

An. R. Acad. Nac. Farm., 2008, 74 (4):

Revisión

Inflamación y neuropatogenia asociada al VIH

Recibido el 28 de mayo de 2008

SUSANA ÁLVAREZ^{1,2}, ALMUDENA BLANCO¹ Y MARÍA
ÁNGELES MUÑOZ-FERNÁNDEZ^{1*}

¹*Laboratorio Inmuno-Biología Molecular, Hospital General
Universitario Gregorio Marañón, Madrid.*

²*Centro de Biología Molecular Severo Ochoa-CSIC-Univ. Autónoma de
Madrid. Madrid.*

RESUMEN

La infección cerebral por el VIH puede resultar en una profunda afectación del conocimiento, comportamiento y capacidades motoras, todo ello conocido como

*** Correspondencia:**

Dra. M^a Ángeles Muñoz Fernández.

Lab. Inmuno-Biología Molecular, Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
28007, Madrid. Spain.

Phone: 00 34 91 5868565. Fax: 00 34 91 5868018.

E-mail: mmunoz.hgugm@madrid.salud.org

Abreviaturas: **VIH**, Virus de la Inmunodeficiencia Humana; **SNC**, Sistema Nervioso Central; **TARGA**, Terapia antirretroviral de alta eficacia; **CDS**, Complejo demencia SIDA; **PG**, Prostaglandina; **NO**, Óxido nítrico; **BHE**, Barrera hematoencefálica; **RMh**, receptor humano de manosa; **NMDA**, N-Metil-D-Aspartato; **TNF**, Factor de necrosis tumoral; **NOS**, Óxido nítrico sintasa inducible; **MCP**, Proteína quimioatrayente de macrófagos; **ICAM**, Molécula de adhesión intercelular 1; **VCAM**, Molécula de adhesión de células vasculares; **LCR**, Líquido cefalorraquídeo; **MAPK**, Proteína quinasa activada por mitógenos; **NF-κB**, Factor nuclear kappa B; **AP-1**, Proteína activadora 1; **SDF**, Factor derivado de células del estroma; **COX**, Prostaglandina endoperoxidasa sintasa H o ciclooxigenasa; **TX**, tromboxano; **AINEs**, Fármacos antiinflamatorios no esteroideos; **CREB**, Proteína de unión al elemento de respuesta a AMPc; **NFAT**, Factor nuclear de células activadas.

complejo demencia sida (CDS) en adultos y encefalopatía en niños (EP). Aunque la introducción de la TARGA ha prolongado y mejorado la vida de los individuos infectados, parece claro que la terapia antirretroviral no proporciona una protección completa frente al daño neurológico observado en esta enfermedad. La demencia-VIH es un complejo fenómeno que aparece como resultado de varios mecanismos causados por múltiples mediadores utilizando diferentes vías de señalización intracelular. Ya que el VIH no parece infectar masivamente a las neuronas, el daño neuronal es probablemente inducido por factores solubles entre los que se incluyen proteínas virales (gp120 y Tat principalmente), citocinas proinflamatorias, quimiocinas y prostaglandinas liberadas por macrófagos cerebrales infectados y células de la microglía activadas y/o infectadas. Estos factores solubles son además los responsables de la activación de células no infectadas aumentando y perpetuando de este modo el daño cerebral. Es pues necesario que la terapia esté dirigida no solo a limitar la infección de la microglía sino también la producción de estos mediadores inflamatorios y la activación de los astrocitos, para poder disminuir el daño neuronal observado en esta enfermedad.

Palabras clave: Sistema Nervioso.- Inflamación.- VIH.- Citocinas.- Neurodegeneración.

ABSTRACT

Inflammation and HIV-neuropatogenicity

Brain HIV-1-infection may result in a syndrome of profound cognitive, behavioural and motor impairment known as AIDS dementia complex (ADC) in adults and HIV-related encephalopathy in children. Although the introduction of HAART has prolonged and improved the lives of infected individuals, it is clear that HAART does not provide complete protection against neurological damage in HIV/AIDS. HIV-associated dementia is a complex phenomenon, which could be the result of several mechanisms caused by those players using different intracellular signalling pathways. Since HIV-1 does not easily infect neuronal cells, neuronal damage is likely to be induced by soluble factors including viral proteins, proinflammatory cytokines, chemokines or prostaglandins released by HIV-1-infected macrophages or microglial cells. These soluble factors are also responsible for activation of uninfected cells and, thus, for spreading and perpetuation of brain damage. Thus, it is necessary an antiretroviral therapy that not only inhibit microglia infection, but also diminish pro-inflammatory factors and astrocytic activation to reduce neuronal damage.

Key words: Central Nervous System.- Inflammation.- HIV.- Cytokines.- Neurodegeneration.

ENCEFALOPATÍA-VIH O COMPLEJO DEMENCIA SIDA

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), al igual que otros lentivirus, se caracteriza por su tendencia a causar enfermedad neurológica crónica en el huésped. Por tanto, las complicaciones neurológicas en la infección por el VIH son frecuentes y no se limitan a infecciones oportunistas, pudiendo afectar a cualquier nivel del sistema nervioso, incluyendo cerebro, meninges, médula espinal, nervios y músculos. Tres factores esenciales intervienen en la infección del sistema nervioso central (SNC) por el VIH: el propio virus, el SNC y el sistema inmune. La acción del VIH en las alteraciones del SNC se debe a su neuropenetrancia o propiedad de penetración del virus en el SNC, su neurotropismo o capacidad de infectar diversas células del sistema nervioso y a su neurovirulencia o capacidad de ocasionar patología (1).

PATOGENIA DE LA ENCEFALOPATÍA ASOCIADA AL VIH

Aunque la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad o TARGA ha reducido la incidencia del complejo-demencia SIDA (CDS) (2), el daño neurológico asociado a la infección por el VIH continúa siendo un grave problema clínico entre individuos con una infección prolongada (3). Las pautas de tratamiento actuales recomiendan el inicio de la TARGA cuando se observa un descenso importante en el número de células TCD4+, lo que puede ocurrir varios años después de la infección primaria. En este caso, la TARGA no inhibiría en ningún caso la llegada del virus al SNC que según se ha descrito se produce durante la primoinfección, permitiendo que el virus permanezca en esta localización durante años (4).

La causa principal de la patogenia del CDS es desconocida, pero como la infección productiva del VIH en el SNC ocurre mayoritariamente en microglía y macrófagos cerebrales, se cree que estos tipos celulares son los que desempeñan el principal papel en el desarrollo de anormalidades neurológicas. Tradicionalmente, el CDS se ha relatado como consecuencia de daño o disfunción neuronal resultante de la

liberación de sustancias neurotóxicas por parte de la microglía infectada (5) o de modo alternativo por la interacción neuronal con proteínas virales secretadas o expresadas por células infectadas.

La combinación de factores como la infección de microglía y la activación de células inmunocompetentes explicaría el hecho de que en muchas ocasiones el grado de demencia no correlacione con la carga viral y sí, por ejemplo, con el nivel de monocitos circulantes. De este modo, la replicación viral parece ser necesaria pero no suficiente para que se produzca la enfermedad.

Resulta paradójico el hecho de que las variantes virales mayoritarias aisladas de cerebro de pacientes VIH con alteraciones neurológicas sean variantes monocitotrópicas (R5/NSI) (6), y sin embargo, en adultos la definición de enfermedad a nivel clínico tiene lugar cuando el fenotipo viral mayoritario es IS/X4. A pesar de la presencia mayoritaria de cepas R5 en el cerebro, el papel que desempeñan los virus X4 en el desarrollo y la evolución de la demencia-VIH se desconoce.

Por otro lado, parece cada vez más evidente que el CDS tiene una etiología inflamatoria. En condiciones fisiológicas normales, existe una comunicación bidireccional entre el sistema nervioso e inmunológico, que se refleja por la liberación de moléculas solubles o citocinas por células inmunocompetentes, o bien hormonas y neurotransmisores del sistema neuroendocrino. En la demencia-VIH se ha detectado una activación de células fagocíticas que conduce a niveles elevados de citocinas proinflamatorias y quimiocinas, así como la presencia de prostaglandinas (PGs) y óxido nítrico (NO) que modulan la supervivencia y función neuronal (7).

Aunque no existe un claro consenso sobre los mecanismos directamente responsables de neuropatogénesis inducida por el VIH, actualmente predominan 2 hipótesis. En primer lugar, las proteínas virales podrían ser las principales responsables del daño neuronal observado en la enfermedad aunque se necesitaría la cooperación de células no-neuronales. De manera alternativa, la apoptosis neuronal podría resultar de la secreción de sustancias neurotóxicas bien por la microglía o por macrófagos cerebrales en respuesta a la infección, o por activación

inmune. En principio estas dos teorías no son excluyentes y existen datos que apoyan a ambas (8).

ENTRADA DEL VIRUS EN EL SISTEMA NERVIOSO

El VIH atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE) y penetra en el sistema nervioso precozmente en un periodo de tiempo que va entre pocos días a semanas postinfección en la periferia (9), probablemente de forma concomitante a la infección sistémica inicial, mediante la hipótesis denominada *Caballo de Troya*, es decir, transportado al SNC en macrófagos infectados. Aunque esta hipótesis es la más comúnmente admitida, en realidad no explica el por qué se produce una migración de células infectadas a través de la BHE. Parece ser que proteínas virales podrían inducir la expresión de quimiocinas y moléculas de adhesión que favoreciesen esta migración selectiva.

CÉLULAS DIANA EN EL SISTEMA NERVIOSO

Macrófagos/microglía.

Existen numerosas evidencias de que en el tejido nervioso la principal diana del VIH son los macrófagos perivasculares y la microglía (10). Así, la replicación del VIH-1 se ha demostrado en numerosas ocasiones tanto en cultivos primarios de microglía aislados de adultos (11) como del SNC fetal humano (12). La infección de la microglía conduce a la formación de sincitios, indicando que la infección por VIH puede asociarse con efectos citopáticos sobre este tipo celular (13). El receptor CD4 y el correceptor CCR5 son utilizados por el virus en la infección de este tipo celular (14, 15).

Astrocitos.

Se han usado varios sistemas de cultivos celulares, incluyendo astrocitos fetales primarios así como líneas tumorales para estudiar la infección e interacciones de VIH-1 con estas células. Al contrario de lo que ocurre en la infección de células CD4+, la infección de los astrocitos

por el VIH no ocasiona un efecto citopático claro. Varios estudios han demostrado que la entrada del VIH-1 en este tipo celular es independiente de CD4 (16) y receptores de quimiocinas (17), habiéndose propuesto varios receptores potenciales. Entre ellos los más importantes son la galactosil-ceramida (18) y más recientemente, el receptor de manosa humano (RMh) (19). El RMh se ha propuesto como mediador de procesos de endocitosis, aunque no está claro si esto representa un mecanismo general de entrada del VIH-1 en el astrocito.

Después de una infección aguda inicial de este tipo celular (2-7 días), la producción viral disminuye a niveles muy bajos o indetectables. Esta infección latente puede activarse temporalmente por tratamiento con citocinas inflamatorias (20). Este hecho sugiere que los astrocitos infectados pueden transmitir el virus a otras células desempeñando un papel importantísimo como reservorios.

Neuronas.

Se desconoce con exactitud si las células neuronales pueden infectarse por el VIH, aunque nuestro grupo ha demostrado que existen transcritos de VIH en neuronas inmaduras (21) y que líneas de neuroblastoma son infectadas por VIH-1 (22). Sin embargo, ni las neuronas primarias ni la mayoría de líneas celulares neuronales expresan CD4 (23), ni anticuerpos contra CD4 son capaces de bloquear la infección neuronal (22). Asimismo, se ha descartado que los receptores de quimiocinas estén implicados en la infección neuronal por el VIH-1 en este tipo celular (22).

De este modo, aunque el daño neuronal observado en esta enfermedad no parece debido a la infección directa por el VIH, lo cierto es que la pérdida neuronal en estos pacientes es muy común probablemente debido a neurotoxinas y mediadores solubles producidos por otros tipos celulares. Así, se ha descrito que la apoptosis neuronal correlaciona con la activación microglial y el daño axonal (24), sugiriendo que los mediadores secretados especialmente por la microglía juegan un papel fundamental en el inicio de las cascadas apoptóticas.

MEDIADORES INFLAMATORIOS ASOCIADOS A LA NEUROLOGÍA DE VIH

Efectos patogénicos de proteínas virales.

Tanto factores virales como celulares pueden contribuir a la neurología del VIH-1. Así por ejemplo, ciertas proteínas virales son neurotóxicas como resultado de las interacciones directas con las neuronas o estimulando la producción de factores neurotóxicos por las células gliales (25). Las fuentes potenciales de proteínas virales en el cerebro son las partículas de virus libre y las células infectadas. Las células productivamente infectadas, como la microglía, son la principal fuente de proteínas estructurales, como las proteínas de la envuelta viral, mientras que las células con una replicación en cierta medida restringida, como los astrocitos, son la principal fuente de factores reguladores.

Proteína gp120.

La glicoproteína gp120 del VIH-1 afecta tanto directa como indirectamente a la viabilidad y/o funcionalidad neuronal (26). Así, se ha descrito que la exposición de los astrocitos a la gp120 compromete su capacidad de captar glutamato del medio, lo que conduciría a un aumento del mismo en la vecindad de la célula neuronal alterando la transmisión sináptica. Además, esta proteína altera la expresión génica en astrocitos (27) y neuronas (26), sugiriendo cambios en las funciones celulares que contribuye al daño neuronal. Sin embargo, el mecanismo exacto por el que la gp120 causa muerte neuronal no se conoce totalmente, habiéndose descrito multitud de vías por las que se induce daño como peroxidación lipídica (28), activación de p53 (29), activación de la cascada del ácido araquidónico (30), activación de receptores tipo NMDA (N-Metil-D-Aspartato) y producción de NO (31). Además, parece que la interacción con receptores de quimiocinas puede inducir FasL y TNF que de modo autocrino induciría apoptosis neuronal contribuyendo a la aparición de alteraciones neurológicas (32).

Proteína Tat.

A pesar de que la proteína Tat es capaz de modular la expresión de numerosos genes celulares (33), su principal función consiste en

transactivar la transcripción de los ARNs virales, lo que permite una correcta replicación viral (34). Tat es además activamente secretada por células infectadas en pacientes con CDS (35, 36), habiéndose detectado Tat extracelular en cerebros de pacientes con demencia-VIH y encefalitis (37). Se ha comprobado que ratones que expresan Tat en astrocitos también muestran síntomas neurológicos similares a aquellos asociados con la infección a nivel cerebral en humanos (38). En astrocitos, Tat induce la producción de varios mediadores inflamatorios, principalmente TNF que promueve inflamación a nivel cerebral (39). Además, se ha encontrado que la expresión intracelular de Tat en astrocitos es capaz de activar la expresión de la óxido nítrico sintasa (iNOS) e incrementar la producción de NO (40).

Tanto Tat intracelular como extracelular puede causar neurotoxicidad por varios mecanismos que interfieren con el normal funcionamiento de las células gliales y neuronales (41). Tat extracelular puede inducir neurotoxicidad por inducción de estrés oxidativo, daño mitocondrial y/o iniciación de cascadas inflamatorias (38).

Tat puede presentar también actividad quimiotáctica, aumentando la infiltración de monocitos en el cerebro al incrementar la producción de MCP-1 y moléculas de adhesión como ICAM-1 y VCAM-1 por parte de los astrocitos (42).

Citocinas.

Como se ha mencionado anteriormente, la infección de macrófagos cerebrales y microglía parece ser el principal responsable del daño neuronal y muerte (43) observado en CDS. Esta infección de la microglía tiene como resultado la activación celular y producción de neurotoxinas responsables de la muerte neuronal, de modo que se explica el que células infectadas normalmente no colocalizan con neuronas muertas. Estos factores neurotóxicos solubles incluyen citocinas, aminoácidos excitatorios, eicosanoides y especies reactivas de oxígeno.

Las citocinas proinflamatorias TNF- α e IL-1 β juegan un importantísimo papel en la inducción de daño neuronal en la demencia asociada al SIDA. Sin embargo, a pesar de ser consideradas tradicionalmente neurotóxicas, ambas moléculas también presentan

efectos neuroprotectores mostrando que las causas de las alteraciones neurológicas son en la mayoría de los casos multifactoriales.

Se han descrito concentraciones alteradas de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, TNF- α y la presencia de metabolitos neurotóxicos como el ácido quinolínico en suero y LCR de pacientes con SIDA pediátricos y adultos (44). Además parece que el TNF aumenta la permeabilidad de la BHE permitiendo una mayor invasión del VIH-1 al cerebro (45), al igual que la expresión de ICAM, VCAM y E-selectina en astrocitos y células endoteliales permitiendo la migración de monocitos/macrófagos al SNC.

El VIH ejerce múltiples efectos sobre la producción de citocinas *in vivo* e *in vitro*, tanto directos, debidos a la infección celular o a la unión del virus a la membrana celular, como indirectos, mediados por la respuesta a la infección por el VIH. A nivel molecular, TNF ejerce su acción a través de una cascada de señales, entre la que se encuentran implicados múltiples segundos mensajeros como las quinasas MAPK o IKK (46). La activación de estas quinasas resulta en la activación de diversos factores de transcripción, siendo los más importantes NF- κ B y AP-1 conduciendo a la inducción transcripcional de genes proinflamatorios e inmunomoduladores (47). El TNF también puede inducir apoptosis en algunos tipos celulares a través de uno de sus receptores, aunque parecen existir factores celulares que pueden contrarrestar esta actividad apoptótica.

Quimiocinas.

El comprender el modo de actuación que tienen las quimiocinas es bastante complejo, desde el momento en que una misma quimiocina es capaz de unirse a más de un receptor y un receptor puede unir varias quimiocinas (48).

El receptor de β -quimiocinas CCR5, se expresa en neuronas, microglía, astrocitos y células endoteliales (49). Así se ha demostrado en cultivos mixtos *in vitro* que la unión de las β -quimiocinas al CCR5 protege a las neuronas de la apoptosis inducida por la gp120. Se ha descrito que varias quimiocinas, al igual que anticuerpos monoclonales anti-CCR3 pueden inhibir la infección de la microglía por aislados que utilizan estos correceptores. El mecanismo por el cual las quimiocinas

pueden inhibir la infección por el VIH puede deberse a varios factores: 1) inhibición competitiva con la gp120 viral por la unión al correceptor; 2) disminución de la expresión de los correceptores; 3) señalización intracelular que altera la replicación viral, expresión de genes virales, u otros pasos en el ciclo viral (50, 51). Por otro lado, se han encontrado valores elevados de MCP-1, RANTES o ambas en LCR de pacientes VIH y estos niveles han correlacionado con el grado de encefalitis y demencia (52).

La α -quimiocina SDF (también denominada CXCL12) desempeña un papel fundamental en la regulación del tráfico, migración, proliferación y diferenciación de células hematopoyéticas (53-55). Se expresa ampliamente en cerebro y de manera específica se ha localizado en astrocitos y neuronas (56, 57). Además, se ha propuesto que el SDF participa en el mantenimiento de la homeostasis cerebral y la coordinación de la actividad neuronal e inmune (58). El receptor para SDF es el CXCR4, que se expresa en macrófagos, microglía, células endoteliales y en subpoblaciones de neuronas y astrocitos de varias regiones cerebrales (14). Recientemente, se ha descrito la capacidad del CXCR4 de mediar directamente muerte neuronal en CDS al unirse a la proteína gp120, proceso que parece ser determinante en el desarrollo de la enfermedad (59, 60). Por otro lado, la interacción del SDF con el CXCR4 produce numerosos efectos funcionales como movilización de calcio, proliferación de astrocitos y activación microglial (61, 62) (Figura 1).

Prostaglandina Endoperóxido Sintasa H.

Las prostaglandinas endoperóxido sintasas H o ciclooxigenasas (COX) son las enzimas limitantes en la síntesis de PGs y tromboxanos (TXs). Existen dos isoformas (COX-1 y COX-2) (63, 64), que difieren en términos de genética, bioquímica y función. COX-1 se expresa de forma constitutiva en muchos órganos y se piensa que está relacionada con la síntesis de prostanoides en funciones homeostáticas, mientras que COX-2 generalmente es inducible por varios estímulos asociados con activación celular e inflamación. La actividad enzimática de ambas isoformas de COX es inhibida por la aspirina y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (65).

Niveles elevados de COX-2, y metabolitos del ácido araquidónico como PGE₂, se han implicado en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, esclerosis múltiple además de en CDS (66). Además, se ha demostrado la correlación positiva entre la disfunción cognitiva, y la desregulación del ciclo celular neuronal en un modelo de ratones transgénicos sobreexpresando COX-2 (67).

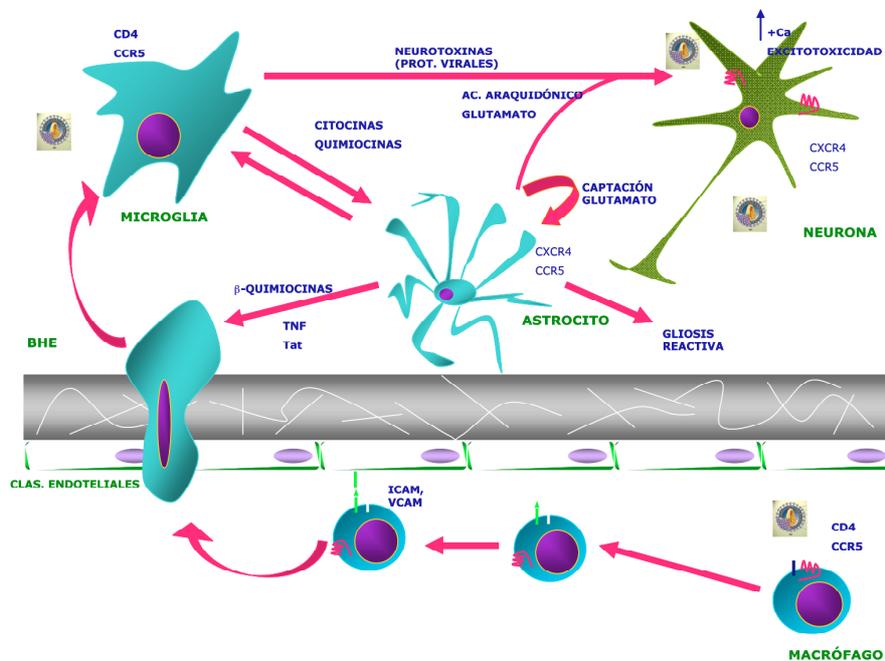


FIGURA 1.- **Mecanismo de neuropatogénesis.** Los macrófagos infectados y la microglía participan activamente en la neurodegeneración por varios mecanismos: 1) liberación de proteínas virales y 2) secreción de citocinas y quimiocinas en el SNC. Quimiocinas, Tat y TNF contribuyen al daño en la BHE permitiendo la llegada de nuevas células infectadas al SNC. Las citocinas proinflamatorias secretadas activan a la microglía y los astrocitos que secretan más neurotoxinas que pueden alterar funciones del astrocito básicas para el mantenimiento de una buena homeostasis cerebral. El daño neuronal es multifactorial: neurotoxinas secretadas por diferentes tipos celulares y activación de la microglía y los astrocitos tienen como consecuencia el daño neuronal.

Estudios *in vitro* e *in vivo* demuestran que citocinas como la IL-1 β y el TNF en cultivos de macrófagos, microglía y astrocitos, pueden ejercer parte de sus efectos neurotóxicos a través de la activación de enzimas como la COX-2, acompañada de la acumulación de PGE₂, que conduce a apoptosis de las células neuronales (68). Por otro lado, parece que la liberación de glutamato por parte de los astrocitos puede ser modificada por PGs, sugiriendo que la relación glía-neurona puede verse alterada por cambios en la concentración de esta molécula (69).

A pesar de la evidencia cada vez mayor de la implicación de COX-2 en la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas, existen pocos datos sobre la expresión de la misma en la encefalopatía VIH y su papel en la patogénesis de esta enfermedad (70-72).

Regulación de la expresión de COX-2.

En cuanto a la expresión de COX-2 en el SNC existen varios trabajos que apuntan a una localización exclusivamente neuronal (73) y por otro lado existen datos de que tanto el ARNm como la propia proteína se han detectado tanto en neuronas corticales como en astrocitos (74).

La regulación de la síntesis de COX-2 ocurre tanto a nivel transcripcional como post-transcripcional regulando la estabilidad del ARNm (64). Además, dependiendo del tipo celular y del estímulo usado, diferentes factores de transcripción parecen ser los responsables de la inducción de COX-2. Estudios de su regulación transcripcional han demostrado la implicación de los factores de transcripción, CREB (cyclic AMP responsive element binding factor), AP-1, NF- κ B (64), o NFAT en células T y células endoteliales (75). Recientemente, nuestro grupo ha descrito que la inducción de la COX-2 en respuesta a gp120 en células neuronales está mediada por la activación de NF- κ B y AP-1 (76), mientras que en astrocitos el factor de transcripción implicado en la inducción de COX-2 es básicamente el NF- κ B (72).

Por otro lado, tras la activación de CXCR4, receptor de gp120, por su ligando natural SDF, se induce TNF (77); en astrocitos, el TNF induce COX-2 y PGE₂ que incrementa de modo autocrino/paracrino el Ca²⁺ intracelular y la toxicidad asociada al glutamato. Podría existir de este modo, una interacción entre diferentes tipos celulares del SNC con gp120 (o SDF)/COX-2 y moléculas inflamatorias a varios niveles que

constituiría una de las bases de la neurodegeneración asociada al VIH-1 (78). Asimismo, inhibidores específicos de la COX-2 bloquean la replicación viral y reducen la expresión génica viral debido a una disminución de los niveles de PGE₂ (79). Esto es interesante desde el momento en que en otros sistemas se han relacionado directamente los niveles de PGE₂ con el aumento de replicación de diferentes virus como el RSV (80), o el virus de la pseudorrabia (81).

CONCLUSIÓN

La infección por el VIH induce una respuesta inflamatoria debida a la activación celular de la microglía, macrófagos cerebrales y astrocitos, que a su vez producen mediadores inflamatorios que resultan ser neurotóxicos. Así, las células neuronales van a ver alterada su función y su viabilidad por estas sustancias. Además, las neuronas pueden aumentar el proceso inflamatorio produciendo a su vez más neurotoxinas. No es sorprendente que una reacción inflamatoria de este tipo en un tiempo prolongado resulte en neurodegeneración. Como se ha visto a lo largo de este trabajo, el proceso de neurodegeneración es multifactorial, de modo que la terapia dirigida contra uno solo de los factores que participan en el desarrollo de la enfermedad no asegura en absoluto neuroprotección. Así, es necesario no solamente limitar la producción de mediadores inflamatorios si no también la activación de diferentes tipos celulares que intervienen en este proceso.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) SEILHEAN, D. ET AL. (1998) Pathophysiology of HIV-1 infection of the nervous system and AIDS-related dementia. *Rev. Neurol. (Paris)*. 154: 830-42.
- (2) KANDANEARATCHI, A.; WILLIAMS, B. AND EVERALL, I.P. (2003) Assessing the efficacy of highly active antiretroviral therapy in the brain. *Brain Pathol.* 13: 104-10.
- (3) SACKTOR, N. ET AL. (2002) HIV-associated cognitive impairment before and after the advent of combination therapy. *J. Neurovirol.* 8: 136-42.

- (4) BELL, J. E. (2004) An update on the neuropathology of HIV in the HAART era. *Histopathology*. 45: 549-59.
- (5) GIULIAN, D.; VACA, K. AND NOONAN, C. A. (1990) Secretion of neurotoxins by mononuclear phagocytes infected with HIV-1. *Science*. 250: 1593-6.
- (6) GHORPADE, A. ET AL. (1998) Human immunodeficiency virus neurotropism: an analysis of viral replication and cytopathicity for divergent strains in monocytes and microglia. *J. Virol*. 72: 3340-50.
- (7) POWER, C.; GILL, M. J. AND JOHNSON, R. T. (2002) Progress in clinical neurosciences: The neuropathogenesis of HIV infection: host-virus interaction and the impact of therapy. *Can. J. Neurol. Sci*. 29: 19-32.
- (8) JONES, G. AND POWER, C. (2006) Regulation of neural cell survival by HIV-1 infection. *Neurobiol. Dis*. 21: 1-17.
- (9) DAVIS, L. E. ET AL. (1992) Early viral brain invasion in iatrogenic human immunodeficiency virus infection. *Neurology*. 42: 1736-9.
- (10) ANDERSON, E. ET AL. (2002) HIV-1-associated dementia: a metabolic encephalopathy perpetrated by virus-infected and immune-competent mononuclear phagocytes. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*. 31: S43-54.
- (11) ALBRIGHT, A.V. ET AL. (2000) Characterization of cultured microglia that can be infected by HIV-1. *J. Neurovirol*. 6: S53-60.
- (12) MCCARTHY, M.; HE, J. AND WOOD, C. (1998) HIV-1 strain-associated variability in infection of primary neuroglia. *J. Neurovirol*. 4: 80-9.
- (13) STRIZKI, J. M. ET AL. (1996) Infection of primary human microglia and monocyte-derived macrophages with human immunodeficiency virus type 1 isolates: evidence of differential tropism. *J. Virol*. 70: 7654-62.
- (14) VALLAT, A. V. ET AL. (1998) Localization of HIV-1 co-receptors CCR5 and CXCR4 in the brain of children with AIDS. *Am. J. Pathol*. 152: 167-78.
- (15) SHIEH, J. T. ET AL. (1998) Chemokine receptor utilization by human immunodeficiency virus type 1 isolates that replicate in microglia. *J. Virol*. 72: 4243-9.
- (16) HAROUSE, J. M. ET AL. (1989) CD4-independent infection of human neural cells by human immunodeficiency virus type 1. *J. Virol*. 63: 2674-9.
- (17) SCHWEIGHARDT, B.; SHIEH, J. T. AND ATWOOD, W. J. (2001) CD4/CXCR4-independent infection of human astrocytes by a T-tropic strain of HIV-1. *J. Neurovirol*. 7: 155-62.
- (18) HAROUSE, J. M. ET AL. (1991) Inhibition of entry of HIV-1 in neural cell lines by antibodies against galactosyl ceramide. *Science*. 253: 320-3.
- (19) LIU, Y. ET AL. (2004) CD4-independent infection of astrocytes by human immunodeficiency virus type 1: requirement for the human mannose receptor. *J. Virol*. 78: 4120-33.

- (20) SABRI, F. ET AL. (1999) Nonproductive human immunodeficiency virus type 1 infection of human fetal astrocytes: independence from CD4 and major chemokine receptors. *Virology*. 264: 370-84.
- (21) CANTO-NOGUES, C. ET AL. (2005) HIV-1 infection of neurons might account for progressive HIV-1-associated encephalopathy in children. *J. Mol. Neurosci*. 27: 79-89.
- (22) ALVAREZ LOSADA, S.; CANTO-NOGUES, C. AND MUNOZ-FERNANDEZ, M. A. (2002) A new possible mechanism of human immunodeficiency virus type 1 infection of neural cells. *Neurobiol. Dis*. 11: 469-78.
- (23) ENSOLI, F. ET AL. (1995) HIV-1 infection of primary human neuroblasts. *Virology*. 210: 221-5.
- (24) ADLE-BIASSETTE, H. ET AL. (1999) Neuronal apoptosis does not correlate with dementia in HIV infection but is related to microglial activation and axonal damage. *Neuropathol. Appl. Neurobiol*. 25: 123-33.
- (25) ALBRIGHT, A. V.; SOLDAN, S. S. AND GONZALEZ-SCARANO, F. (2003) Pathogenesis of human immunodeficiency virus-induced neurological disease. *J. Neurovirol*. 9: 222-7.
- (26) XU, Y. ET AL. (2004) HIV-1-mediated apoptosis of neuronal cells: Proximal molecular mechanisms of HIV-1-induced encephalopathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101: 7070-5.
- (27) GALEY, D. ET AL. (2003) Differential transcriptional regulation by human immunodeficiency virus type 1 and gp120 in human astrocytes. *J. Neurovirol*. 9: 358-71.
- (28) CORASANITI, M. T. ET AL. (1998) Requirement for membrane lipid peroxidation in HIV-1 gp120-induced neuroblastoma cell death. *Biochem Biophys. Res. Commun*. 246: 686-9.
- (29) YEUNG, M. C. ET AL. (1998) Inhibition of HIV-1 gp120-induced apoptosis in neuroblastoma SK-N-SH cells by an antisense oligodeoxynucleotide against p53. *Aids*. 12: 349-54.
- (30) MACCARRONE, M. ET AL. (1998) Cytotoxic effect of HIV-1 coat glycoprotein gp120 on human neuroblastoma CHP100 cells involves activation of the arachidonate cascade. *Biochem. J*. 333: 45-9.
- (31) CORASANITI, M. T. ET AL. (1995) Death of cultured human neuroblastoma cells induced by HIV-1 gp120 is prevented by NMDA receptor antagonists and inhibitors of nitric oxide and cyclooxygenase. *Neurodegeneration*. 4: 315-21.
- (32) WHITE, F. A.; BHANGOO, S. K. AND MILLER, R. J. (2005) Chemokines: integrators of pain and inflammation. *Nat. Rev. Drug. Discov*. 4: 834-44.
- (33) HUIGEN, M. C.; KAMP, W. AND NOTTET, H. S. (2004) Multiple effects of HIV-1 trans-activator protein on the pathogenesis of HIV-1 infection. *Eur. J. Clin. Invest*. 34: 57-66.
- (34) PERUZZI, F. (2006) The multiple functions of HIV-1 Tat: proliferation versus apoptosis. *Front. Biosci*. 11: 708-17.

- (35) NATH, A. (2002) Human immunodeficiency virus (HIV) proteins in neuropathogenesis of HIV dementia. *J. Infect. Dis.* 186: S193-8.
- (36) CHAUHAN, A. ET AL. (2003) Intracellular human immunodeficiency virus Tat expression in astrocytes promotes astrocyte survival but induces potent neurotoxicity at distant sites via axonal transport. *J. Biol. Chem.* 278: 13512-9.
- (37) HUDSON, L. ET AL. (2000) Detection of the human immunodeficiency virus regulatory protein tat in CNS tissues. *J. Neurovirol.* 6: 145-55.
- (38) KIM, B. O. ET AL. (2003) Neuropathologies in transgenic mice expressing human immunodeficiency virus type 1 Tat protein under the regulation of the astrocyte-specific glial fibrillary acidic protein promoter and doxycycline. *Am. J. Pathol.* 162: 1693-707.
- (39) PU, H. ET AL. (2003) HIV-1 Tat protein upregulates inflammatory mediators and induces monocyte invasion into the brain. *Mol. Cell. Neurosci.* 24: 224-37.
- (40) LIU, X. ET AL. (2002) Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) tat induces nitric-oxide synthase in human astroglia. *J. Biol. Chem.* 277: 39312-9.
- (41) MATTSON, M. P.; HAUGHEY, N. J. and NATH, A. (2005) Cell death in HIV dementia. *Cell. Death Differ.* 12: 893-904.
- (42) WOODMAN, S. E. ET AL. (1999) Human immunodeficiency virus type 1 TAT protein induces adhesion molecule expression in astrocytes. *J. Neurovirol.* 5: 678-84.
- (43) KAUL, M.; GARDEN, G. A. AND LIPTON, S. A. (2001) Pathways to neuronal injury and apoptosis in HIV-associated dementia. *Nature.* 410: 988-94.
- (44) MCCOIG, C. ET AL. (2004) Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of proinflammatory mediators in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 23: 114-8.
- (45) FIALA, M. ET AL. (1997) TNF-alpha opens a paracellular route for HIV-1 invasion across the blood-brain barrier. *Mol. Med.* 3: 553-64.
- (46) WALLACH, D. ET AL. (1999) Tumor necrosis factor receptor and Fas signaling mechanisms. *Annu. Rev. Immunol.* 17: 331-67.
- (47) WALLACH, D., ET AL. (1996) Exploring cell death mechanisms by analyzing signaling cascades of the TNF/NGF receptor family. *Behring Inst. Mitt.* 97: 144-55.
- (48) ROSSI, D. AND ZLOTNIK, A. (2000) The biology of chemokines and their receptors. *Annu. Rev. Immunol.* 18: 217-42.
- (49) HESSELGESSER, J. AND HORUK, R. (1999) Chemokine and chemokine receptor expression in the central nervous system. *J. Neurovirol.* 5: 13-26.
- (50) BERGER, A. R., ET AL. (1999) Prevalence of peripheral neuropathy in injection drug users. *Neurology.* 53: 592-7.

- (51) GORDON, C. J., ET AL. (1999) Enhancement of human immunodeficiency virus type 1 infection by the CC-chemokine RANTES is independent of the mechanism of virus-cell fusion. *J. Virol.* 73: 684-94.
- (52) CONANT, K., ET AL. (1998) Induction of monocyte chemoattractant protein-1 in HIV-1 Tat-stimulated astrocytes and elevation in AIDS dementia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 95: 3117-21.
- (53) BLEUL, C. C., ET AL. (1996) A highly efficacious lymphocyte chemoattractant, stromal cell-derived factor 1 (SDF-1). *J. Exp. Med.* 184: 1101-9.
- (54) AIUTI, A., ET AL. (1997) The chemokine SDF-1 is a chemoattractant for human CD34+ hematopoietic progenitor cells and provides a new mechanism to explain the mobilization of CD34+ progenitors to peripheral blood. *J. Exp. Med.* 185: 111-20.
- (55) LATAILLADE, J. J., ET AL. (2000) Chemokine SDF-1 enhances circulating CD34(+) cell proliferation in synergy with cytokines: possible role in progenitor survival. *Blood.* 95: 756-68.
- (56) GLEICHMANN, M., ET AL. (2000) Cloning and characterization of SDF-1gamma, a novel SDF-1 chemokine transcript with developmentally regulated expression in the nervous system. *Eur. J. Neurosci.* 12: 1857-66.
- (57) STUMM, R. K., ET AL. (2002) A dual role for the SDF-1/CXCR4 chemokine receptor system in adult brain: isoform-selective regulation of SDF-1 expression modulates CXCR4-dependent neuronal plasticity and cerebral leukocyte recruitment after focal ischemia. *J. Neurosci.* 22: 5865-78.
- (58) KLEIN, R. S. AND RUBIN, J. B. (2004) Immune and nervous system CXCL12 and CXCR4: parallel roles in patterning and plasticity. *Trends Immunol.* 25: 306-14.
- (59) BARDI, G., ET AL. (2006) Human immunodeficiency virus gp120-induced apoptosis of human neuroblastoma cells in the absence of CXCR4 internalization. *J. Neurovirol.* 12: 211-8.
- (60) KAUL, M., ET AL. (2007) HIV-1 coreceptors CCR5 and CXCR4 both mediate neuronal cell death but CCR5 paradoxically can also contribute to protection. *Cell. Death Differ.* 14: 296-305.
- (61) PENG, H., ET AL. (2004) Stromal cell-derived factor 1-mediated CXCR4 signaling in rat and human cortical neural progenitor cells. *J. Neurosci. Res.* 76: 35-50.
- (62) BONAVIA, R., ET AL. (2003) Chemokines and their receptors in the CNS: expression of CXCL12/SDF-1 and CXCR4 and their role in astrocyte proliferation. *Toxicol. Lett.* 139: 181-9.
- (63) VANE, J. R.; BAKHLE, Y. S. AND BOTTING, R. M. (1998) Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 38: 97-120.

- (64) SMITH, W. L.; DEWITT, D. L. AND GARAVITO, R. M. (2000) Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. *Annu. Rev. Biochem.* 69: 145-82.
- (65) WILLIAMS, C. S.; MANN, M. AND DUBOIS, R. N. (1999) The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer, and development. *Oncogene.* 18: 7908-16.
- (66) GRIFFIN, D. E.; WESSELINGH, S. L. AND MCARTHUR, J. C. (1994) Elevated central nervous system prostaglandins in human immunodeficiency virus-associated dementia. *Ann. Neurol.* 35: 592-7.
- (67) MIRJANY, M.; HO, L. AND PASINETTI, G. M. (2002) Role of cyclooxygenase-2 in neuronal cell cycle activity and glutamate-mediated excitotoxicity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 301: 494-500.
- (68) TAKADERA, T. AND OHYASHIKI, T. (2006) Prevention of rat cortical neurons from prostaglandin E2-induced apoptosis by glycogen synthase kinase-3 inhibitors. *Neurosci. Lett.* 400: 105-9.
- (69) VESCE, S., ET AL. (2007) Glutamate release from astrocytes in physiological conditions and in neurodegenerative disorders characterized by neuroinflammation. *Int. Rev. Neurobiol.* 82: 57-71.
- (70) FLORA, G., ET AL. (2006) Cyclooxygenase-2 is involved in HIV-1 Tat-induced inflammatory responses in the brain. *Neuromolecular Med.* 8: 337-52.
- (71) ALVAREZ, S., ET AL. (2005) Human immunodeficiency virus type 1 envelope glycoprotein 120 induces cyclooxygenase-2 expression in neuroblastoma cells through a nuclear factor-kappaB and activating protein-1 mediated mechanism. *J. Neurochem.* 94: p. 850-61.
- (72) ALVAREZ, S., ET AL. (2007) HIV-1 envelope glycoprotein 120 induces cyclooxygenase-2 expression in astrocytoma cells through a nuclear factor-kappaB-dependent mechanism. *Neuromolecular Med.* 9: 179-93.
- (73) KAUFMANN, W. E., ET AL. (1996) COX-2, a synaptically induced enzyme, is expressed by excitatory neurons at postsynaptic sites in rat cerebral cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 93: 2317-21.
- (74) O'BANION, M. K. AND YOUNG, D. A. (1991) Bovine papillomavirus type 1 alters the processing of host glucose- and calcium-modulated endoplasmic reticulum proteins. *J. Virol.* 65: 3481-8.
- (75) INIGUEZ, M. A., ET AL. (2000) An essential role of the nuclear factor of activated T cells in the regulation of the expression of the cyclooxygenase-2 gene in human T lymphocytes. *J. Biol. Chem.* 275: 23627-35.
- (76) ALVAREZ, S., ET AL. (2005) Human immunodeficiency virus type 1 envelope glycoprotein 120 induces cyclooxygenase-2 expression in neuroblastoma cells through a nuclear factor-kappaB and activating protein-1 mediated mechanism. *J. Neurochem.* 94: 850-61.

- (77) BEZZI, P., ET AL. (2001) CXCR4-activated astrocyte glutamate release via TNF α : amplification by microglia triggers neurotoxicity. *Nat. Neurosci.* 4: 702-10.
- (78) ALLEN, N. J. AND ATTWELL, D. (2001) A chemokine-glutamate connection. *Nat. Neurosci.* 4: 676-8.
- (79) ZHU, H., ET AL. (2002) Inhibition of cyclooxygenase 2 blocks human cytomegalovirus replication. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 99: 3932-7.
- (80) LIU, T., ET AL. (2005) RSV-induced prostaglandin E2 production occurs via cPLA2 activation: role in viral replication. *Virology.* 343: 12-24.
- (81) RAY, N.; BISHOP, M. E. AND ENQUIST, L. W. (2004) Cyclooxygenase-1 and -2 are required for production of infectious pseudorabies virus. *J. Virol.* 78: 12964-74.