

Inflamación periferal inducida por VIH: un problema sin resolver

Dr. Manuel Delgado Vélez^{1,2} y Dr. José A. Lasalde Dominicci^{1,2,3}

¹Departamento de Biología, Universidad de Puerto Rico Recinto de Río Piedras

²Centro de Ciencias Moleculares, Universidad de Puerto Rico

³Departamento de Química, Universidad de Puerto Rico Recinto de Río Piedras

Palabras Claves

Inflamación crónica, VIH, infección, receptor de acetilcolina, citoquinas, quimioquinas, gp120, bupropion

Resumen

Aunque la terapia antiretroviral ha permitido prolongar la vida de los pacientes infectados por VIH, estos sufren de problemas inflamatorios que provocan el desarrollo de enfermedades adicionales no relacionadas al VIH. Durante la última década se han identificado varios potenciales mecanismos responsables de la inflamación crónica que presentan los pacientes. Nuestro laboratorio ha identificado el lado neuroinmune de la inflamación inducida por el VIH habiendo identificado al gp120 como la proteína viral que inactiva el lado antiinflamatorio de los macrófagos. Más aun, se ha identificado un nuevo blanco farmacológico para contrarrestar la inflamación que experimentan los pacientes infectados por VIH.

Introducción

La respuesta inflamatoria es una reacción del sistema inmune para proteger los órganos y el cuerpo de agentes foráneos. La inflamación representa un mecanismo de defensa orquestado por las células del sistema inmunológico en respuesta a un insulto o agente patógeno que afecta al cuerpo. En presencia de patógenos, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el sistema inmunológico desencadena una respuesta inmune que involucra la secreción de mediadores de inflamación llamados citoquinas y quimioquinas sintetizado por células del sistema inmune. Este proceso, bajo condiciones normales, comienza mediante una reacción inflamatoria aguda que ocurre por un periodo relativamente corto de tiempo hasta que se resuelve una vez se elimina el patógeno del cuerpo. Sin embargo, debido a que el VIH se mantiene latente infectando a linfocitos, monocitos, macrófagos y otras células; la respuesta inflamatoria persiste por tiempo prolongado tornándose crónica. Este ambiente rico en mediadores de inflamación (citoquinas y quimioquinas) provoca que los pacientes infectados desarrollen una serie de complicaciones no relacionadas al VIH tales como enfermedades cardiovasculares, deterioro neurocognitivo, tromboembolia, diabetes tipo 2, cáncer, osteoporosis y fragilidad entre otras (Deeks et al. 2013; Barré-Sinoussi et al. 2013; Hearps et al. 2014).

Aunque se han logrado avances sustanciales en el desarrollo de estrategias farmacológicas para tratar la infección por VIH, los procesos inflamatorios crónicos y persistentes representan la próxima frontera a vencer en la larga batalla contra este mortal virus. Es innegable que la terapia antiretroviral ha prolongado sustancialmente la vida de los pacientes,

sin embargo, esto ha permitido que los efectos crónicos de la infección, como la inflamación, sean más evidentes y detectables en los pacientes. Durante la última década, muchos investigadores han comenzado prestar especial atención a la inflamación crónica que experimentan los pacientes infectados para desarrollar nuevas estrategias antiinflamatorias efectivas contra la inflamación sin comprometer la efectividad de la terapia antiretroviral. No obstante, para esto es necesario comprender los mecanismos celulares y moleculares que gobiernan la inflamación crónica en estos pacientes.

Durante los últimos años nuestro laboratorio no ha escatimado en tiempo y esfuerzo para lograr entender los fundamentos celulares de la inflamación crónica que experimentan los pacientes infectados por VIH. A estos efectos, abordamos una novel línea de investigación que se basa en interrogar un mecanismo neuroinmune que tienen los humanos: la vía colinérgica antiinflamatoria (VCA). Esta conexión neuroinmune es responsable de la modulación de los procesos inflamatorios en el cuerpo. En particular, se encarga en reducir los niveles de citoquinas y quimioquinas secretadas por los macrófagos durante la inflamación gracias a la interacción del neurotransmisor acetilcolina (ACh) con un receptor colinérgico que expresan los macrófagos llamado alfa7 ($\alpha 7$).

En esta revisión presentamos y discutimos uno de los más recientes retos en el campo de VIH: la inflamación crónica. También, abordamos los últimos esfuerzos y avances que se han logrado en este campo desde varios frentes de investigación. Por último, ofrecemos conclusiones y recomendaciones hacia el futuro de la investigación clínica en esta área.

La respuesta inflamatoria

La inflamación es una respuesta generalizada no específica a consecuencia de infección, lesión o trauma. Su existencia como respuesta adaptativa es bien conocida. Por ejemplo, en el Papiro Smith, (escrito alrededor de 1600 aC) se denota la existencia de "una cosa caliente" asociado con heridas. Los griegos de la época de Hipócrates (460-380 aC) utilizaron el término phlegmoné ("la cosa que quema"), y los romanos utilizaban el término inflammatio (de la que se deriva el término inflamación) para describir esta respuesta.

Un conocimiento general de las características de la inflamación parece haber sido adquirida por los antiguos griegos. Aunque los romanos hicieron poco para comunicar este conocimiento, Celso (Circa 170-180 dC) catalogó las principales características de una reacción inflamatoria (Tedgui 2011). Estas características y descripciones han perdurado hasta hoy y se utilizan para referir la respuesta inflamatoria haciendo uso de los cuatro signos cardinales de la inflamación: rubor (enrojecimiento), tumor (hinchazón), calor (calor) y dolore (dolor).

Las respuestas inflamatorias pueden clasificarse de acuerdo a la duración de las reacciones en respuesta al insulto o patógeno. Siendo así, la inflamación aguda se refiere a una respuesta de corta duración, mientras que la inflamación crónica denota una reacción que se produce durante un período largo de tiempo. Bajo condiciones normales el proceso inflamatorio continúa hasta que se resuelvan las condiciones responsables de su iniciación. En la mayoría de casos, esto ocurre con bastante rapidez. Sin embargo, a veces existen las condiciones necesarias que propician una respuesta inflamatoria a largo plazo (crónica). Cuando esto ocurre, existe una condición de inflamación crónica.

La infección por VIH es inflamatoria

La respuesta inflamatoria es generalmente beneficiosa. Sin embargo, en ocasiones, se producen resultados no deseados por la actividad excesiva y prolongada de la respuesta inflamatoria. La infección por VIH representa un reto para el cuerpo no sólo por el agotamiento y declive del sistema inmune, sino también debido a la aparición de complicaciones no relacionadas con el VIH -SIDA que surgen como resultado

de la inflamación crónica presente en los pacientes (Highleyman 2010). Como mencionamos anteriormente, estas complicaciones incluyen enfermedades cardiovasculares, deterioro neurocognitivo, tromboembolia, diabetes tipo 2, cáncer, osteoporosis y fragilidad entre otras (Appay and Sauce 2008). Existe suficiente evidencia clínica apuntando hacia el protagonismo de la inflamación crónica en la patogénesis de la infección por VIH en pacientes bajo tratamiento y sin tratamiento antirretroviral (Deeks 2009; Baker et al. 2010; McDonald et al. 2013). Una vez el VIH gana acceso al cuerpo, inmediatamente, se dispara una asombrosa cascada de citoquinas a nivel sistémico que incluyen interferón- α (IFN- α), interferón- γ (IFN- γ), proteína inducible 10 (IP-10), TNF- α , IL-6, IL-10 e IL-15 (Stacey et al. 2009). Eventualmente, esta respuesta aguda se amplifica paulatinamente hasta tornarse crónica. En efecto, la cronicidad de la inflamación persiste indefinidamente hasta deteriorar severamente sistema inmunológico permitiendo el desarrollo de inmunosenescencia, considerado como "envejecimiento" severo del sistema inmunológico debido a la pérdida de las funciones inmunológicas por parte de las células (Deeks 2011).

Causas para la inflamación crónica inducida por VIH

Aunque los problemas inflamatorios en pacientes infectados por VIH se conocen desde hace algún tiempo, no es hasta el año 2010, en el "Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)", que se reconoce la inflamación como un problema mayúsculo a considerar. Las investigaciones de la última década han identificado varios mecanismos como potenciales detonantes de la inflamación en estos pacientes. Estos mecanismos incluyen la replicación residual del VIH que persiste aún bajo tratamiento antirretroviral, la fuga de bacterias desde el tracto gastrointestinal, las coinfecciones crónicas, la pérdida de células que regulan la respuesta inmune, niveles elevados de citoquinas inflamatorias, la función reducida del timo y daño a otros tejidos linfáticos.

La infección por VIH compromete la mucosa intestinal destruyendo los linfocitos T CD4+ residentes

Estudios clínicos e histológicos han demostrado que el VIH inicialmente afecta el tracto gastrointestinal dado que es el

sitio de mayor replicación viral durante el inicio de la infección (Brenchley and Douek 2008). La patología gastrointestinal asociada a la infección por VIH involucra una significativa enteropatía caracterizada por elevados niveles de inflamación y baja capacidad de reparación y regeneración de la mucosa intestinal. El primer paso que conduce a la inflamación crónica es la pérdida de los linfocitos CD4+ que residen en el tracto gastrointestinal durante la infección aguda. La mayoría de los linfocitos T CD4+ normalmente presentes en la mucosa del intestino son células de memoria activadas por efectores que expresan el receptor CCR5, que actúa como puerta de entrada para el virus. La expresión de CCR5 en los linfocitos T CD4+ residentes en el tracto gastrointestinal potencia aún más la infección (Anton et al. 2000) y eventual destrucción de los mismos. Durante la infección aguda por VIH, los linfocitos T CD4+ intestinales son destruidos rápidamente, ya sea, por la acción directa del virus o mediante apoptosis (Mattapallil et al. 2005; Li et al. 2005). Una vez estas células se han agotado, el reservorio de células T CD4+ presente en el intestino de estos pacientes se repone mucho más lentamente que como ocurre en la sangre periférica (Guadalupe et al. 2003; Mehandru et al. 2006). En adición, se ha demostrado que, aun bajo terapia antirretroviral, los sitios efectores en la mucosa intestinal de los pacientes están severamente afectados en términos de los linfocitos T CD4+. Este fenómeno está en marcado contraste con la restauración significativa de células T CD4+ que se pueden observar en sangre periférica. La razón de esta discrepancia no está completamente clara, pero es evidente que la terapia antirretroviral no es plenamente capaz de suprimir la replicación del VIH en el tracto gastrointestinal.

En adición a la reducción en número de linfocitos T CD4+, existen subpoblaciones de linfocitos que también se afectan durante la infección por VIH. Este es el caso de los linfocitos T ayudantes 17 CD4+ (Th17 CD4+) que residen en el tracto gastrointestinal los cuales son afectados severamente durante la infección por VIH. En particular, en humanos se ha observado que la destrucción de los Th17 CD4+ compromete la integridad de la mucosa intestinal (Ancuta et al. 2008). De hecho,

se ha encontrado no sólo que la infección por VIH causa dramáticas alteraciones en la capacidad funcional de las células Th17 CD4+ de la mucosa, sino también que estas alteraciones ocurren incluso antes de la reducción en el número Th17 CD4+ (Kim et al. 2013). Estos resultados demuestran que la pérdida de varios tipos de linfocitos compromete la integridad de la mucosa intestinal la cual permite el establecimiento del VIH, destrucción de tejidos y aumento en los niveles de inflamación.

El rol de los macrófagos en el desbalance intestinal durante la infección por VIH

Una contribución significativa a la pérdida de linfocitos T CD4+ en el intestino está dada por los macrófagos que residen en la superficie de la mucosa intestinal. Estos macrófagos están productivamente infectados con el virus y lo pueden transmitir a los linfocitos T CD4+ a través del contacto de célula a célula durante la presentación de antígenos virales (Waki and Freed 2010). Los macrófagos que infiltran la mucosa intestinal puede promover la inflamación y daño a los tejidos locales; y su baja actividad fagocítica impide la eliminación eficiente de antígenos lumenales que atraviesan la barrera intestinal dañada (Allers et al. 2014). Por último, debido a que los macrófagos secretan citoquinas que atraen y reclutan linfocitos T a los sitios de infección, estos ayudan al establecimiento de la infección mediante la ampliación del número de células blanco dispuestas a infectarse. En resumen, es evidente que los macrófagos intestinales tienen un rol fundamental que va en detrimento de la integridad del sistema gastrointestinal y en la manera en que se comportan durante la enteropatía modulan la magnitud de las alteraciones intestinales.

Translocación de bacterias desde el tracto gastrointestinal

La pérdida funcional de la barrera epitelial durante la infección por VIH es una consecuencia de los mecanismos directos e indirectos que conducen a la producción de citoquinas inflamatorias en el intestino. Los humanos tienen aproximadamente 1×10^{14} bacterias residiendo en el tracto gastrointestinal y estas influyen la función inmune en este sistema (Hooper et al. 2012). Una consecuencia de la destrucción de los linfocitos T CD4+, en la mucosa intestinal durante la infección aguda, es que permite la translocación de bacterias y sus productos desde el intestino hasta el sistema circulatorio. Esto se debe

a que la destrucción de linfocitos T CD4+ redundante en la pérdida de la protección inmune de la mucosa intestinal y por ende la microflora y sus productos no son mantenidos a raya; permitiendo que lleguen al sistema circulatorio y disparando una respuesta inflamatoria sistémica agresiva.

Los estudios que evidencian la translocación de bacterias intestinales durante la infección por VIH demuestran que productos microbianos incluyendo ADN y lipopolisacárido (LPS) bacteriano están significativamente elevados en el plasma de pacientes infectados (Brenchley et al. 2006). Importantemente, los niveles de LPS son directamente proporcional a la magnitud de la activación de la inmunidad innata y adaptativa. Más aun, los niveles elevados de LPS y ADN persisten a lo largo de toda la infección hasta la fase crónica y correlacionan con la severidad en la progresión del síndrome. En adición, la translocación microbiana está asociada con la producción de CD14 soluble y citoquinas inflamatorias las cuales son también responsables de la destrucción de linfocitos T CD4+ y la comorbilidades relacionadas con la infección (Vassallo et al. 2012). En resumen, la translocación de microorganismos o sus productos desde el tracto gastrointestinal hasta la circulación sanguínea empeoran aún más el perfil inflamatorio de los pacientes.

Las citoquinas y la inflamación inducida por VIH

La infección por VIH se caracteriza por un aumento significativo en la producción de citoquinas proinflamatorias que son detectables desde la fase aguda de la infección y persisten a lo largo del síndrome. Aun cuando la terapia antiretroviral es eficaz en suprimir la replicación viral, niveles anormalmente elevados de citoquinas proinflamatorias tales como interleucina-6 (IL-6) son detectables en el plasma de los pacientes (McDonald et al. 2013), lo cual demuestra que la terapia antiretroviral adolece de propiedades antiinflamatorias efectivas. La producción de mediadores inflamatorios durante la fase aguda puede ser provocada por las citoquinas proinflamatorias y por factores extrínsecos tales como el LPS que llega desde el intestino. La dinámica de replicación e inflamación es tal que se ha identificado que los niveles de citoquinas y quimioquinas en el plasma de los pacientes aumentan conforme la carga viral aumenta (Nasi et al. 2014).

Disminución en el número de

linfocitos T CD4+ periferales y agotamiento de los linfocitos T

Durante la fase crónica de la infección por VIH, el sistema inmune está activado al límite y ocurre una producción masiva de citoquinas proinflamatorias (Aberg 2012), que a su vez son responsables de la supresión clonal y la pérdida gradual de las linfocitos T CD4+ periferales. El mecanismo que induce la apoptosis en linfocitos T CD4+ es la muerte celular inducida por activación, la cual actúa a través del receptor Fas ya sea de mediante mecanismos directos o indirectos. Las fuentes de estimulación inmunológica crónica son variadas, y pueden incluir la replicación viral persistente, presencia de proteínas virales solubles como Tat y gp120 en la circulación, infecciones oportunistas, y la reactivación de otras infecciones virales latentes en el paciente. Además, las células T reguladoras disminuyen a través del tiempo conforme la infección progresa. En adición, la exposición sistémica a los subproductos microbianos produce la activación de los linfocitos a través de la señalización del receptor "Toll-like", promoviendo así la muerte celular inducida por activación y contribuyendo a la pérdida de células T CD4+ fuera del intestino. En aras de identificar el momento donde los pacientes comienzan a experimentar agotamiento de su sistema inmune varias investigaciones se han dado a la tarea de identificar marcadores característicos de este evento. A estos efectos se han identificado dos marcadores, PD-1 y Tim-3. Durante la infección por VIH los niveles de expresión de PD-1 aumentan significativamente en los linfocitos T CD8+ y su expresión correlaciona con la carga viral y el número de linfocitos T CD4+ disponibles (Day et al. 2006).

El VIH afecta los tejidos linfáticos

La activación crónica del sistema inmune causada por el VIH provoca daño a los tejidos linfáticos y contribuye a la destrucción de los linfocitos T CD4+ y a la inhabilidad del sistema inmunológico en recuperarse en presencia de la terapia antirretroviral (Nasi et al. 2014). Los daños tisulares provocan fibrosis. Recientemente Zeng y colaboradores descubrieron el mecanismo por el cual la fibrosis inducida por la activación inmune en los tejidos linfoides conduce al agotamiento de las células T vírgenes en pacientes infectados por VIH y macacos infectados por el virus de inmunodeficiencia en simios (Zeng et al. 2011). En particular, identificaron

que la respuesta inflamatoria causada por el VIH induce la activación de células T reguladoras, las cuales a su vez liberan la citoquina TGF- β . Es esta citoquina la responsable de la deposición de colágeno en los tejidos linfoides. En resumen, demostraron que la deposición de colágeno en los tejidos linfoides correlaciona directamente con la destrucción de células CD4+ T vírgenes e indirectamente con la capacidad del sistema inmune en recuperarse durante la infección.

Las proteínas virales contribuyen a la inflamación

Durante la infección el VIH secreta proteínas virales que se pueden recuperar del plasma, suero y tejidos de los pacientes infectados (Popovic et al. 2005; Santosuosso et al. 2009; Raymond et al. 2011; Agarwal et al. 2013). La presencia y actividad de estas proteínas virales potencian aún más la inflamación en los pacientes dado que son citotóxicas. Las proteínas que comúnmente se pueden recuperar de fluidos y tejidos son Tat, nef, Vpr y gp120. De estas, gp120 ha sido ampliamente estudiada debido a que es un blanco atractivo para el desarrollo de una vacuna contra el VIH y por su acción citotóxica hacia células del cuerpo (Khan et al. 2007; Lin et al. 2011). La presencia de gp120 en la sangre correlaciona con niveles elevados de citoquinas proinflamatorias aún bajo terapia antirretroviral demostrando la importancia de esta molécula viral.

El gp120 interrumpe la vía colinérgica antiinflamatoria (VCA): consecuencias para la inflamación en pacientes infectados por VIH

Durante la última década nuestro laboratorio ha puesto especial énfasis en identificar los aspectos neuroinmunes detrás de la inflamación inducida por el VIH. Siendo así, en particular, hemos examinado una respuesta inmunológica innata del cuerpo llamada VCA. El VCA es un tracto neuroinmune que requiere del nervio vago, acetilcolina (ACh) y el receptor de acetilcolina $\alpha 7$ expresado por los macrófagos. Bajo condiciones normales, el efecto neto de la activación de la VCA resulta en la inhibición de la producción de citoquinas proinflamatorias en los macrófagos, por lo tanto, la activación de $\alpha 7$ en macrófagos por ACh es antiinflamatoria. Aunque este tracto neuroinmune ha sido sujeto de extensa investigación, nunca se había examinado en el escenario de infección por VIH; el cual ya sabemos es uno de carácter inflamatorio.

Dado que el gp120 es uno de los mediadores de inflamación de mayor importancia durante la infección y debido a su similitud bioquímica con un antagonista natural de $\alpha 7$ llamado α -bungarotoxina (Bracci et al. 1992); nos enfocamos en investigar los efectos que tenía la exposición de gp120 sobre la expresión de $\alpha 7$ en macrófagos provenientes de donantes sanos. Los resultados demostraron que la exposición a gp120 en los macrófagos indujo la sobreexpresión de $\alpha 7$. Luego, para determinar si este efecto detectado in vitro era representativo de lo que ocurre en pacientes infectados, se examinaron los niveles de $\alpha 7$ en monocitos, macrófagos y linfocitos recuperados de estos. Los resultados obtenidos demostraron que en los tres tipos de células inmunes evaluadas los niveles de $\alpha 7$ estaban anormalmente elevados al compararse con sujetos no infectados. Este resultado representa una paradoja porque es supuesto que a mayor número de $\alpha 7$ s en los macrófagos, mayor debería de ser la respuesta antiinflamatoria. Por ende, para determinar si este elevado número de $\alpha 7$ disponibles en los macrófagos potenciaba la respuesta antiinflamatoria llevamos a cabo experimentos dirigidos a cuantificar los niveles de citoquinas y quimioquinas producidas por macrófagos expuestos a gp120 y por supuesto, con niveles elevados de $\alpha 7$. Los resultados demostraron que la activación de este elevado número de $\alpha 7$ s con ACh no redundaba en mayor efecto antiinflamatorio, por el contrario, los niveles permanecieron anormalmente elevados al compararse con macrófagos controles del mismo donante (Delgado-Vélez et al., 2015). Por último, la evaluación de un fármaco antagonista de $\alpha 7$, bupropion, logró rescatar parcialmente el fenotipo antiinflamatorio de los macrófagos ya que redujo los niveles de algunas quimioquinas (MCP-1, RANTES y GRO- α) pero ninguna de las interleucinas consideradas (TNF- α , IL-6 e IL-17). En resumen, este estudio demostró por primera vez que la glucoproteína viral gp120 interfiere con un mecanismo inmune innato del cuerpo que reduce la inflamación lo cual arroja luz sobre el alcance y la efectividad que tiene el virus para tomar posesión y establecerse en el hospedero utilizando sus sistemas y respuestas celulares en su beneficio. Más aun, se acuña por primera vez al receptor colinérgico $\alpha 7$ como un potencial blanco farmacológico para contrarrestar la inflamación crónica en pacientes infectados por VIH.

Otra línea de investigación que hemos

explorado está enfocada en determinar el rol del receptor colinérgico $\alpha 7$ en la infección por VIH en el cerebro. La evaluación de los niveles de $\alpha 7$ utilizando líneas neuronales demuestra que gp120 es capaz de inducir la sobreexpresión de $\alpha 7$ en neuronas (Ballester et al. 2012). En efecto, evaluación de los niveles de expresión de $\alpha 7$ en cerebros de modelos murinos, que expresan gp120 en el cerebro, demuestran una marcada sobreexpresión con particular énfasis en los ganglios basales. Estos resultados son consistentes con evidencia histológica demostrando que el ganglio basal está severamente afectado en pacientes VIH positivos (Woods et al. 2009). Por otro lado, recientemente descubrimos que los niveles elevados de $\alpha 7$ no es un fenómeno exclusivo de experimentos con líneas neuronales, in vitro, o de modelos murinos transgénicos sino que se puede extrapolar a pacientes infectados. Así, la evaluación de los niveles de expresión de $\alpha 7$ en muestras de cerebro de pacientes infectados por VIH con diferentes estados de demencia asociada a VIH demuestra que la duplicación parcial de $\alpha 7$ (dup $\alpha 7$) está involucrada en la sobreexpresión de $\alpha 7$ en los cerebros de estos pacientes (Ramos et al. 2015). En resumen, nuestros estudios han permitido identificar una nueva perspectiva como parte de los esfuerzos para identificar un blanco farmacológico que permita reducir la inflamación periferal y, tal vez, la neuroinflamación que exhiben estos pacientes.

Conclusiones

La infección por VIH provoca una reacción inmune inflamatoria que se inicia durante la fase aguda y se acentúa conforme la infección avanza hasta convertirse en una manifestación inflamatoria crónica del síndrome. Las consecuencias de la inflamación crónica deterioran no solo el sistema inmune sino que compromete la funcionalidad de órganos vitales provocando que se desarrollen enfermedades no relacionadas al VIH. Es evidente que la disminución en el número y funcionalidad de las células del sistema inmune tiene consecuencias significativas en la capacidad que tiene el paciente en responder al reto viral. Más aun, los procesos inflamatorios exagerados que ejecuta el cuerpo para eliminar al VIH terminan siendo detrimentales para el paciente dado que afecta órganos y amplifica la infección. Los esfuerzos para comprender los mecanismos celulares y

moleculares que median la inflamación crónica han rendido dividendos ya que se han identificado varios factores que facilitan la inflamación crónica. Nuestro grupo de investigación ha adelantado la comprensión de los procesos inflamatorios dado que hemos identificado la perspectiva neuroinmune de la inflamación crónica provocada por el VIH. Más aun, nuestras investigaciones han identificado un potencial candidato farmacológico, $\alpha 7$, para desarrollar terapia dirigida a reducir la inflamación crónica y así reducir las condiciones asociadas a la inflamación.

Referencias

- Aberg JA (2012) Aging, inflammation, and HIV infection. *Top Antivir Med* 20:101–105.
- Agarwal N, Iyer D, Patel SG, et al (2013) HIV-1 Vpr induces adipose dysfunction in vivo through reciprocal effects on PPAR/GR co-regulation. *Sci Transl Med* 5:213ra164. doi: 10.1126/scitranslmed.3007148
- Allers K, Fehr M, Conrad K, et al (2014) Macrophages accumulate in the gut mucosa of untreated HIV-infected patients. *J Infect Dis* 209:739–748. doi: 10.1093/infdis/jit547
- Ancuta P, Kamat A, Kunstman KJ, et al (2008) Microbial translocation is associated with increased monocyte activation and dementia in AIDS patients. *PloS One* 3:e2516. doi: 10.1371/journal.pone.0002516
- Anton PA, Elliott J, Poles MA, et al (2000) Enhanced levels of functional HIV-1 co-receptors on human mucosal T cells demonstrated using intestinal biopsy tissue. *AIDS Lond Engl* 14:1761–1765.
- Appay V, Sauce D (2008) Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences. *J Pathol* 214:231–241. doi: 10.1002/path.2276
- Baker J, Ayenew W, Quick H, et al (2010) High-density lipoprotein particles and markers of inflammation and thrombotic activity in patients with untreated HIV infection. *J Infect Dis* 201:285–292. doi: 10.1086/649560
- Ballester LY, Capó-Vélez CM, García-Beltrán WF, et al (2012) Up-regulation of the neuronal nicotinic receptor $\alpha 7$ by HIV glycoprotein 120: potential implications for HIV-associated neurocognitive disorder. *J Biol Chem* 287:3079–3086. doi: 10.1074/jbc.M111.262543
- Barré-Sinoussi F, Ross AL, Delfraissy J-F (2013) Past, present and future: 30 years of HIV research. *Nat Rev Microbiol* 11:877–883. doi: 10.1038/nrmicro3132
- Bracci L, Lozzi L, Rustici M, Neri P (1992) Binding of HIV-1 gp120 to the nicotinic receptor. *FEBS Lett* 311:115–118.
- Brenchley JM, Douek DC (2008) HIV infection and the gastrointestinal immune system. *Mucosal Immunol* 1:23–30. doi: 10.1038/mi.2007.1
- Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, et al (2006) Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med* 12:1365–1371. doi: 10.1038/nm1511
- Day CL, Kaufmann DE, Kiepiela P, et al (2006) PD-1 expression on HIV-specific T cells is associated with T-cell exhaustion and disease progression. *Nature* 443:350–354. doi: 10.1038/nature05115
- Deeks SG (2009) Immune dysfunction, inflammation, and accelerated aging in patients on antiretroviral therapy. *Top HIV Med Publ Int AIDS Soc USA* 17:118–123.
- Deeks SG (2011) HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med* 62:141–155. doi: 10.1146/annurev-med-042909-093756
- Deeks SG, Tracy R, Douek DC (2013) Systemic Effects of Inflammation on Health during Chronic HIV Infection. *Immunity* 39:633–645. doi: 10.1016/j.immuni.2013.10.001
- Guadalupe M, Reay E, Sankaran S, et al (2003) Severe CD4+ T-cell depletion in gut lymphoid tissue during primary human immunodeficiency virus type 1 infection and substantial delay in restoration following highly active antiretroviral therapy. *J Virol* 77:11708–11717.
- Hearps AC, Martin GE, Rajasuriar R, Crowe SM (2014) Inflammatory Co-morbidities in HIV+ Individuals: Learning Lessons from Healthy Ageing. *Curr HIV/AIDS Rep*. doi: 10.1007/s11904-013-0190-8
- Highleyman L (2010) Inflammation, immune activation, and HIV. *BETA Bull Exp Treat AIDS Publ San Franc AIDS Found* 22:12–26.
- Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ (2012) Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 336:1268–1273. doi: 10.1126/science.1223490
- Khan NA, Di Cello F, Stins M, Kim KS (2007) Gp120-mediated cytotoxicity of human brain microvascular endothelial cells is dependent on p38 mitogen-activated protein kinase activation. *J Neurovirol* 13:242–251. doi: 10.1080/13550280701286531
- Kim CJ, McKinnon LR, Kovacs C, et al (2013) Mucosal Th17 cell function is altered during HIV infection and is an independent predictor of systemic immune activation. *J Immunol Baltim Md 1950* 191:2164–2173. doi: 10.4049/jimmunol.1300829
- Lin H, Chen W, Luo L, et al (2011) Cytotoxic effect of HIV-1 gp120 on primary cultured human retinal capillary endothelial cells. *Mol Vis* 17:3450–3457.
- Li Z, Xiong Y, Peng Y, et al (2005) Specific inhibition of HIV-1 replication by short hairpin RNAs targeting human cyclin T1 without inducing apoptosis. *FEBS Lett* 579:3100–3106. doi: 10.1016/j.febslet.2005.04.074
- Mattapallil JJ, Douek DC, Hill B, et al (2005) Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection. *Nature* 434:1093–1097. doi: 10.1038/nature03501
- McDonald B, Moyo S, Gabaitiri L, et al (2013) Persistently elevated serum interleukin-6 predicts mortality among adults receiving combination antiretroviral therapy in Botswana: results from a clinical trial. *AIDS Res Hum Retroviruses* 29:993–999. doi: 10.1089/AID.2012.0309
- Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, et al (2006) Lack of mucosal immune reconstitution during prolonged treatment of acute and early HIV-1 infection. *PLoS Med* 3:e484. doi: 10.1371/journal.pmed.0030484
- Nasi M, Pinti M, Mussini C, Cossarizza A (2014) Persistent inflammation in HIV infection: established concepts, new perspectives. *Immunol Lett* 161:184–188. doi: 10.1016/j.imlet.2014.01.008
- Popovic M, Tenner-Racz K, Pelsler C, et al (2005) Persistence of HIV-1 structural proteins and glycoproteins in lymph nodes of patients under highly active antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:14807–14812. doi: 10.1073/pnas.0506857102
- Ramos FM, Delgado-Vélez M, Ortiz ÁL, et al (2015) Expression of CHRFAM7A and CHRNA7 in neuronal cells and postmortem brain of HIV-infected patients: considerations for HIV-associated neurocognitive disorder. *J Neurovirol*. doi: 10.1007/s13365-015-0401-8
- Raymond AD, Campbell-Sims TC, Khan M, et al (2011) HIV Type 1 Nef is released from infected cells in CD45(+) microvesicles and is present in the plasma of HIV-infected individuals. *AIDS Res Hum Retroviruses* 27:167–178. doi: 10.1089/aid.2009.0170
- Santoso M, Righi E, Lindstrom V, et al (2009) HIV-1 envelope protein gp120 is present at high concentrations in secondary lymphoid organs of individuals with chronic HIV-1 infection. *J Infect Dis* 200:1050–1053. doi: 10.1086/605695
- Stacey AR, Norris PJ, Qin L, et al (2009) Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections. *J Virol* 83:3719–3733. doi: 10.1128/JVI.01844-08
- Tedgui A (2011) Focus on Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31:958–959. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.227355
- Vassallo M, Mercié P, Cottalorda J, et al (2012) The role of lipopolysaccharide as a marker of immune activation in HIV-1 infected patients: a systematic literature review. *Virol J* 9:174. doi: 10.1186/1743-422X-9-174
- Waki K, Freed EO (2010) Macrophages and Cell-Cell Spread of HIV-1. *Viruses* 2:1603–1620. doi: 10.3390/v2081603
- Woods SP, Moore DJ, Weber E, Grant I (2009) Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders. *Neuropsychol Rev* 19:152–168. doi: 10.1007/s11065-009-9102-5
- Zeng M, Smith AJ, Wietgrefe SW, et al (2011) Cumulative mechanisms of lymphoid tissue fibrosis and T cell depletion in HIV-1 and SIV infections. *J Clin Invest* 121:998–1008. doi: 10.1172/JCI41517