre el 5% y 16% de los linfocitos circulantes, con dos subpoblaciones que se diferencian de acuerdo con la expresión de las moléculas CD56 y CD16. Las células

Figura 1

Respuesta inmune contra el VIH-1



La respuesta inmune innata y la adaptativa interactúan para el control de la infección por el VIH-1. Los factores solubles como la MBL y las proteínas del complemento opsonizan partículas virales para que sean fagocitadas por los neutrófilos y macrófagos. Las células NK participan por medio de su actividad citotóxica regulada por los NCR y el reconocimiento de moléculas del CMH clase I; además, estas células secretan quimiocinas beta como RANTES, MIP-1 α y MIP-1 β , citocinas que bloquean la unión del VIH-1 a las moléculas receptoras de membrana. Los LT CD8+ reconocen antígenos virales en el contexto de las moléculas del CMH clase I para inducir la lisis directa en las células infectadas. La ADCC es mediada por las células NK y los macrófagos, las cuales

expresan receptores para la fracción Fc de las IgG. Los anticuerpos secretados por los LB neutralizan las partículas virales impidiendo su unión a las células blanco. Las células dendríticas ayudan en el control de la infección por el VIH-1 pues producen citocinas que estimulan el sistema inmune (como la IL-12) y otras con actividad antiviral (como el IFN- α). MBL: lectina unidora de manosa; NCR: receptores naturales de citotoxicidad; CMH: complejo mayor de histocompatibilidad; LT: linfocito T; LB: linfocito B; ADCC: citotoxicidad dependiente de anticuerpos; CD: células dendríticas; Acs: anticuerpos.

Figura: Montoya, *et al.*

NK CD56⁺⁺/CD16⁻, que corresponden al 5% de las células NK, producen IFN- γ , tienen acción inmunomoduladora, no secretan perforina y no son citotóxicas. En contraste, el 95% de las células NK son CD56^{bajo}/CD16⁺⁺, no secretan IFN- γ , expresan y secretan perforina, y tienen actividad citotóxica (16, 17). Las células NK normalmente atacan aquellas células que tienen una baja expresión de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), clase I; muchas células tumorales e infectadas por virus regulan negativamente la expresión de las moléculas del CMH clase I como una forma de evadir el reconocimiento por los linfocitos T CD8⁺, haciendo susceptibles a estas células de la eliminación por las células NK (16).

Las células NK pueden eliminar directamente las células infectadas por el VIH-1, por medio de la activación de uno de los receptores naturales de citotoxicidad (*natural cytotoxicity receptors*, NCR) como la molécula NKp44 o por medio de la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) (16). La ADCC es clínicamente importante durante la infección por el VIH-1, pues se ha observado que una fuerte actividad de ADCC se asocia con una mayor duración del estado clínico asintomático y una mejor evolución clínica (18). De otro lado, las células NK son también una fuente de citocinas inmunorreguladoras como el IFN- γ , el FNT- α y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (*granulocyte-macrophage colony stimulator factor*, GM-CSF), así como de las quimiocinas beta MIP-1 α y RANTES, factores que pueden inhibir *in vitro* e *in vivo* la replicación del VIH-1 (19, 20).

Recientemente, se demostró un aumento significativo de la actividad de las células NK en individuos expuestos al VIH-1 que no se infectaron (expuestos con serología negativa); en particular, las células NK de estos individuos presentaban un aumento en la secreción de IFN- γ y de otras citocinas, como FNT- α , CCL3, CCL4 y CCL5 (21). Se ha demostrado que el IFN- γ tiene una actividad anti-VIH-1 directa, mediada principalmente por un antagonismo de la transactivación viral inducida por la proteína viral Tat (22). Además, el IFN- γ es importante para la activación de la respuesta inmune adaptativa y se ha propuesto como uno de los mecanismos responsables de la resistencia natural a la infección por el VIH-1 (23).

Células dendríticas. Las células dendríticas son las principales células presentadoras de antígeno y activan la respuesta inmune innata y adaptativa por medio de la expresión de moléculas coestimuladoras y la secreción de citocinas como IL-12, FNT α , IFN- α , IL-7 e IL-1. Las células dendríticas son blanco de la infección por el VIH-1 ya que expresan diversos receptores para quimiocinas, en particular, CCR5 y CXCR4, y la molécula CD4 (24). Sin embargo, las células dendríticas pueden ayudar a controlar la infección por el VIH-1 por medio de la producción de quimiocinas e IFN tipo 1 (IFN α y β) (25).

Las células dendríticas plasmacitoides son las principales células productoras de IFN tipo 1 (25); luego de la exposición a gérmenes patógenos, como el virus *Herpes simplex*, una célula dendrítica plasmacitoide produce 100 a 1.000 veces más IFN tipo 1 que cualquier otro tipo de célula en el organismo (26). Fenotípicamente, las células dendríticas plasmacitoides se identifican entre las células mononucleares de sangre periférica por la expresión en su superficie celular de las moléculas CD4, BDCA-2, HLA-DR y el receptor de alta afinidad para la IL-3 (IL-3R o CD123), mientras que son negativas para CD11c y otros marcadores de linaje (CD3, CD14, CD16, CD19, CD20 y CD56). Las células dendríticas plasmacitoides se encuentran principalmente en los tejidos linfoides, mientras que en la sangre periférica corresponden al 0.2% a 0,9% de las células mononucleares.

Varios estudios clínicos sugieren la importancia de las células dendríticas plasmacitoides durante la infección por el VIH-1. En algunos pacientes VIH-1+ con sarcoma de Kaposi limitado en su extensión y que no desarrollaron nuevas lesiones, el número de células dendríticas plasmacitoides se mantuvo en el rango normal; en contraste, pacientes con sarcoma de Kaposi progresivo que continuaban desarrollando lesiones, presentaban un número disminuido de células dendríticas plasmacitoides en sangre periférica (7). Además, se observaron un recuento normal de células dendríticas plasmacitoides en sangre periférica y una producción adecuada de IFN- α en individuos VIH-1+ que permanecían sanos, a pesar de estar infectados por más de 10 años y tener un recuento muy bajo de células T CD4+ (<100 células/ μ l); estos pacientes no recibían ninguna terapia antirretroviral (7). Estos resultados sugieren que las células dendríticas plasmacitoides pueden proteger

a los individuos infectados con el VIH-1 de desarrollar neoplasias e infecciones oportunistas, por medio de la producción de IFN- α y de la modulación de la respuesta inmune innata y adaptativa. Además, estos hallazgos muestran la flexibilidad inherente al sistema inmune, ya que una respuesta innata puede proteger a estos individuos, a pesar de que tienen una disminución notable en el número y la función de células tan importantes en la inmunidad adaptativa como los linfocitos T CD4+.

Como sucede en la fase inicial de las infecciones virales, el IFN- α puede tener un efecto anti-VIH-1 directo en la fase aguda de esta infección, bloqueando la replicación viral (27); además, esta citocina modula una variedad de acciones antivirales y antitumorales que activan otras células de la respuesta inmune como las células dendríticas mieloides, los monocitos, las células NK y los linfocitos T CD4+ y CD8+ (28). Por ejemplo, el IFN- α puede incrementar el reconocimiento del VIH-1 por el sistema inmune adaptativo al incrementar la expresión de las moléculas del CMH clase I y de la familia B7 (CD80 y CD86) en las células presentadoras de antígeno (27, 29). Los IFN tipo 1 también incrementan la producción de IFN- γ por los linfocitos T CD4+, prolongan la supervivencia de los linfocitos T y promueven el desarrollo de respuestas inmunes tipo Th1 (28). Sin embargo, la actividad del IFN- α durante la infección crónica por el VIH-1 es más compleja e impredecible, y aún es potencialmente nociva para el sistema inmune; en los individuos crónicamente infectados por el VIH-1, el IFN- α puede favorecer la apoptosis de los linfocitos T CD4+ al inducir la expresión de las moléculas TRAIL y DR5, proteínas de superficie celular que al interactuar activan la transducción de señales inductoras de apoptosis (30).

Actividad anti-VIH-1 no citotóxica de las células T CD8+. Los linfocitos T CD8+ son un ejemplo de elementos del sistema inmune que puede tener acciones contra el VIH-1, tanto en la respuesta innata como en la adaptativa. Estas células pueden controlar la replicación del VIH-1 en las células infectadas por medio de dos mecanismos: la actividad citotóxica clásica (adaptativa) y por una respuesta antiviral no citotóxica (*CD8+ T cell noncytotoxic antiviral response*, CNAR). La actividad CNAR fue descubierta en individuos asintomáticos positivos para VIH; los estudios *in vitro* con células de esos indivi-

duos mostraron que cuando se retiraban las células T CD8+, el virus se replicaba y se podía recuperar del cultivo, mientras que la adición de estas células suprimió la replicación del VIH-1 en una forma dependiente de la dosis (31, 32). Sin embargo, la actividad de estas células no llevaba a la eliminación de las células infectadas. Esta función antiviral no citotóxica es clínicamente importante, ya que la actividad CNAR se ha asociado con la presencia de un estado asintomático prolongado en algunos individuos infectados con el VIH-1. El análisis de la actividad CNAR *in vitro* sugiere que es muy potente, ya que se necesitan muy pocas células T CD8+ (relación células T CD4+/células T CD8+ de 1:4) para bloquear la replicación del VIH-1 (32).

La actividad CNAR tiene características de una respuesta innata: no es específica contra el VIH-1, tampoco es específica de especie, no es restringida por moléculas del CMH clase I o clase II, y ocurre rápidamente después de la infección con el VIH-1. Esta actividad antiviral es policlonal (se observa en múltiples células T CD8+) y también se ha observado en clones de células T CD8+ de individuos no infectados con el VIH-1 (7). Finalmente, la actividad CNAR también se ha encontrado en individuos expuestos con serología negativa, lo que indica que puede constituir otro de los elementos involucrados en la resistencia natural contra este virus (33).

La actividad CNAR es mediada por un factor soluble secretado, denominado el factor antiviral de las células T CD8+ (*CD8+ T cell antiviral factor*, CAF). El CAF es aparentemente una nueva proteína, diferente de otros factores celulares con actividad antiviral conocida, como los IFN y las quimiocinas (34). Las quimiocinas bloquean la infección por el VIH-1 al competir por los receptores (que son los correceptores para el VIH-1); se ha demostrado que el efecto de CAF ocurre posterior a la entrada del virus a las células blanco, durante la transcripción del VIH-1 (7).

Participación de otras células de la inmunidad innata durante la infección por el VIH-1. Los neutrófilos son las células más abundantes de la inmunidad innata y median una respuesta temprana ante las infecciones. Además de su potente actividad fagocítica de virus, hongos y bacterias, los neutrófilos producen proteínas y citocinas proinflamatorias que favorecen el control de las infecciones; esta capacidad funcional indica que los neutrófilos podrían des-

empeñar alguna función durante el control temprano de la infección por el VIH-1. Sin embargo, se ha observado que la actividad quimiotáctica y la función bactericida de los neutrófilos se encuentran disminuidas durante toda la evolución de la infección por el VIH-1 (34, 35).

Los linfocitos $T\gamma\delta$, comúnmente encontrados en las superficies mucosas, generalmente no reconocen antígenos peptídicos presentados en el contexto de las moléculas del CMH; sin embargo, reconocen directamente antígenos no peptídicos o asociados con proteínas de estrés celular, como las proteínas de choque térmico (*heat shock proteins*, HSP). Las células $T\gamma\delta$ pueden destruir células infectadas con el VIH-1 y varios estudios *in vitro* han demostrado que suprimen la replicación del VIH-1 por medio de la secreción de quimiocinas y otros factores antivirales solubles (35).

Finalmente, los linfocitos B naturales (conocidos como células B1) median una respuesta rápida de anticuerpos tipo IgM contra los gérmenes que expresan antígenos polisacáridos. Se postula que se pueden encontrar anticuerpos naturales tipo IgM que tienen actividad contra polisacáridos de las proteínas del VIH-1, en individuos no infectados ni expuestos al VIH-1 y representan una respuesta inmune natural contra el VIH-1.

RESPUESTA INMUNE ADAPTATIVA

Actividad citotóxica de las células T CD8+. Los linfocitos T CD8+ activados específicos para el VIH-1 destruyen células infectadas por este virus y se encargan del control inicial de la infección durante la primoinfección; esta respuesta citotóxica específica se correlaciona con la disminución en la viremia observada en los primeros meses después de la infección con el VIH-1. En el modelo de infección con el virus de la inmunodeficiencia en simios, la eliminación de las células T CD8+ durante la infección aguda y crónica conduce a una disminución en el control de la replicación viral (36). Sin embargo, a pesar de que muchos estudios sustentan el papel de las células T CD8+ en el control de la infección por el VIH-1, todavía no se conoce cuáles clonas de esas células específicas son las más críticas para el control de la replicación viral. Todas las células T con actividad citotóxica no son funcionalmente iguales y algunas pueden ser más importantes que otras para contro-

lar la replicación viral. Hay evidencia de que las células citotóxicas con mayor avidez pueden ser más efectivas en la destrucción de las células infectadas (37). Sin embargo, estas células citotóxicas con alta avidez también son las que inducen con mayor eficiencia la aparición de mutantes de escape que tienen la capacidad de evadir la respuesta específica mediada por los linfocitos T CD8+ (38).

Respuesta de los linfocitos T ayudadores CD4+. Los linfocitos T ayudadores (CD4+, LTh) son esenciales para el desarrollo de la respuesta inmune protectora y la memoria inmunológica de larga duración contra los microorganismos patógenos. Los LTh proveen las señales complementarias que requieren los linfocitos B para la producción de anticuerpos y los linfocitos T CD8+ para desplegar su actividad citotóxica; además, producen las citocinas necesarias para potenciar la respuesta efectora de las principales células de la inmunidad innata como los macrófagos, las células NK, las células dendríticas y los neutrófilos. Desde la fase aguda de la infección por el VIH-1 se activa una respuesta específica de LTh contra este virus (39); no obstante, esta respuesta no es efectiva para controlar la infección y se va perdiendo gradualmente a medida que se va dando la eliminación de éstas células. Sin embargo, hay evidencias clínicas que sugieren que la respuesta dependiente de las células T CD4+ puede ser eficiente para controlar la infección o la replicación del VIH-1 en algunos individuos. En una minoría de personas VIH+ que han estado infectadas por más de 18 años, se observa que las células T CD4+ pueden desarrollar una fuerte respuesta proliferativa ante el reto con las proteínas Env y Gag del VIH-1. En forma similar, algunos de los individuos positivos para VIH-1, clasificados como progresores lentos, exhiben una fuerte respuesta proliferativa de LTh específica para Gag, la cual se correlaciona inversamente con la carga viral. También se han detectado linfocitos T CD4+ específicos para antígenos del VIH-1, en algunos individuos expuestos con serología negativa con historia de exposición continua al VIH-1 (40).

Inmunidad humoral específica. Se ha demostrado que durante la evolución de la infección por el VIH-1 se induce la producción de anticuerpos neutralizantes, los cuales se unen a las proteínas virales que interactúan con los receptores y

correceptores, previniendo la entrada del VIH-1 a las células blanco (41, 42). En un individuo en particular, los anticuerpos neutralizantes más importantes son aquéllos que neutralizan las cepas propias de VIH-1 (aislados autólogos); entre mayor sea el repertorio de anticuerpos neutralizantes, mejor es el pronóstico de la infección. Sin embargo, durante la replicación del VIH-1, y debido a la presión ejercida por los anticuerpos neutralizantes y a la gran capacidad de mutación que presenta este virus, empiezan a aparecer mutantes virales o cepas de escape que van siendo resistentes a la acción neutralizante de los anticuerpos (41, 43).

Otro de los mecanismos antivirales ejercido por los anticuerpos corresponde a la ADCC, mediada por macrófagos y células NK, la cual se desencadena cuando una célula infectada que expresa en su superficie proteínas del VIH-1 es reconocida por los anticuerpos específicos que, uniéndose a los receptores Fc γ de esas células efectoras, provocan la lisis de las células infectadas (18).

Un factor que impide el establecimiento de una respuesta humoral protectora universal contra el VIH-1 es la gran variabilidad de virus circulante en el mundo; dentro del grupo M del VIH-1, el cual es el más frecuente, existen varios subtipos virales (denominados desde A hasta K), con muy poca reacción cruzada entre ellos (44). Además, un individuo puede tener infecciones mixtas (por dos o más subtipos), con cepas que pueden intercambiar material genético para originar cepas recombinantes, cuya prevalencia ha ido en aumento (44).

Además, los anticuerpos anti-HIV-1 que no tienen capacidad neutralizante pueden llegar a potenciar la infección de células como los neutrófilos, monocitos, macrófagos, células dendríticas mieloides, células NK y linfocitos B que expresan receptores Fc γ , los cuales unen la fracción FC de las inmunoglobulinas que se encuentran formando complejos inmunes con los virus (1). Además, durante la infección por el VIH-1 se produce una hiperactivación policlonal de linfocitos B y se desencadenan respuestas inmunes contra proteínas propias del hospedero portadas por el virus en su envoltura; este fenómeno se ha asociado con la mayor frecuencia de procesos autoinmunes mediados por anticuerpos que se observan durante esta infección (1).

ALTERACIONES EN LA RESPUESTA INMUNE INDUCIDAS POR EL VIH-1

Considerando las moléculas que son necesarias para que el VIH-1 infecte una célula, y la expresión restringida de éstas moléculas por elementos del sistema inmune, se acepta que la infección por el VIH-1 es esencialmente una infección de este sistema. Pese a que esta infección activa la respuesta inmune innata y adaptativa, en la gran mayoría de los infectados la enfermedad progresa y destruye las células del sistema inmune y los órganos linfoides donde ellas se producen y maduran funcionalmente, lo cual conduce inevitablemente a una inmunodeficiencia seria, a menos que se instaure oportunamente un esquema de terapia antirretroviral altamente efectiva (*highly active antiretroviral therapy*, HAART).

La inmunodeficiencia observada durante la evolución de la infección por el VIH-1 es de tipo combinado, es decir, que compromete tanto la respuesta inmune innata como la adaptativa, y tanto los mecanismos efectores humorales como los celulares (tabla 1). Este fenómeno se debe no sólo a la infección directa de las células y el potencial citopático del virus, sino que en muchos casos está mediado por proteínas del virus o por otros mecanismos que alteran la producción, la función, o ambas, de las células a pesar de que éstas no estén infectadas. A continuación se describen los principales mecanismos utilizados por el VIH-1 para alterar la producción y función de los elementos involucrados en la respuesta inmune.

Células NK. En los individuos infectados con el VIH-1 no se ha logrado observar consistentemente una deficiencia cuantitativa de las células NK; sin embargo, la capacidad citotóxica de esas células está comprometida por varios mecanismos. Por un lado, aunque las proteínas Nef y Vpu del VIH-1 regulan negativamente la expresión de las moléculas clásicas del CMH clase I, en particular, las de HLA-A y B, respetan la expresión de las moléculas del HLA-C y E (45, 46) que actúan como ligandos para los receptores inhibidores de las células NK (*killer inhibitory receptors*, KIR). El reconocimiento de esas moléculas por los receptores KIR inhibe la actividad citotóxica que las células NK pueden desplegar para destruir las células infectadas.

De otro lado, se ha reportado que los infectados por el VIH-1 exhiben una expresión alterada de los receptores inhibidores y activadores de las célu-

Tabla 1**Alteraciones numéricas y funcionales en la respuesta inmune innata y adaptativa presentes durante la infección por el VIH**

| Respuesta inmune adaptativa | Respuesta inmune innata |
|--|---|
| Eliminación crónica de los linfocitos T CD4+ | Número circulante reducido de CD plasmacitoides y mieloides, y baja producción de IFN- α |
| Disminución en el número y función anormal de las células T CD8+ citotóxicas | Número reducido en sangre periférica de células iNKT |
| Hiperactivación crónica de células T CD4+ y CD8+ | Hiperactivación de células de inmunidad innata |
| Disminución en la respuesta proliferativa ante antígenos, aloantígenos y mitógenos | Respuesta anormal de las células NK: aumento de receptores inhibidores (KIR) y disminución de receptores activadores de citotoxicidad (NCR) |
| Expresión anormal de moléculas de superficie: CD28, CD40L, CD25 | Baja expresión de perforina en los gránulos de las células citotóxicas de los tejidos linfoides |
| Inadecuada regulación de la red de citocinas: - Aumento de citocinas proinflamatorias - Respuesta Th1 disminuida (IL-2, IFN- γ) - Aumento en las respuestas Th2 | Defectos en la presentación antigénica por las CD y los macrófagos |
| Producción anormal de anticuerpos: - Hipergamaglobulinemia - IgE sérica aumentada | Baja expresión de moléculas coestimuladoras: CD80, CD86 |
| | Alteraciones funcionales en los neutrófilos: alteración en la respuesta quimiotáctica y en la explosión respiratoria |

las NK, con un aumento en la expresión de los receptores tipo KIR y una disminución en la expresión de los receptores activadores NCR (47). Esta alteración fenotípica y funcional se ha asociado con la mayor frecuencia de infecciones oportunistas y cáncer en estos individuos. Sin embargo, no se ha establecido claramente cómo se modula la expresión de estos receptores durante la evolución de la infección por el VIH-1 y si la terapia antirretroviral tiene un efecto restaurador de la expresión de los receptores NCR en las células NK.

Las células NK son una fuente de citocinas inmunorreguladoras, en particular de IFN- γ y de MIP-1 α , MIP-1 β y RANTES, quimiocinas que son ligandos naturales del correceptor CCR5 y que pueden bloquear la entrada del virus a las células blanco. En los infectados por el VIH-1 se ha demostrado que las células NK secretan menor cantidad de estas beta quimiocinas (47).

Células NKT invariantes. Las células T restringidas por CD1d y con un TCR invariante (iNKT) son linfocitos de la inmunidad innata con un amplio potencial de regular la respuesta inmune debido a la

capacidad que tienen para secretar rápidamente grandes cantidades de citocinas, tanto Th1 (IFN- γ) como Th2 (IL-4); estas células juegan un papel crucial en las respuestas antitumorales, autoinmunes y antimicrobianas (48). Las células iNKT son susceptibles a la infección por el VIH-1 gracias a que expresan las moléculas CD4, CCR5 y CXCR4 (49); en los pacientes infectados con este virus, se ha observado una disminución significativa en la frecuencia de las células iNKT en sangre periférica, que se hace evidente desde las primeras fases de la infección, lo cual no se ha correlacionado con los diferentes estadios clínicos o con la progresión a sida (49). Los pacientes infectados con el VIH-1 presentan manifestaciones clínicas que sugieren alteraciones complejas en la regulación de la respuesta inmune (autoinmunidad, tumores e infecciones oportunistas) y algunas de ellas preceden a la disminución del recuento de los linfocitos T CD4+; esto sugiere que la deficiencia cuantitativa y funcional de las células iNKT podría ser en parte responsable de la baja producción de citocinas observada durante la infección por el VIH-1 y de la presencia de infecciones oportunistas.

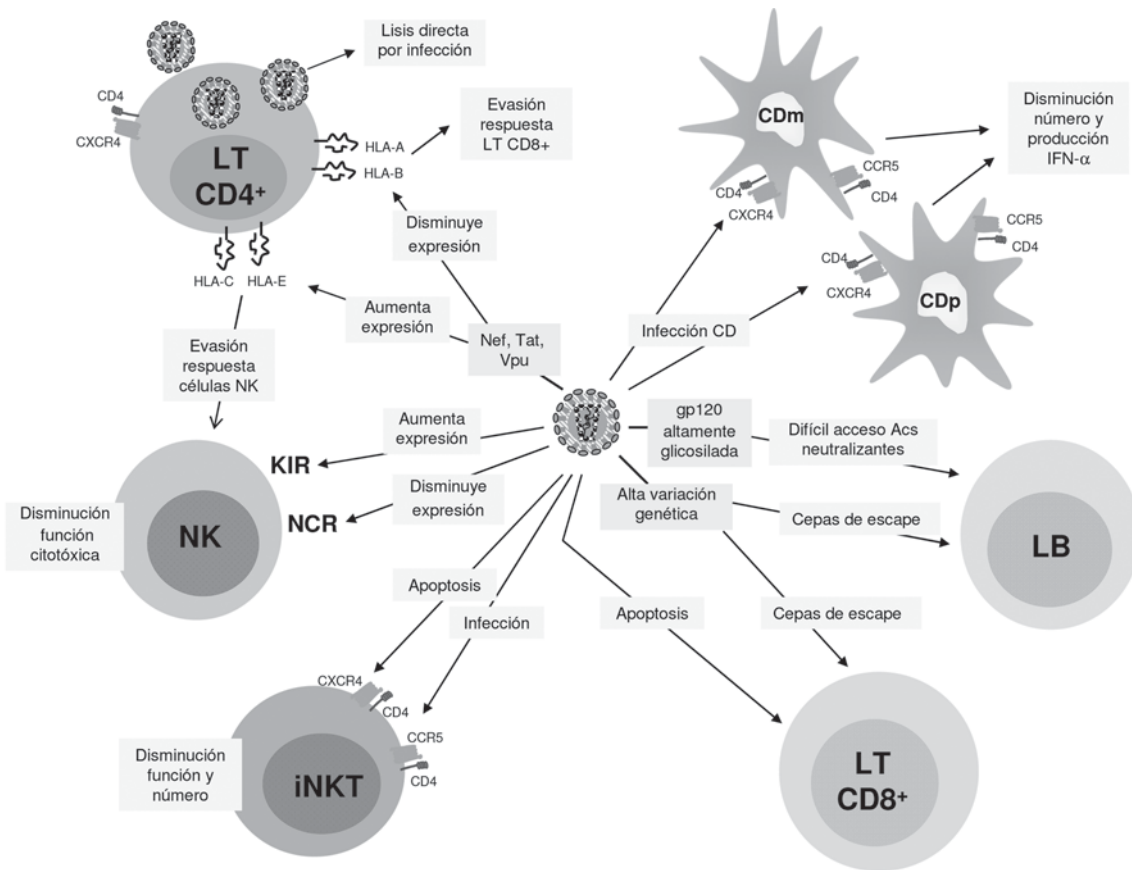
tas, tumores malignos y enfermedades autoinmunes que se observan en diferentes estadios de la evolución de esta infección (50).

Células dendríticas. Debido a la expresión de las moléculas receptoras para el VIH-1, tanto las células dendríticas mieloides como las células dendríticas plasmacitoides son también susceptibles a la infección por este virus, aunque aparentemente existe una mayor susceptibilidad de las células dendríticas plasmacitoides (51). En los infectados con el VIH-1 se ha demostrado que, desde las primeras fases de la infección, las dos subpoblaciones de cé-

lulas dendríticas se encuentran significativamente disminuidas en sangre periférica y que la terapia HAART restablece parcialmente ese parámetro cuantitativo, con menor efecto sobre las células dendríticas plasmacitoides (24). Además, se han descrito múltiples alteraciones fenotípicas y funcionales en estas células, como alteraciones en la maduración y la expresión de moléculas coestimuladoras, lo que se traduce en una pérdida en la actividad de presentación antigénica y deficiencia en la secreción de citocinas inmunomoduladoras como la IL-12 (52). Estos defectos se han correlacionado con diferentes estadios clínicos y progresión de la enfermedad; por ejemplo,

Figura 2

Alteraciones en el sistema inmune inducidas por el VIH-1



La infección por el VIH-1 induce múltiples alteraciones en el sistema inmune con el propósito de evadir su reconocimiento, neutralización y destrucción de las células infectadas. Varios tipos de células inmunes expresan el receptor CD4 y los correceptores CXCR4 y CCR5, como los LT CD4+, las células dendríticas y las células iNKT, lo cual las hace susceptibles a la infección y a los efectos inmunosupresores. El VIH-1 también puede ocasionar daños a las células del sistema inmune por mecanismos indirectos mediados por las proteínas virales secretadas, por la hiperactivación inmunológica y la activación de la apoptosis. La

alta variabilidad genética de este virus induce cepas de escape para las LB y los LT CD8+; además, la alta glucosilación de las proteínas virales de envoltura hace que éstas sean de difícil acceso para los Acs neutralizantes. Las proteínas virales Nef, Tat y Vpu regulan la expresión de las moléculas HLA clase I para evadir la respuesta de los LT CD8+. Finalmente, la infección por el VIH-1 aumenta la expresión de receptores inhibidores en las células NK para disminuir su actividad citolítica. LT: linfocito T; LB: linfocito B; CD: células dendríticas; Acs: anticuerpos. Figura: Montoya, *et al.*

una disminución en la frecuencia de las células dendríticas plasmacitoides y, por ende, en la producción de IFN- α se ha asociado con altos niveles de ARN del VIH-1 en plasma y progresión rápida al sida (24).

Células T CD4+. Desde la fase aguda de la infección por el VIH-1 se observa que hay una fuerte activación de la respuesta de los linfocitos T CD4+ específicos para este virus; esto se debe a que las células dendríticas presentan las partículas virales a las células T CD4+ específicas para el VIH-1, pero no a las células T CD4+ con otras especificidades. Sin embargo, debido a que las células T CD4+ activadas y de memoria expresan el correceptor CCR5 y tienen una capacidad muy alta de replicar el VIH-1, las células T específicas para el virus son el principal blanco de la infección y son destruidas por varios mecanismos (53).

Los mecanismos directos incluyen la destrucción de las células infectadas luego de una replicación masiva, ensamblaje y salida del virus, con lesión irreparable de la membrana celular; de otro lado, las células T CD4+ infectadas pueden expresar en su superficie moléculas del CMH clase I asociadas a antígenos virales, lo que media el reconocimiento y la destrucción por los linfocitos T CD8+ citotóxicos (1, 54). Otros mecanismos directos son la ADCC y la toxicidad inducida por la acumulación intracelular de material genético de origen viral (54). Sin embargo, estos mecanismos directos de destrucción de las células T CD4+ son insuficientes para explicar adecuadamente la fisiopatología de la infección por el VIH-1 y han perdido mucha relevancia en el modelo actual para explicar la patogénesis de esta enfermedad. De hecho, en sangre periférica sólo una proporción muy baja de los linfocitos T CD4+ está infectada por el VIH-1 y la mayoría de las células T ayudadoras que mueren durante esta infección no estaban infectadas por el VIH-1. Además, se ha demostrado que la replicación viral (reflejada en la carga viral en el plasma) sólo alcanza a explicar parcialmente la variabilidad en la tasa de disminución de las células T CD4+ en sangre periférica (55).

Entre los mecanismos indirectos están la apoptosis inducida por la hiperactivación inmunológica y la formación de sincitios entre células infectadas que expresan la gp120 viral en su membrana y células T no infectadas que expresan CD4. Además, las células T CD4+, específicas o no para el virus,

presentan serias alteraciones funcionales durante la infección por el VIH-1, como disminución en la producción de IL-2 y de su receptor de alta afinidad (CD25), en la expresión de las moléculas coestimuladoras CD28 y CD154 (CD40L o ligando para el CD40) y en la capacidad proliferativa luego del reto antigénico. Finalmente, los graves cambios fibróticos inducidos por el progreso de la enfermedad en el timo y los órganos linfoides secundarios hacen que la capacidad del organismo para reemplazar la pérdida progresiva de las células T CD4+ y su entrenamiento funcional en la periferia se vean profundamente comprometidos, causando "vacíos" en el repertorio inmunológico (54).

Linfocitos T CD8+. Como se anotó anteriormente, la proteína Nef del VIH-1 regula negativamente la expresión de moléculas del CMH clase I, selectivamente las moléculas HLA-A y HLA-B, con el fin de evadir el reconocimiento por los linfocitos T CD8+ citotóxicos específicos para antígenos de este virus (45). Por este mecanismo, el VIH-1 evita la destrucción de las células infectadas por dos vías: evadiendo los linfocitos T citotóxicos (inhibiendo la expresión de las moléculas del HLA-A y B) e inhibiendo la actividad citotóxica de las células NK (al permitir la expresión de las moléculas de HLA-C y E).

De otro lado, y debido a la alta tasa de mutaciones que se genera durante la transcripción reversa, el virus puede generar mutantes de escape que impiden el reconocimiento por las células T citotóxicas. Además, las alteraciones en el timo y los órganos linfoides comprometen la producción y la maduración de los linfocitos T CD8+, mientras que la hiperactivación inmunológica incrementa la apoptosis de estas células citotóxicas (54). Finalmente, otro de los mecanismos que contribuyen al compromiso funcional de los linfocitos T citotóxicos en los individuos infectados por el VIH-1 son las alteraciones cuantitativas y funcionales en las células T CD4+, lo que impide la interacción adecuada entre estas dos subpoblaciones celulares, proceso necesario para generar y mantener una respuesta efectiva mediada por las células T CD8+.

Linfocitos B. Pese a que las células B no son un blanco directo de la infección por el VIH-1, varias alteraciones en la producción y función de los anticuerpos se han definido en esta infección. La alta

variabilidad del VIH-1 y la poca fidelidad de la transcriptasa reversa inducen la aparición de variantes virales resistentes a la actividad neutralizante de los anticuerpos (43).

Además de la aparición de cepas de escape y cepas recombinantes, la neutralización de las proteínas virales utilizadas para la adhesión y el ingreso a las células es complicada, pues las proteínas de envoltura del VIH-1 son altamente glucosiladas (aproximadamente, 50% del peso total de la gp120 es debida a los carbohidratos), fenómeno que hace muy difícil el acceso de los anticuerpos a los epítopos antigénicos. Por esto, muchos dominios de la gp120 sensibles a la neutralización, como el dominio de unión al CD4 y el dominio de unión a los correceptores, son inaccesibles a los anticuerpos (41).

Los linfocitos B de los infectados por el VIH-1 tienen otros defectos funcionales; la gp120 se comporta como un superantígeno para estas células, lo cual lleva a una estimulación policlonal que se traduce en hipergammaglobulinemia (1). La destrucción de los folículos linfoides y de las células dendríticas foliculares conduce a una generación deficiente de células B de memoria. Además, la ausencia de células T CD4+ funcionales y el predominio de un perfil de citocinas tipo Th2 hace que se deteriore la producción de anticuerpos específicos y que se secreten cantidades anormalmente altas de IgE (1). Finalmente, la proteína gp41 potencia el efecto de inmortalización del virus de Epstein-Barr sobre los linfocitos B, lo cual favorece un aumento en la aparición de neoplasias malignas de los linfocitos B asociadas al virus de Epstein-Barr, como los linfomas (56).

Efecto de la infección por el VIH-1 sobre el sistema inmune de mucosas. El sistema inmune de las mucosas es el más extenso compartimiento del tejido linfoide y el que alberga la mayoría de los linfocitos del organismo; debido a su estrecha proximidad con el medio ambiente externo, este tejido se caracteriza por mantener un estado proinflamatorio permanente, en el cual la mayoría de los linfocitos T son células de memoria efectora y se encuentran activados.

Varios estudios recientes han aportado información novedosa que ha cambiado la idea que se tenía sobre la fisiopatología de la infección por el VIH-1, en particular en sus fases iniciales. A pesar de que la infección por el VIH-1 se ha caracterizado por la

eliminación gradual de los linfocitos T CD4+, fenómeno que se evidencia más fácilmente en sangre periférica, en modelos animales y en el humano se demostró que, durante la fase aguda de la infección por el VIH-1, existe una pérdida masiva e irrecuperable de estas células en el tejido linfoide asociado a las mucosas, particularmente en el intestino (57, 58).

Las células T que se eliminan durante esta etapa corresponden principalmente a células de memoria efectora, que son las células que expresan preferentemente la molécula CCR5. Sin embargo, la eliminación masiva de células T CD4+ que se da en las mucosas no se refleja necesariamente en el recuento de linfocitos T CD4+ de sangre periférica; de ahí, la importancia de realizar estudios en el tejido linfoide de los infectados con el VIH-1. Teniendo en cuenta que en la fase aguda la infección de las células T de memoria central y de los linfocitos T vírgenes no es muy eficiente, estas dos subpoblaciones empiezan a regenerar el tejido linfoide asociado a las mucosas.

Sin embargo, por el estado de hiperactivación inmunológica crónica que se establece desde temprano en esta infección, rápidamente estas células dan origen a nuevas células de memoria efectora, aumentando el número de células blanco para el VIH-1 y promoviendo de esta manera la replicación viral.

La hiperactivación del sistema inmune en la fisiopatología de la infección por VIH-1. Cada día surgen más evidencias que sustentan una asociación entre niveles elevados de activación inmune en los pacientes positivos para VIH-1 y una pobre evolución clínica, con más rápido progreso al sida (59-61). Pese a que los mecanismos responsables de esa hiperactivación inmune no son claros, se sugiere que en las etapas iniciales de la infección la activación inmune se da a expensas de antígenos virales, pero luego se puede perpetuar por diversos factores como la presencia de antígenos de otros patógenos comensales que han invadido la circulación sistémica al verse afectada la integridad de la mucosa intestinal. Esa hiperactivación inmune es inespecífica y se observa en prácticamente todas las subpoblaciones de leucocitos (62).

Hoy se acepta que la hiperactivación inmune tiene un papel central en la patogénesis de la infección por el VIH-1; incluso, el grado de activación inmune es un factor de predicción más fiel del curso de la

infección por el VIH-1 que el recuento de células T CD4+ o la carga viral (61). Esto se fundamenta en lo observado en los modelos animales de *Sooty mangabeys* y los monos verdes africanos, hospederos naturales del virus de la inmunodeficiencia de los simios, los cuales sobreviven a esa infección pero, característicamente, presentan muy bajos niveles de activación inmune, aunque tienen cargas virales muy elevadas; en contraste, los macacos presentan una infección letal acompañada de muy altos niveles de activación inmune. La hiperactivación inmune desencadenada por la infección con el VIH-1 se ha asociado a eventos fisiopatológicos tan importantes como anergia de las células T CD4+ y CD8+, inadecuada presentación antigénica, inducción de apoptosis y agravamiento de la pérdida de los linfocitos T CD4+ (63).

Otros efectos del VIH-1 sobre la respuesta inmune. Muchos de los efectos de la infección por el VIH-1 sobre las células del sistema inmune no dependen directamente de la infección, sino que son el producto de la acción de las proteínas del virus tanto en las células infectadas como en otras células vecinas no infectadas (64).

La proteína Tat es un potente inhibidor de la señalización celular, al inhibir la acción de cinasas como las de la familia MAPK. Esta proteína es proapoptótica porque se une y altera la integridad de la membrana mitocondrial y aumenta la expresión de moléculas que favorecen la apoptosis, como Bax, TRIAL, FAS ligando y caspasa 8. De otro lado, Tat aumenta la producción de citocinas inmunosupresoras como el TGF- β y la IL-10 (64).

La proteína Nef regula negativamente la expresión de las moléculas CD4 y CD28, esenciales durante la presentación antigénica y la activación de los linfocitos T CD4+. Esta proteína también bloquea muchas vías de señalización intracelular, como las derivadas del TCR y las dependientes de GTPasas, Lck, Fyn, MAPK, PKC (64).

La proteína Vpr detiene el ciclo celular en la fase G2 para permitir la producción de proteínas virales y el ensamblaje de los viriones; este fenómeno sobrepasa la capacidad de síntesis proteica de la célula infectada impidiendo la producción de las proteínas necesarias para su normal funcionamiento. Además, Vpr inhibe la secreción de varias citocinas, entre ellas la IL-2 y la IL-12 (64).

Finalmente, la proteína Vpu también regula negativamente la expresión de CD4 y de las moléculas del CMH clase I, y favorece la apoptosis al aumentar la expresión de moléculas proapoptóticas (64).

RESISTENCIA NATURAL A LA INFECCIÓN POR EL VIH-1

La patogénesis de la infección por el VIH-1 es un proceso muy complejo que depende de múltiples factores, incluyendo los de origen viral y los factores genéticos y la respuesta inmune del hospedero. Debido a esto, se puede observar entre los infectados por el VIH-1 la presencia de diferentes patrones de progresión de la enfermedad, mientras que también se encuentran individuos que, aunque se exponen repetidamente al virus, permanecen sanos y sin marcadores serológicos de infección (expuestos con serología negativa). Esta variabilidad en el resultado observado luego de la exposición al VIH-1 sugiere la existencia de mecanismos de resistencia natural contra esta infección.

Con respecto a los mecanismos genéticos de resistencia, el más alto grado de resistencia a la infección por el VIH-1 se observa en los individuos con la mutación delta-32 (D32) en el gen que codifica para el correceptor viral CCR5. Sin embargo, el genotipo D32/D32 está presente únicamente en un 2% a 4% de los expuestos con serología negativa y en un bajo porcentaje de personas de raza caucásica (23). Otras mutaciones en genes del sistema de las quimiocinas se relacionan con una progresión lenta de la infección más que con resistencia a la misma (65). El grado de concordancia del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase I entre la madre y el feto es un factor determinante de la incidencia de la transmisión vertical (66), mientras que la presencia de ciertos alelos del CMH I y II se ha asociado con progresión lenta de la infección (Bw4, B27, B57) o evolución acelerada al sida (B35-Px) (65).

En algunos de los individuos expuestos con serología negativa se han observado factores inmunológicos aparentemente relacionados con la resistencia a la infección, como una alta actividad funcional de los linfocitos T citotóxicos e IgA secretoria anti-VIH-1 (67-70). También en expuestos con serología negativa, nuestro grupo observó una alta producción de IFN- γ por las células NK y los linfocitos CD3+CD56+, citocina con demostrada actividad anti-

VIH-1 (71). La apoptosis de los monocitos inducida por el VIH-1 también se ha reportado como un mecanismo que puede explicar la resistencia a la infección en individuos expuestos con serología negativa (72).

En los últimos años han ganado importancia en el proceso de resistencia natural a la infección por el VIH-1 algunos factores solubles que son secretados por diferentes células durante la respuesta inmune y que tienen actividad antiviral (73), lo que ha servido para proponer un nuevo modelo de inmunidad anti-VIH-1 que involucra la supresión de la replicación viral sin eliminar la célula infectada, potenciando otros mecanismos celulares específicos anti-VIH-1. Entre estos factores solubles se destacan: las quimiocinas beta CCL5 (RANTES), CCL3 (MIP1- α) y CCL4 (MIP1- β), el factor 1 derivado de células del estroma (SDF-1 o CXCL12), el factor antiviral derivado de los linfocitos T CD8+, los interferones tipo I y II, el factor inhibidor de leucemia, las lisozimas y RNAsas asociadas a la gonadotropina coriónica humana, el factor soluble inducido por aloantígenos (ASF) (26), las defensinas beta, el inhibidor de proteasas secretado por los leucocitos y otros más recientemente definidos como las proteínas con motivos TRIM (73).

Posiblemente, los sujetos expuestos con serología negativa, los individuos infectados por el VIH-1 no progresores y aquéllos infectados con progresión lenta, representan un grupo de individuos que, aunque tienen en común algún grado de resistencia natural a la infección por el VIH-1, son muy heterogéneos en los mecanismos que explican esa resistencia, sin descartar que en muchos de ellos pueden combinarse simultáneamente varios de esos factores y que también en una mayoría importante existen mecanismos de resistencia que no han sido identificados.

RESUMEN DE LAS PRINCIPALES CAUSAS DE LA RESPUESTA INMUNE INADECUADA AL VIH-1

- 1 Persistencia: la latencia del virus en los reservorios asegura que el VIH-1 evada los mecanismos efectores del sistema inmune.
- 1 La regulación negativa mediada por Nef de las moléculas del HLA-A y B en las células infectadas previene el reconocimiento por los linfocitos T citotóxicos específicos para el VIH-1.

- 1 Inhibición de la actividad de las células NK por varias vías: expresión normal de las moléculas del HLA-C y E (ligandos de los KIR), aumento en la expresión de los KIR y disminución en la expresión de los NCR.
- 1 Alta tasa de mutaciones en las secuencias que codifican para los epítomos antigénicos reconocidos por los anticuerpos y las células T citotóxicas.
- 1 Generación de un estado persistente de hiperactivación inmunológica que altera funcionalmente diferentes subgrupos de leucocitos y favorece el desarrollo de la apoptosis.
- 1 La regulación positiva de moléculas proapoptóticas como el Fas ligando, que conduce a la destrucción de varias subpoblaciones de leucocitos como los linfocitos T CD8+ y CD4+.
- 1 Cambio del tropismo del virus, de cepas R5 a X4, lo que hace que se torne resistente al bloqueo mediado por las quimiocinas beta.
- 1 La disminución en el número de linfocitos T CD4+ altera la respuesta específica mediada por estas células y resulta en ayuda insuficiente para el mantenimiento de una respuesta efectiva mediada por las células T CD8+ y los linfocitos B.
- 1 Atrofia y disfunción tímica y de los órganos linfoides, con defectos en la producción y maduración de los linfocitos T CD4+ y CD8+.
- 1 Abundancia de carbohidratos en las proteínas de envoltura del VIH-1, que impide el reconocimiento por los anticuerpos neutralizantes.

REFERENCIAS

- Cohen O, Weissman D, Fauci AS. The immunopathogenesis of HIV infection. En: Paul WE, editor. *Fundamental Immunology*. 4th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999. p.1455-98.
- UNAIDS, WHO. AIDS epidemic update 2005. Geneva, Switzerland: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization (WHO); December 2005.
- Tack PC, Bremer JW, Harris AA, Landay AL, Kessler HA, Kuritzkes DR. Genotypic analysis of HIV-1 isolates to identify antiretroviral resistance mutations from source patients involved in health care worker occupational exposures. *JAMA*. 1999;281(12):1085-96.
- Valdez H, Al-Harathi L, Landay A, Lederman MM. Rationale for immune-based therapies for HIV-1 infection. *J Lab Clin Med*. 1998;131(3):197-206.
- Krogstad P. Molecular biology of the human immunodeficiency virus: current and future targets for intervention. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2003;14(4):258-68.
- Medzhitov R. The innate immune system. En: Paul WE, editor. *Fundamental Immunology*. 5th edition. New York: Raven Press; 2003. p.497-517.
- Levy JA, Scott I, Mackewicz CE. Protection from HIV/AIDS: the importance of innate immunity. *Clin Immunol*. 2003;108:167-74.
- Pastinen T, Liitsola K, Niini P, Salminen M, Syvanen AC. Contribution of the CCR5 and MBL genes to susceptibility to HIV type 1 infection in the Finnish population. *AIDS Res Hum Retrovir*. 1998;14:695-8.
- Sullivan BL, Knopoff EJ, Saifuddin M, Takefman DM, Saarloos MN, Sha BE. Susceptibility of HIV-1 plasma virus to complement-mediated lysis. *J Immunol*. 1996;157:1791-8.
- Cocchi F, DeVico AL, Garzino-Demo A, Arya SK, Gallo RC, Lusso P. Identification of RANTES, MIP-1alpha, and MIP-1beta as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+ T cells. *Science*. 1995;270:1811-5.
- Altfeld M, Addo MM, Kreuzer KA, Rockstroh JK, Dumoulin FL, Schliefer K et al. T(H)1 to T(H)2 shift of cytokines in peripheral blood of HIV-infected patients is detectable by reverse transcriptase polymerase chain reaction but not by enzyme-linked immunosorbent assay under nonstimulated conditions. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;23(4):287-94.
- Ostrowski SR, Gerstoft J, Pedersen BK, Ullum H. Impaired production of cytokines is an independent predictor of mortality in HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2003;17(4):521-30.
- Valdez H, Lederman MM. Cytokines and cytokine therapies in HIV infection. *AIDS Clin Rev*. 1997;98:187-228.
- Liu R, Paxton WA, Choe S, Ceradini D, Martin SR, Horuk R. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance for some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell*. 1996;86:367-77.
- Moretta A, Bottino C, Mingari MC, Biassoni R, Moretta L. What is a natural killer cell? *Nature Immunol*. 2002;3(1):6-8.
- Moretta A, Bottino C, Vitale M, Pende D, Cantoni C, Mingari MC et al. Activating receptors and coreceptors involved in human natural killer cell-mediated cytotoxicity. *Annu Rev Immunol*. 2001;19:197-223.
- Cooper MA, Fehniger TA, Turner SC, Chen KS, Ghaheri BA, Ghayur T et al. Human natural killer cells: a unique innate immunoregulatory role for the CD56(bright) subset. *Blood*. 2001;97(10):3146-51.
- Ahmad A, Morisset R, Thomas R, Menezes J. Evidence for a defect of antibody-dependent cellular cytotoxic (ADCC) effector function and anti-HIV gp120/41-specific ADCC-mediating antibody titres in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1994;7(5):428-37.
- Biron CA, Nguyen KB, Pien GC, Cousens LP, Salazar-Mather TP. Natural killer cells in antiviral defence: function and regulation by innate cytokines. *Annu Rev Immunol*. 1999;17:189-220.
- Oliva A, Kinter AL, Vaccarezza M, Rubbert A, Catanzaro A, Moir S et al. Natural killer cells from human immunodeficiency virus (HIV)-infected individuals are an important source of CC-chemokines and suppress HIV-1 entry and replication in vitro. *J Clin Invest*. 1998;102(1):223-31.
- Scott-Algara D, Truong LX, Versmisse P, David A, Luong TT, Nguyen NV et al. Cutting edge: increased NK cell activity in HIV-1-exposed but uninfected Vietnamese intravenous drug users. *J Immunol*. 2003;171(11):5663-7.
- Emilie D, Maillot MC, Nicolas JF, Fior R, Galanaud P. Antagonistic effect of interferon-gamma on tat-induced transactivation of HIV long terminal repeat. *J Biol Chem*. 1992;267(29):20565-70.
- Clerici M, Clivio A, Shearer GM. Resistance to HIV infection: the genes are only part of the solution. *Trends Microbiol*. 1997;5:2-4.
- Donaghy H, Pozniak A, Gazzard B, Qazi N, Gilmour J, Gotch F et al. Loss of blood CD11c(+) myeloid and CD11c(-) plasmacytoid dendritic cells in patients with HIV-1 infection correlates with HIV-1 RNA virus load. *Blood*. 2001;98(8):2574-6.
- Soumelis V, Scott I, Liu YJ, Levy JA. Natural type I interferon producing cells in HIV infection. *Hum Immunol*. 2002;63:1206-12.
- Siegal FP, Kadowaki N, Schodell M, Fitzgerald-Bocarsly P, Shah K, Ho S et al. The nature of the principal type I interferon-producing cells in human blood. *Science*. 1999;284:1835-7.
- Lapenta C, Santini SM, Proietti E, Rizza P, Logozzi M, Spada M et al. Type I interferon is a powerful inhibitor of *in vivo* HIV-1 infection and preserves human CD4(+) T cells from virus-induced depletion in SCID mice transplanted with human cells. *Virology*. 1999;263(1):78-88.
- Brassard DL, Grace MJ, Borden RW. Interferon alpha as an immunotherapeutic protein. *J Leukoc Biol*. 2002;71:565-81.
- Bogdan C. The function of type I interferons in antimicrobial immunity. *Curr Opin Immunol*. 2000;12:419-24.
- Herbeval JP, Grivel JC, Boasso A, Hardy AW, Chougnat C, Dolan MJ et al. CD4+ T cell death induced by infectious and noninfectious HIV-1: role of type I interferon-dependent, TRAIL/DR5-mediated apoptosis. *Blood*. 2005;106(10):3524-31.
- Mackewicz CE, Yang LC, Lifson JD, Levy JA. Non-cytolytic CD8 T-cell anti-HIV responses in primary infection. *Lancet*. 1994;344:1671-3.
- Levy JA, Mackewicz CE, Barker E. Controlling HIV pathogenesis: the role of noncytotoxic anti-HIV activity of CD8+ cells. *Immunol Today*. 1996;17:217-24.
- Stranford S, Skurnick J, Louria D, Osmond D, Chang S, Sninsky J. Lack of infection in HIV-exposed individuals is associated with a strong CD8+ cell noncytotoxic anti-HIV response. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:1030-5.
- Levy JA. The importance of the innate immune system in controlling HIV infection and disease. *Trends Immunol*. 2001;22:312-6.
- Siegal FP, Spear GT. Innate immunity and HIV. *AIDS*. 2001;15:S127-37.
- Jin X, Bauer DE, Tuttleton SE, Lewin S, Gettie A, Blanchard J et al. Dramatic rise in plasma viremia after CD8(+) T cell depletion in simian immunodeficiency virus-infected macaques. *J Exp Med*. 1999;189(6):991-8.
- Kaul R, Dong T, Plummer FA, Kimani J, Rostron T, Kiama P et al. CD8(+) lymphocytes respond to different HIV epitopes in seronegative and infected subjects. *J Clin Invest*. 2001;107(10):1303-10.
- O'Connor DH, Allen TM, Vogel TU, Jing P, Desouza IP, Dodds E et al. Acute phase cytotoxic T lymphocyte escape is a hallmark of simian immunodeficiency virus infection. *Nat Med*. 2002;8(5):493-9.
- Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo AM, Boswell SL, Sax PE, Kalams SA et al. Vigorous HIV-1-specific CD4+ T cell responses associated with control of viremia. *Science*. 1997;278(5342):1447-50.
- Rosenberg ES, Walker BD. HIV type 1-specific helper T cells: a critical host defence. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1998;14(Suppl. 2):S143-7.
- Ferrantelli F, Ruprecht RM. Neutralizing antibodies against HIV – back in the major leagues? *Curr Opin Immunol*. 2002;14:495-502.
- Mascola JR, Lewis MG, Stiegler G, Harris D, Vancott TC, Hayes D et al. Protection of Macaques against pathogenic simian/human immunodeficiency virus 89.6PD by passive transfer of neutralizing antibodies. *J Virol*. 1999;73(5):4009-18.
- Parren PWI, Moore JP, Burton DR. The neutralizing antibody response to HIV-1: viral evasion and escape from humoral immunity. *AIDS*. 1999;13:S137-62.

44. Moore JP, Parren PW, Burton DR. Genetic subtypes, humoral immunity, and human immunodeficiency virus type 1 vaccine development. *J Virol.* 2001;75(13):5721-9.
45. Cohen GB, Gandhi RT, Davis DM, Mandelboim O, Chen BK, Strominger JL *et al.* The selective downregulation of class I Major Histocompatibility Complex proteins by HIV-1 protects HIV-infected cells from NK cells. *Immunity.* 1999;10:661-71.
46. Ahmad R, Sindhu S, Tran P, Toma E, Morisset R, Menezes J *et al.* Modulation of expression of the MHC class I-binding natural killer cell receptors, and NK activity in relation to viral load in HIV-infected/AIDS patients. *J Med Virol.* 2001;65:431-40.
47. Ahmad A, Ahmad R. HIV's evasion of host's NK cell response and novel ways of its countering and boosting anti-HIV immunity. *Curr HIV Res.* 2003;1(3):295-307.
48. Wilson SB, Delovitch TL. Janus-like role of regulatory iNKT cells in autoimmune disease and tumor immunity. *Nat Rev Immunol.* 2003;3:211-22.
49. Motsinger A, Haas DW, Stanic AK, van Kaer L, Joyce S, Unutmaz D. CD1d-restricted human natural killer T cells are highly susceptible to human immunodeficiency virus 1 infection. *J Exp Med.* 2002;195(7):869-79.
50. Unutmaz D. NKT cells and HIV infection. *Microbes and infection.* 2003;5:1041-7.
51. Donaghy H, Gazzard B, Gotch F, Patterson S. Dysfunction and infection of freshly isolated blood myeloid and plasmacytoid dendritic cells in patients infected with HIV-1. *Blood.* 2003;101:4505-11.
52. Kawamura T, Gatanaga H, Borris DL, Connors M, Mitsuya H, Blauvelt A. Decreased stimulation of CD4+ T cell proliferation and IL-2 production by highly enriched populations of HIV-infected dendritic cells. *J Immunol.* 2003;170(8):4260-6.
53. Douek DC, Brenchley JM, Betts MR, Ambrozak DR, Hill BJ, Okamoto Y *et al.* HIV preferentially infects HIV-specific CD4+ T cells. *Nature.* 2002;417(6884):95-8.
54. Cohen DE, Walker BD. Human immunodeficiency virus pathogenesis and prospects for immune control in patients with established infection. *Clin Infect Dis.* 2001;32:1756-68.
55. Rodriguez B, Sethi AK, Cheruvu VK, Mackay W, Bosch RJ, Kitahata M *et al.* Predictive value of plasma HIV RNA level on rate of CD4 T-cell decline in untreated HIV infection. *JAMA.* 2006;296(12):1498-506.
56. Chen YH, Bock G, Vornhagen R, Steindl F, Katinger H, Dierich MP. HIV-1 gp41 binding to human peripheral blood mononuclear cells occurs preferentially to B Lymphocytes and monocytes. *Immunobiology.* 1993;188(4-5):323-9.
57. Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, Horowitz A, Hurley A, Hogan C *et al.* Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4+ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract. *J Exp Med.* 2004;200(6):761-770.
58. Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, Price DA, Taylor JH, Beilman GJ *et al.* CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med.* 2004;200(6):749-59.
59. Giorgi JV, Liu Z, Hultin LE, Cumberland WG, Hennessey K, Detels R. Elevated levels of CD38+ CD8+ T cells in HIV infection add to the prognostic value of low CD4+ T cell levels: results of 6 years of follow-up. The Los Angeles Center, Multicenter AIDS Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1993;6(8):904-12.
60. Hazenberg MD, Otto SA, van Benthem BH, Roos MT, Coutinho RA, Lange JM *et al.* Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS. *AIDS.* 2003;17(13):1881-8.
61. Sousa AE, Carneiro J, Meier-Schellersheim M, Grossman Z, Victorino RM. CD4 T cell depletion is linked directly to immune activation in the pathogenesis of HIV-1 and HIV-2 but only indirectly to the viral load. *J Immunol.* 2002;169(6):3400-6.
62. Papagno L, Spina CA, Marchant A, Salio M, Rufer N, Little S *et al.* Immune activation and CD8+ T-cell differentiation towards senescence in HIV-1 infection. *PLoS Biol.* 2004;2(2):E20.
63. Alimonti JB, Ball TB, Fowke KR. Mechanisms of CD4+ T lymphocyte cell death in human immunodeficiency virus infection and AIDS. *J Gen Virol.* 2003;84(7):1649-61.
64. Seelamgari A, Maddukuri A, Berro R, de la Fuente C, Kehn K, Deng L *et al.* Role of viral regulatory and accessory proteins in HIV-1 replication. *Front Biosci.* 2004;9:2388-413.
65. O'Brien SJ, Nelson GW. Human genes that limit AIDS. *Nat Genet.* 2004;36(6):565-74.
66. Rugeles MT, Shearer GM. Alloantigen recognition in utero: dual advantage for the fetus? *Trends Immunol.* 2004;25(7):348-52.
67. Clerici M, Shearer GM. Cellular immunity and a type 1 cytokine profile in protection against HIV infection and progression to AIDS. *Res Immunol.* 1994;145(8-9):635-41.
68. Mazzoli S, Trabattoni D, Lo Caputo S, Piconi S, Ble C, Meacci F *et al.* HIV-specific mucosal and cellular immunity in HIV-seronegative partners of HIV-seropositive individuals. *Nat Med.* 1997;3(11):1250-7.
69. Goh WC, Markee J, Akridge RE, Meldorf M, Musey L, Karchmer T *et al.* Protection against human immunodeficiency virus type 1 infection in persons with repeated exposure: evidence for T cell immunity in the absence of inherited CCR5 coreceptor defects. *J Infect Dis.* 1999;179(3):548-57.
70. Betts MR, Krowka JF, Kepler TB, Davidian M, Christopherson C, Kwok S *et al.* Human immunodeficiency virus type 1-specific cytotoxic T lymphocyte activity is inversely correlated with HIV type 1 viral load in HIV type 1-infected long-term survivors. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1999;15(13):1219-28.
71. Montoya CJ, Velilla PA, Chougnet C, Landay AL, Rugeles MT. Increased IFN-gamma production by NK and CD3+/CD56+ cells in sexually HIV-1-exposed but uninfected individuals. *Clin Immunol.* 2006;120(2):138-46.
72. Velilla PA, Hoyos A, Rojas M, Patino PJ, Vélez LA, Rugeles MT. Apoptosis as a mechanism of natural resistance to HIV-1 infection in an exposed but uninfected population. *J Clin Virol.* 2005;32(4):329-35.
73. Zapata W, Montoya CJ, Rugeles MT. Factores solubles con actividad inhibitoria contra el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. *Biomédica.* 2006;26:451-66.