

Infección por HIV, quimioquinas y otros receptores

En 1996 varios trabajos, casi simultáneamente publicados, revolucionaron la investigación sobre SIDA demostrando el papel que desempeñaban los receptores para α y β quimioquinas como co-receptores para la infección por virus de la inmunodeficiencia adquirida, HIV^{1, 2, 3}. En una revisión de Davaro y Bottaro, publicada en 1998 en Medicina⁴, se discute el papel de las quimioquinas y sus receptores en la infección por HIV. Se reconoció que las β quimioquinas podían interferir la infección de células mononucleares en cultivos primarios por virus "macrofagotrópicos"⁵ sugiriendo que la inhibición ocurría por competencia con el receptor para β quimioquinas, CCR-5. En líneas generales, actualmente se admite que este co-receptor es de fundamental importancia para la transmisión de HIV a través de las mucosas y para la transmisión de HIV de la madre infectada a su hijo^{6, 7}. A medida que la enfermedad asociada a la infección por HIV progresa, se detectan cepas de HIV más agresivas, capaces de inducir la formación de sincicios, que infectan con gran eficiencia líneas de linfocitos CD4 en crecimiento continuo (cepas HIV "linfotrópicas"). En estos casos, el co-receptor utilizado es el receptor CXCR-4, cuyo ligando natural es una α quimioquina, el factor derivado de estroma (*stromal derived factor-1*, SDF-1)⁸. La situación se complica aún más, pues se ha descubierto que muchos otros receptores para quimioquinas pueden funcionar como co-receptores para HIV y que algunos de ellos pueden tener gran importancia en determinados tejidos, como se demostró para el CCR3 que puede actuar como co-receptor para la multiplicación de HIV en el sistema nervioso central⁹. Entre los hechos que contribuyeron a establecer la importancia de las quimioquinas y sus receptores en la infección por HIV, se destaca la observación de que los individuos homocigotas que presentan una delección de 32 pares de bases en el gen que codifica para el receptor de β quimioquinas, CCR-5 (CCR-5 Δ 32-/CCR-5 Δ 32-) son resistentes a la infección por HIV (transmisión sexual)¹⁰. En este número de Medicina se publica un estudio sobre la frecuencia de detección del alelo mutado de CCR-5 en la población chaqueña¹¹. En nuestro país, los estudios de Mangano y col.¹², referidos a la distribución del alelo CCR-5 Δ 32 en niños argentinos y su relación con la transmisión vertical de la infección, fueron pioneros en este campo. Estudios de este tipo son necesarios para establecer parámetros de referencia en la población local, ya que las frecuencias observadas en la población caucásica, no necesariamente ocurren en la población amerindia¹³. Pero no todas las interacciones de HIV con las células del sistema inmune ocurren por vía de CD4 y los co-receptores de quimioquinas. En una reunión reciente sobre avances en la biología de HIV y su aplicación en el diseño de protocolos terapéuticos contra HIV, Yvette van Kooyk mostró resultados que contribuyen a aclarar las etapas iniciales de la infección con HIV a través de las mucosas¹⁴. Demostró que una molécula expresada en la superficie de las células dendríticas de la mucosa pero no en las células de Langerhans, era capaz de unir HIV y transportarlo a los distintos órganos linfáticos, donde ocurre la replicación de HIV en los macrófagos y linfocitos CD4⁺¹⁵. Esta molécula, llamada DC SIGN, pertenece a la familia de lectinas tipo II C y es igual a la molécula que fuera descrita por Curtis y col. en 1992, como lectina

de tipo C capaz de unir la glucoproteína de envoltura de HIV, gp120¹⁶. Las células dendríticas que transportan HIV unido a DC SIGN no albergan la replicación de HIV pero lo entregan a las células "blanco" para este virus, por lo que se piensa que un receptor de este tipo, independiente de CD4 y de CCR-5, puede tener gran importancia en la infección primaria por vía mucosa. De manera que no todo está dicho sobre receptores y co-receptores para HIV y esperamos ver grandes avances en este campo en los próximos meses.

María Marta Bracco, Beatriz Ruibal-Ares

Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina,
Las Heras 3092, 1425 Buenos Aires

1. Feng Y, Broder CC, Kennedy P, Berger EA. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science* 1996; 272: 872-7
2. Dragic T, Litwin V, Allaway GP, et al. HIV-1 entry into CD4 cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR5. *Nature* 1996; 381: 667-73
3. Deng HK, Liu R, Ellmeier W, et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV. *Nature* 1996; 381: 661-6
4. Davaro RE, Bottaro E. Quimioquinas y sus receptores. Dos nuevos actores en la fisiopatología de la infección por HIV. *Medicina (Buenos Aires)* 1998; 58: 78-84
5. D'Souza MP, Harden VA. Chemokine and HIV-1 second receptors. Confluence of two fields generates optimism in AIDS research. *Nature Medicine* 1996; 2: 1293-300
6. Moore JP, Trkola A, Dragic T. Co-receptors for HIV-1 entry. *Current Opinion in Immunology* 1997; 9: 551-62
7. Alkhatib G, Combardiére C, Broder CC, et al. CC CKR5: a RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science* 1996; 272: 1955-8
8. Bleul CC, Farzan M, Choe M, et al. The lymphocyte chemoattractant SDF-1 is a ligand for LESTR/fusin and blocks HIV-1 entry. *Nature* 1996; 382: 829-32
9. Klein RS, Williams KC, Alvarez-Hernandez X, et al. Chemokine receptor expression and signaling in macaque and human fetal neurons and astrocytes. Implications for the neuropathogenesis of AIDS. *J Immunol* 1999; 163: 1636-46
10. Huang Y, Paxton WA, Wolinsky S, et al. The role of mutant CCR5 allele in HIV-1 transmission and disease progression. *Nature Medicine* 1996; 2: 1240-3
11. Motta P, Cibulsky L, Iliovich E, Habegger de Sorrentino A. Frecuencia del alelo mutado del receptor CCR-5 en individuos HIV-1 (-) y HIV-1 (+) de la provincia del Chaco. *Medicina (Buenos Aires)* 2000; 60: -
12. Mangano A, Prada F, Roldán A, Picchio G, Bologna R, Sen L. Distribution of CCR-5 Δ 32 allele in Argentinian children at risk of HIV-1 infection: its role in vertical transmission. *AIDS* 1998; 12: 109-23
13. Passos GAS, Proença Picacão V. Frequency of Δ ccr5 deletion in the urban Brazilian population. *Immunol Letters* 1998; 205-7
14. Van Kooyk Y, Geijtenbeek TBH, Kwon DS, et al. Keystone Symposium E6, Keystone, Colorado, USA, 4-10 Abril, 2000.
15. Geijtenbeek TB, Kwon DS, Torensma R, et al. DC SIGN, a dendritic - cell specific HIV-1 binding protein that enhances trans-infection of T cells. *Cell* 2000; 100: 587-97.
16. Curtis BM, Scharnowske S, Watson AJ. Sequence and expression of a membrane-associated C-type lectin that exhibits CD4-independent binding of human immunodeficiency envelope glycoprotein gp120. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 8356-60

If a little knowledge is dangerous, where is the man who has so much as to be out of danger?

Si poca ciencia es peligrosa, ¿quién es el hombre que tiene tanta que puede presumir estar fuera de peligro?

Thomas Henry Huxley (1825-1895)

Science and culture; on elementary instruction in Physiology