

## Neuropatogénesis inducida por el virus del sida: estrategias terapéuticas frente a la neurodegeneración inducida por la glucoproteína gp120/Tat en el sistema nervioso central

José J. Merino, M. Luisa Montes, Almudena Blanco, María J. Bustos, Celia Oreja-Guevara, Carmen Bayón, Antonio Cuadrado, Genny Lubrini, Irene Cambrón, Ainoa Muñoz, Susana Cebolla, María Gutiérrez-Fernández, José I. Bernardino, José R. Arribas, Milan Fiala

**Resumen.** La neuroinflamación constituye un proceso clave en la neuropatogénesis del virus del sida como consecuencia de la activación aberrante de receptores de quimiocinas (CXCR4, CX3CR1 y CCR5), ya que la liberación de citocinas proinflamatorias por las células infectadas amplifica la neurotoxicidad microglial y genera lipoperóxidos y especies reactivas de oxígeno que, en última instancia, dañan la neurona. Por otro lado, la neurotoxina Tat induce alteraciones dendríticas por interacción con el receptor LRP (receptor de lipoproteínas de baja densidad) e induce una excesiva estimulación de los receptores de N-metil D-aspartato. Además, la interacción aberrante de la glucoproteína gp120 con el receptor CXCR4 induce apoptosis dependiente de caspasa 3 (también libera ceramida) y activa las proteínas apoptóticas p53 y retinoblastoma como mecanismos neurotóxicos asociados a la disfunción neural en el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1). Asimismo, la gliosis/activación microglial y la liberación de factores virales por los monocitos infectados, y el incremento de determinadas quimiocinas en el líquido cefalorraquídeo (MCP-1 y fractalcina, entre otras), contribuyen a la neuropatogénesis del VIH-1. Por otro lado, se han detectado depósitos de alfa-sinucleína y de beta-amiloide en cerebros *post mortem* de seropositivos de edad avanzada. Además, se han descrito varios marcadores sistémicos relacionados con los efectos degenerativos del virus y de sus neurotoxinas en el sistema nervioso central, tales como osteopontina, CD163 y fractalcina, entre otros. Por último, se han realizado ensayos clínicos basados en estrategias protectoras relacionadas con la inhibición de proteínas apoptóticas (inhibidores de GSK-3 beta), con inhibidores de la activación microglial (minociclina), antioxidantes (selegilina) o factores tróficos (IGF-1, hormona del crecimiento o eritropoyetina), que muestran efectos beneficiosos como tratamientos complementarios a la terapia antirretroviral.

**Palabras clave.** CX3CR1/fractalcina. CXCR4/SDF-1. Neuroinflamación. Neurosida. Quimiocinas. VIH-1.

### Neurodegeneración inducida por el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1)

El sistema nervioso central es extraordinariamente vulnerable a la toxicidad inducida tanto por el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) y sus neurotoxinas (glucoproteína gp120 III  $\beta$  y Tat<sub>1-72</sub>). Actualmente, en la era de la terapia antirretroviral (HAART, *highly active antiretroviral therapy*) los trastornos neurológicos asociados a la infección por VIH-1 representan un factor importante ligado a la morbilidad en el VIH-1 [1-4], ya que la infección viral en fases crónicas puede conducir a alteraciones motoras asociadas a demencia subcortical [2,5]. De hecho, las complicaciones en los estadios finales de la demencia por VIH-1 afectan al 9-11%

de la población infectada [3-5,6]. Básicamente, se evidencian trastornos cognitivos menores que se pueden paliar mediante la terapia antirretroviral [4] y que se han categorizado en tres grados de disfunción cognitiva: seropositivos asintomáticos desde un punto de vista cognitivo, seropositivos con trastorno cognitivo medio y pacientes con demencia asociada a infección por VIH-1, prácticamente erradicada en la actualidad gracias a los tratamientos antirretrovirales [7].

Existen dos tipos de tropismos virales: los VIH M-trópicos, que usan predominantemente el receptor de quimiocinas CCR5 e infectan con más eficiencia a macrófagos/células T, los virus T-trópicos, que usan el receptor CXCR4, y aquellos duales (CCR5+/CXCR4+). La mayoría de los tropismos son

Instituto de Investigación Sanitaria; IdiPaz. Unidad de Investigación; Fundación para la Investigación Biomédica, FIBHULP. Servicio de Cirugía Experimental; Hospital Universitario La Paz, HULP (J.J. Merino, M.J. Bustos). Servicio de Medicina Interna; Unidad VIH; HULP; Universidad Autónoma de Madrid, UAM; IdiPaz (M.L. Montes, J.I. Bernardino, J.R. Arribas). ImmunoMolecular Biology Lab; Hospital General Universitario Gregorio Marañón (A. Blanco). Servicio de Neurología; Unidad de Neuroinmunología Clínica; HULP; IdiPaz (C. Oreja-Guevara, G. Lubrini). Servicio de Psiquiatría; HULP; IdiPaz (C. Bayón, I. Cambrón, A. Muñoz, S. Cebolla). Departamento de Bioquímica y Biología Molecular; Facultad de Medicina; UAM; IdiPaz. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas, CIBERNED (A. Cuadrado). Laboratorio de Neurociencia y Cerebrovascular; HULP; IdiPaz; Madrid, España (M. Gutiérrez-Fernández). Departamento de Medicina; UCLA School of Medicine; Los Angeles, California, Estados Unidos (M. Fiala).

#### Correspondencia:

Dr. José Joaquín Merino Martín. Instituto de Investigación Sanitaria. IdiPaz. Hospital Universitario La Paz. Edificio I+D (HULP). Servicio de Cirugía Experimental. Paseo de la Castellana, 261. E-28046 Madrid.

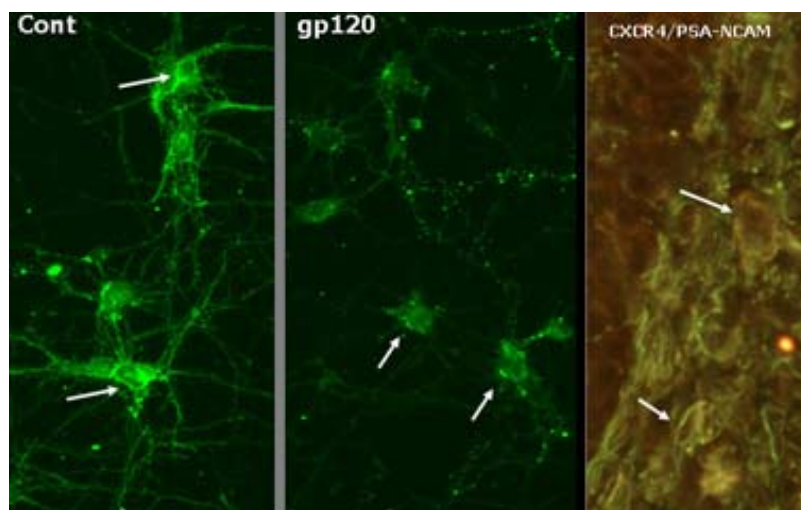
#### E-mail:

memartinjosej29@gmail.com

#### Financiación:

Proyecto Ramón y Cajal, IP, a J.J.M.: 'Papel de las quimiocinas, de la eritropoyetina (EPO) y de las células madre como moléculas reparadoras del daño neural inducido por la glucoproteína gp120 del VIH-1 en el hipocampo de rata *in vitro* e *in vivo*'.

**Figura 1.** Efecto neurotóxico de la glucoproteína gp120 III  $\beta$  en cultivos de neuronas corticales de rata (E17), con reducción de la arborización dendrítica, y colocalización de PSA-NCAM/CXCR4 (detalle) en el giro dentado de rata.



#### Agradecimientos:

A la Dra. M.A. Muñoz-Fernández, del ImmunoMolecular Biology Lab, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, de Madrid.

Aceptado tras revisión externa:  
15.07.10.

#### Cómo citar este artículo:

Merino JJ, Montes ML, Blanco A, Bustos MJ, Oreja-Guevara C, Bayón C, et al. Neuropatogénesis inducida por el virus del sida: estrategias terapéuticas frente a la neurodegeneración inducida por la glucoproteína gp120/Tat en el sistema nervioso central. Rev Neurol 2011; 52: 101-11.

© 2011 Revista de Neurología

CCR5 positivos y los CXCR4+ son muy escasos [8]. Asimismo, también pueden utilizar el receptor CCR3 como correceptor los virus M-trópicos, que infectan de forma más eficiente a las células de microglía (CCR3+ y CCR5+) en comparación con macrófagos-monocitos CCR5+ [9]. Los receptores de quimiocinas, citocinas quimiotácticas (8-11 kDa), constituyen un grupo de pequeñas citocinas acopladas a proteínas G que se clasifica en varias familias dependiendo del posicionamiento de sus residuos de cisteína [10]. Clásicamente, su función estriba en el reclutamiento de leucocitos o macrófagos en zonas de lesión [10] y desempeñan un papel relevante como neuromoduladores, en plasticidad neuronal (Fig. 1) y en inflamación asociada a trastornos neurológicos [11-13].

La infección en el sistema nervioso central se produce por la interacción del virus con los receptores de quimiocinas, ya que la glucoproteína gp120 III del VIH-1 induce apoptosis por interacción con receptores CD4 en células T y con los mencionados receptores de quimiocinas en neuronas y microglía (CXCR4, CCR5, CX3CR1) [9,14], a pesar de que las neuronas son CD4 negativas [8,14]. De hecho, la glucoproteína gp120 III  $\beta$  y su ligando natural (SDF-1 $\alpha$ , factor 1 $\alpha$  derivado del estroma) compiten por la unión al receptor CXCR4 [14], mientras que RANTES (*regulated upon activation, normal T cells expressed and secreted*) compite por la unión a su re-

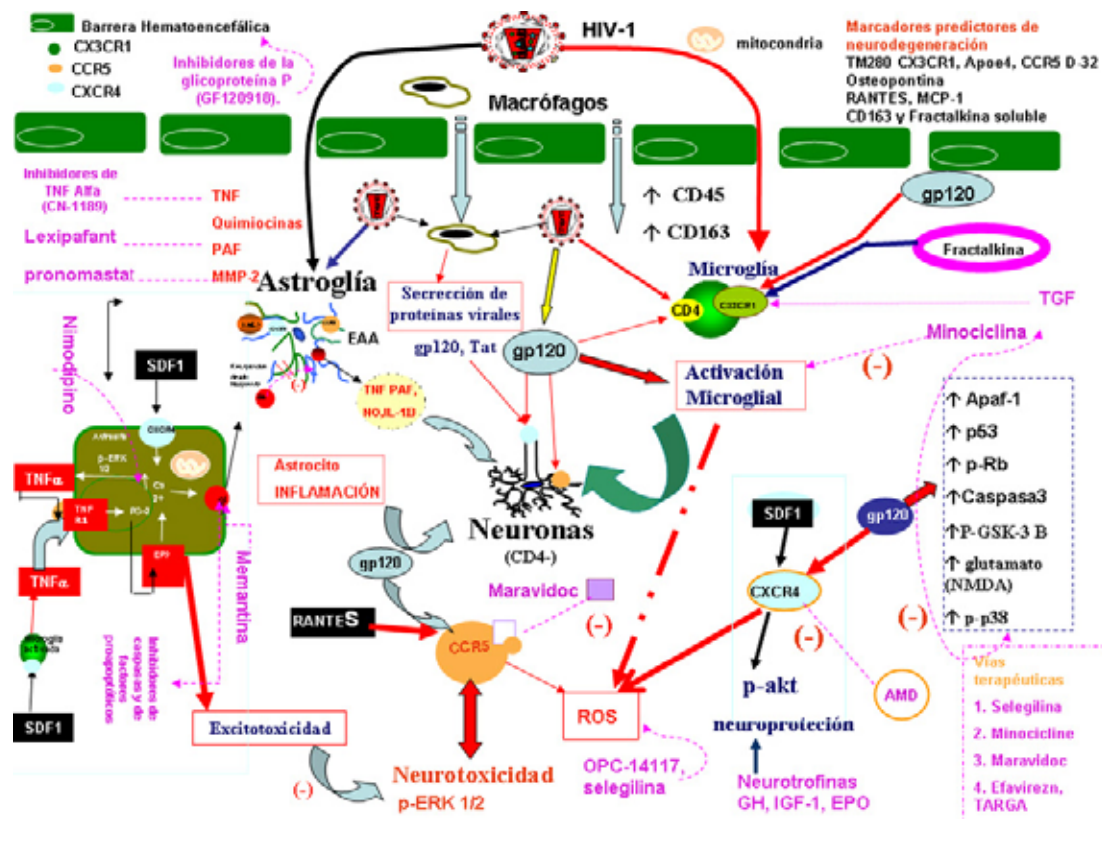
ceptor CCR5 (Fig. 2) [15,16], y se asocia el polimorfismo para  $\delta^{32}$  CCR5 con deterioro cognitivo en el VIH-1 [15]. No obstante, formas truncadas del SDF-1 $\alpha$  (SDF-1 $_{5-67}$ ) por la acción de metaloproteínasa 2 inducen neurodegeneración en los ganglios basales, como consecuencia de la interacción con otro receptor de quimiocina denominado CX3CR en vez de CXCR4 [16]. Por tanto, niveles elevados del SDF-1 $\alpha$  y de determinadas quimiocinas en cerebros *post mortem* y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de seropositivos se asocian con deterioro cognitivo [17-19].

Aunque el recuento de CD4+ y los niveles de carga viral en el plasma o en el LCR se correlacionan con la gravedad del deterioro cognitivo [4], el hecho de que pudieran existir niveles indetectables de carga viral no excluye dicho deterioro [20,21].

El VIH-1 se establece como reservorio dentro del sistema nervioso central en macrófagos perivasculares y en microglía por interacción con los receptores de quimiocinas, ya que en estadios tempranos de la infección por VIH-1 se produce la infiltración de macrófagos en el sistema nervioso central [9,18, 19]. Consecuentemente, la liberación de citocinas proinflamatorias y de neurotoxinas (gp120 y/o Tat) por parte de las células infectadas amplifica la respuesta inflamatoria y libera factores solubles –quimiocinas, citocinas, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), factor de activación plaquetaria, eicosanoides, ácido quinolínico y CXCL10, entre otras [13,22-24]–, que inducen una sobreactivación de los receptores de N-metil D-aspartato (NMDA) y amplifican la neurotoxicidad microglial [15,22-24] (Fig. 2). Además, la liberación de TNF- $\alpha$  y de óxido nítrico altera la capacidad recaptadora de glutamato por parte de los transportadores astrogiales (que recaptan glutamato, EE2T) y conduce a excitotoxicidad [15,20,23,25] (Fig. 2). Asimismo, la activación aberrante de los receptores de quimiocinas (CXCR4) por parte de la glucoproteína gp120 III  $\beta$  [6,22] libera SDF-1 $\alpha$  en astrocitos reactivos, y la liberación de TNF- $\alpha$  por la microglía amplifica la liberación de glutamato en astrocitos reactivos, lo que conduce a excitotoxicidad [23,25] (Fig. 2). Por otro lado, la encefalitis inducida por el VIH-1 es consecuencia de los efectos inflamatorios crónicos y guarda una estrecha correlación con la carga viral presente y con la activación glial en el cerebro [9,15].

Las quimiocinas pueden actuar como neuromoduladores en el sistema nervioso central, ya que pueden inducir la liberación de neurotransmisores bajo inflamación o situaciones patológicas [26]. Además, se han detectado niveles elevados de prostaglandina E2 y del mediador inflamatorio COX-2 en el córtex de pacientes seropositivos [27,28], junto con

**Figura 2.** Neurotoxicidad inducida por el virus del sida y sus neurotoxinas (gp120 y/o Tat): estrategias neuroprotectoras frente a la activación microglial y excitotoxicidad e inflamación en el sistema nervioso central. Los monocitos infectados liberan factores solubles y mediadores inflamatorios (factor de necrosis tumoral, factor de activación plaquetaria, interleucina 1β) que amplifican la inflamación en astrocitos e inducen activación microglial por parte de las neurotoxinas virales (Tat y gp120 III β). La inflamación amplifica la liberación de factores solubles e impide la recaptación de glutamato por parte de los astrocitos, lo que conduce a excitotoxicidad. La disfunción sináptica se debe a la activación de calpaínas y metaloproteasas, ya que la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) altera la densidad postsináptica y degrada el marcador postsináptico PSD-95. Por otro lado, las células gigantes multinucleadas y la microglía, sobre todo en la zona rostral, podrían potenciar el daño a los progenitores neurales bajo infección viral. Además, la activación aberrante de los receptores de quimiocinas (CXCR4 y CCR5) por parte de las proteínas virales (gp120 III β y/o Tat) produce la despolarización mitocondrial, induce la liberación de citocromo c y activa las proteínas apoptóticas p53, retinoblastoma y caspasa 3 dentro de un conjunto de mecanismos neurotóxicos inducidos por la glicoproteína gp120 del VIH-1 en células neurales. De hecho, la gp120 III β compite por la unión con los receptores de quimiocinas (CXCR4, CCR5) en astroglia/neuronas, a pesar de que las neuronas son CD4 y el antagonista AMD3100 bloquea el receptor CXCR4, y el maraviroc (antagoniza el receptor CCR5) desempeña un valor terapéutico en el VIH-1. Se indican en color morado las vías terapéuticas de intervención, en rojo los mecanismos neurotóxicos y en azul los neuroprotectores. Asociados a tratamientos con antirretrovirales que disminuyen la carga viral, el uso de compuestos antiinflamatorios reduce la inflamación crónica y la apoptosis en células neurales (productos en morado).



altos niveles de las proteínas virales y de varias quimiocinas (como MCP-1 o IP-10) en el LCR, que se relacionan con el reclutamiento de células inflamatorias al cerebro desde la circulación y con la existencia de encefalitis o deterioro cognitivo en el VIH-1 [10,24,27]. De hecho, la inflamación crónica puede conducir a la pérdida de mielina y de neuronas piramidales/interneuronas [19,28]. Además, existe una correlación entre el deterioro cognitivo y las

alteraciones de la morfología de las dendritas, ya que la infección por VIH-1 reduce el número de espinas sinápticas [29,30]. Por otra parte, el VIH-1 interfiere negativamente con la neurogénesis en cultivos de progenitores neurales, ya que la glicoproteína gp120 III β al interactuar con el receptor CXCR4 inhibe las capacidades quimioatrayente y proliferativa del SDF-1α [31], lo que contribuye a la neuropatogénesis del VIH-1 [31].

El VIH-1 produce una mayor incidencia de enfermedades neurodegenerativas en seropositivos (Parkinson, Alzheimer y  $\alpha$ -sinucleopatologías), puesto que aumenta los depósitos de  $\alpha$ -sinucleína en la sustancia negra y en la corteza cerebral [32-34]. En efecto, existe una relación inversa entre la carga viral, los niveles de dopamina y el grado de deterioro cognitivo en áreas cerebrales como el núcleo caudado, el putamen, el globo pálido y la sustancia negra [32]. Por otro lado, la presencia de depósitos de  $\beta$ -amiloides constituye un factor epidemiológico relevante, que aumenta el riesgo de enfermedad de Alzheimer en seropositivos de edad superior a 65 años [33,34].

### Relación entre inflamación y activación microglial mediada por el sistema quimiocinas CX3CR1/fractalcina: implicaciones en la neuropatogénesis del VIH-1

Las células de microglía (CD11c+, CD45+ y CXCR4/CCR5+) constituyen el principal tipo celular infectado por el VIH-1 en el sistema nervioso central junto con los monocitos circulantes (CD14+) [22]. Existe una relación inversa entre la rápida progresión del sida tanto con el número de células de microglía activada como con la presencia de transportadores astrogiales EAAT-2, que recaptan glutamato tal como se indicó con anterioridad [23]. Desde un punto de vista anatomopatológico, se ha descrito inmunoreactividad para microglía activada CD40+ y para una población única de microglía ramificada CD163+ y CD45+, además de altos niveles de la quimiocina CXCL8 en varias áreas cerebrales de seropositivos con encefalitis por VIH-1 [35-37]. Los macrófagos y las células de microglía inducen una respuesta inmune en el cerebro asociada a la producción de  $\alpha$  y de  $\beta$ -quimiocinas como consecuencia de la infección viral [15,17]. De hecho, se han detectado altos niveles de  $\beta$ -quimiocinas (CCR5/ RANTES, CCL2, MIP-1 $\alpha$ ,  $\beta$ ) en el LCR de seropositivos [18,22] cuya función principal radica en la quimioatracción de monocitos [10]. Así, CD40 y su ligando CD40L facilitan la expresión de quimiocinas y aumentan el reclutamiento de mediadores inflamatorios al cerebro dañado [35]. Por otro lado, el balance de los niveles de proteínas CD200/CD200R podría regular la cronicidad de la activación microglial y ejercer efectos neurotóxicos en la infección por VIH-1, de forma similar a como acontece en patologías neurodegenerativas (Parkinson o Alzheimer), donde existe un balance alterado de los niveles de tales proteínas [38].

Por otra parte, niveles elevados de fractalcina = CX3CL1 en el LCR de seropositivos incrementan la

inflamación en el cerebro de y se relacionan con deterioro cognitivo (ligando que interacciona con el receptor CX3CR1 en microglía y en el endotelio vascular), ya que contribuyen a la migración de monocitos infectados a través de la barrera hematoencefálica [10,18]. No obstante, la fractalcina (como otras quimiocinas, por ejemplo, RANTES) puede desempeñar un papel dual como citocina neuroprotectora o neurotóxica [39,40]. De hecho, CX3CL1/fractalcina ejerce un papel antiinflamatorio, inhibe la activación microglial [41] e induce neuroprotección frente a la neurotoxicidad de gp120 III  $\beta$  en cultivos de neuronas de hipocampo por interacción con el receptor CX3CR1, ya que aumenta la expresión de genes antiapoptóticos (*p-akt*, *Bcl-2*) [22,42]. Además, la fractalcina regula la activación microglial vía CX3CR1, ya que la infección viral y la liberación de neurotoxinas virales incrementan los niveles de CD163 en microglía activada [36,41,43].

Por otro lado, la fractalcina puede liberarse de la membrana como isoforma soluble bajo excitotoxicidad por la acción de metaloproteasas (ADAM17), mecanismo clave en supervivencia neuronal que lleva a cabo un papel importante sobre el control de la activación microglial vía CX3CR1 [41]. De hecho, la fractalcina regula la liberación de TNF- $\alpha$  en células microgliales portadoras del receptor CX3CR1 [40], y la deficiencia del receptor CX3CR1 en ratones transgénicos aumenta la vulnerabilidad al daño neuronal por un dramático incremento de la activación microglial [40,43]. A su vez, otros factores solubles como el TGF- $\beta$  (*transforming growth factor  $\beta$* ) regulan la activación microglial, ya que incrementa la expresión de CX3CR1 e inhibe la señalización mediada por fractalcina en células de microglía [43,44]. Recientemente, se ha descrito un papel del sistema CX3CR1/fractalcina en procesos de activación microglial en la sustancia negra de roedores con enfermedad de Parkinson [45]. Por tanto, el sistema CX3CR1/fractalcina constituye una diana de la acción de fármacos neuroprotectores frente al deterioro cognitivo en el VIH-1 y de compuestos antiinflamatorios/antioxidantes capaces de paliar la activación microglial bajo neurodegeneración [46].

### Neurodegeneración inducida por las neurotoxinas Tat y gp120 III $\beta$ del VIH-1 en el sistema nervioso central

#### Neurodegeneración inducida por la proteína Tat en el VIH-1

La proteína Tat 1 (transactivador de la transcripción)

**Tabla I.** Marcadores de neurodegeneración, inflamación y activación microglial implicados en la neuropatogénesis del virus de la inmunodeficiencia humana 1.

Moléculas	Efecto fisiológico	Tratamiento terapéutico
<b>Mediadores inflamatorios. Quimiocinas</b>		
CXCR4	Su activación aberrante fosforila p53, Apaf-1 y activa Rb (fosforila retinoblastoma) [56,57]	<i>AMD3100</i> [55] (antagonista del receptor CXCR4)
Aumento de $\alpha/\beta$ -quimiocinas [17]	Reclutamiento de monocitos en zonas de lesión [10]	
CXCL10/IP-10	Potencia la transmisión sináptica [26]	
CXCL12 = SDF-1 $\alpha$ (CSF) [16]	Activa la caspasa 3 [16,55] e induce neuroprotección por fosforilación de Akt [42]	
CXCL10 (se une a CXCR3) [16]	Aumenta los niveles intracelulares de Ca <sup>2+</sup> [10]	
SDF-1 $\alpha$ truncado (se une a CXCR3)	Activa la caspasa 3 vía CXCR3 en los ganglios basales [16]	
CCL2 (MCP-1) [17]	Estudios de neuroimagen en el estudio CHARTER indican que el 34% de voluntarios seropositivos muestra anomalías en la sustancia blanca y niveles elevados de MCP-1 como predictores de daño [17,71]	
MIP-1 $\alpha/\beta$ [24,75]	Se asocia con riesgo de demencia por VIH-1 [17,24]	<i>Maraviroc</i> [74] (bloqueante del receptor CCR5)
CCL5 = RANTES	Induce neuroprotección o neurotoxicidad vía CCR5 [13-15]	
Polimorfismo delta CCR5	Se asocia con deterioro cognitivo en el VIH-1 [13,27]	
CX3CR1/fractalina [39,41]	Se incrementa en el líquido cefalorraquídeo de pacientes seropositivos [17] Regula la activación microglial [41] Induce neuroprotección en cultivos de hipocampo tratados con gp120 III $\beta$ Induce inflamación en el líquido cefalorraquídeo [61] de pacientes seropositivos	
<b>Marcadores de excitotoxicidad</b>		
Ácido quinolínic N-tox (amina neurotóxica)	Se liberan por la acción de macrófagos e inducen excitotoxicidad [15]	RAP (bloquea LRP) [50]
Glutamato	Aumenta la excitotoxicidad [39] También interacciona con los receptores de NMDA [49] e induce efectos neurotóxicos y activa LRP [49,50]	<i>Memantina</i> [71], estudio Namenda (antagonista de receptores NMDA)
Receptores de NMDA [49]	Su sobreactivación se relaciona con neurodegeneración en el VIH-1 [49]	
Decremento en la expresión de Kv Receptores K <sup>+</sup> dependientes de voltaje	Alteraciones en canales de membrana [49]	
<b>Estrés oxidativo [52-54]</b>		
Ceramida, esfingomielina, esfingomielasa, lipoperóxidos, proteínas oxidadas	Disfunción mitocondrial [52] (alteraciones de la permeabilidad mitocondrial)	<i>Antioxidantes</i> [72] Nimodipino Selegilina [70] OPC-14117
Niveles incrementados de Ca <sup>2+</sup> intracelular	Aumento del estrés oxidativo en cultivos de neuronas corticales tratadas con gp120 [52]	Nimodipino
<b>Marcadores sinápticos</b>		
PSD-95 [49]	Activación de proteasas dependientes de Ca <sup>2+</sup> que alteran la densidad de proteínas postsinápticas [49]	

**Tabla I.** Marcadores de neurodegeneración, inflamación y activación microglial implicados en la neuropatogénesis del virus de la inmunodeficiencia humana 1 (cont).

Moléculas	Efecto fisiológico	Tratamiento terapéutico
<b>Marcadores de activación microglial</b>		
CD45, CD163, Mac-1 [36,37]	Tratamientos con minociclina (suprime la activación de JNK y reduce los niveles de i-NOS y de p-p38 <i>in vitro</i> [73] Disminuye la encefalitis e induce neuroprotección [73] Reduce la infiltración leucocitaria y/o reduce la activación microglial [73]	<i>Minociclina</i> [73]
<b>Marcadores de neurodegeneración: metaloproteasa II</b>	Contribuye a la neurodegeneración de la glucoproteína gp120 [16]	<i>Prinomastat</i> [16] (bloqueante de la metaloproteasa II)

i-NOS: sintasa del óxido nítrico; MIP: proteína inflamatoria de macrófagos; NMDA: N-metil D-aspartato; RANTES: *regulated upon activation, normal T cells expressed and secreted*; SDF-1 $\alpha$ : factor 1 $\alpha$  derivado del estroma.

del VIH-1 genera especies reactivas de oxígeno y aumenta la expresión de diferentes moléculas de adhesión celular (ICAM-1, VCAM-1) en microglía, lo que de nuevo facilita la migración de monocitos al cerebro [47]. Dentro de un conjunto sinérgico de mecanismos neurodegenerativos asociados a la neurotoxicidad de Tat, destaca la sobreestimulación de los receptores de NMDA, la liberación de glutamato, la apoptosis asociada a caspasa 3/9 (proapoptótica), la reducción de los niveles de Bcl-x y Bcl-2 (antiapoptóticas) y la liberación de citocromo c [30, 48,49]. Asimismo, Tat induce apoptosis dependiente de la activación de metaloproteína 2 y 9 [16] e induce fosforilación de la proteína apoptótica GSK-3  $\beta$  en células neurales [48].

El virus del sida (y concretamente su neurotoxina Tat) induce encefalitis, altera la morfología dendrítica y provoca el deterioro cognitivo mediante un conjunto sinérgico de mecanismos neurotóxicos, entre los que destaca el aumento de la actividad i-NOS (sintasa del óxido nítrico) y el incremento de los niveles intracelulares de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) dependiente de fosfolipasa C [30,49]. Además, Tat induce una drástica pérdida sináptica por interacción con el receptor LRP (receptor de lipoproteínas de baja densidad) [49], receptor endocítico que une múltiples ligandos de lipoproteínas y que participa en procesos de plasticidad neuronal. Además, dicho proceso puede revertirse farmacológicamente mediante la proteína RAP (proteína asociada al receptor LRP), que al unirse con alta afinidad al receptor LRP interfiere con la plasticidad neuronal [50] (Tabla I). De hecho, se han descrito polimorfismos para los ligandos de LRP asociados a deterioro cognitivo (apolipoproteína E4 y  $\alpha$ -macroglobulina), que se relacionan con el

deterioro cognitivo en el VIH-1 y con la demencia en la enfermedad de Alzheimer [51].

### Neurotoxicidad inducida por la glucoproteína gp120 en el sistema nervioso central: efectos mediados por la interacción con el receptor CXCR4

La liberación de especies reactivas de oxígeno [52], de lipoperóxidos [53] y de esfingolípidos (ceramida) [54] contribuye a la progresión de la disfunción neurológica en zonas subcorticales del cerebro de seropositivos [54]. De hecho, la producción de radicales libres contribuye a la neurotoxicidad de la glucoproteína gp120 III del VIH-1 y queda inhibida por el antagonista del receptor CXCR4 (AMD3100) [52] (Tabla I), lo que sugiere que el receptor CXCR4 participa directamente en las respuestas neurotóxicas virales y en la producción de especies reactivas de oxígeno en células neurales expuestas a la glucoproteína gp120 III  $\beta$  [52,53].

La activación aberrante del receptor CXCR4 por parte del VIH-1 (y de su neurotoxina gp120) induce apoptosis dependiente de los niveles de caspasa 3 en cultivos de neuronas del cerebelo, que se revierte mediante el bloqueo farmacológico del receptor CXCR4 con su antagonista AMD3100 [55]. Por otro lado, la estimulación de neuronas corticales con la glucoproteína gp120 III  $\beta$  aumenta la actividad de la proteína p53 (fosforila p53) e induce la expresión del gen proapoptótico *Apaf-1*, proceso que es independiente de la presencia de astrogliá en el medio [56]. Por el contrario, se han descrito efectos neuroprotectores asociados a la fosforilación de Akt (proteína implicada en supervivencia neuronal) como consecuencia de la unión de SDF-1 $\alpha$  al receptor

CXCR4 (su ligando natural). Sin embargo, la unión de gp120 al receptor CXCR4 no activa la proteína Akt, pero sí ejerce efectos neurotóxicos dependientes de la activación de otras vías de señalización celular [56,57]. Además, se ha descrito un aumento de la expresión de Apaf-1 (proteína apoptótica) en cultivos neuronales tratados con la glucoproteína gp120 III β, que queda inhibido por tratamientos con AMD3100, lo que indica que la activación aberrante del receptor CXCR4 constituye un mecanismo neuropatogénico asociado a disfunción neural en el VIH-1 [56]. Por otra parte, los dos ligandos del receptor CXCR4 (SDF-1α y gp120) ejercen efectos diferenciales sobre la activación de otras proteínas (por ejemplo, retinoblastoma/E2F-1), que indirectamente estabilizan p53. Por tanto, la acción opuesta que ejercen SDF-1α y la gp120 sobre la fosforilación de retinoblastoma (gp120 incrementa p-Rb, proteína 'neurodegenerativa') podría ser consecuencia de la regulación diferencial llevada a cabo por ambos ligandos sobre el receptor CXCR4 [57] (Tabla I).

Consecuentemente, la activación aberrante del receptor CXCR4 en neuronas contribuye a la apoptosis, al tiempo que el aumento de la permeabilidad mitocondrial y el incremento de los niveles de las proteínas apoptóticas Bax y PUMA contribuyen a la neuropatogénesis del VIH-1. Asimismo, se ha detectado inmunorreactividad para neuronas p53<sup>+</sup> o caspasa 3<sup>+</sup> en cultivos mixtos de neurona-glia y en cerebros *post mortem* de seropositivos con demencia por el VIH-1 [58].

### Biomarcadores asociados a deterioro cognitivo por el VIH-1

A pesar del decremento en la actual incidencia del VIH-1 gracias a la terapia antirretroviral, la prevalencia de los trastornos neurológicos sigue siendo un problema de actualidad en pacientes seropositivos. Varios estudios sugieren que el deterioro cognitivo puede revertirse parcialmente si se contrarresta la acción del virus en el sistema nervioso central, ya que el comienzo de la terapia antirretroviral se inicia con una mejora sustancial de los déficits neurológicos en seropositivos [4,6,21,59].

Recientes estudios indican que niveles reducidos de leptina en el LCR –un importante regulador de la homeostasis energética– se asocian con déficit cognitivos en pacientes seropositivos [60]. Por otro lado, se sabe que niveles elevados de fractalina soluble, MCP-1/CCL2, M2-microglobulina o ácido quinolínico, se correlacionan con el desarrollo y con la progresión de deterioro cognitivo [9,17,61]. Ade-

**Tabla II.** Modulación sobre los mecanismos neurodegenerativos inducidos por los fármacos frente al deterioro cognitivo en el VIH-1: intervenciones potenciales.

<b>Mantenimiento de la homeostasis del Ca<sup>2+</sup></b>	
Antagonistas de los receptores de NMDA (memantina) [71] y antagonistas de NMDA no competitivos	
Bloqueantes de los canales de Ca <sup>2+</sup> (nimodipino) [52]	
Quelantes intracelulares de Ca <sup>2+</sup>	
<b>Inhibición de vías apoptóticas</b>	
Bloqueantes de la permeabilidad mitocondrial	
Inhibidores de la caspasa 3 y 9 [27]	
Inhibidores de factores proapoptóticos (hormona del crecimiento o eritropoyetina) [77]	
<b>Inhibidores de la liberación de factores neurotóxicos de macrófagos y células de microglía</b>	
Inhibidores de la activación microglial (minociclina) [73]	
Inhibidores de PAF (lexipafant)	
Inhibidores de la actividad de la metaloproteasa II (prinomastat) [16]	
Inhibidores de TNF-α (CN-1189) [27]	
Antioxidantes (p. ej., OPC-14117, selegilina) [72]	
<b>Neuroprotección</b>	
Neurotrofinas (NGF) y neurohormonas (hormona del crecimiento, IGF-1)	
Mejora de los regímenes de accesibilidad de la terapia antirretroviral al sistema nervioso central (nanopartículas) [78]	
Inhibidores de la glucoproteína P (GF120918)	
<b>Terapia antirretroviral de gran actividad (efavirenz)</b>	
Inhibidores de MRP (MK571)	

IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*); MRP: *multidrug resistance-associated proteins*; NGF: *nerve growth factor*; NMDA: N-metil D-aspartato; PAF: factor de activación plaquetaria; TNF-α: factor de necrosis tumoral α.

más, niveles elevados del marcador CD44v6 en monocitos (receptor de osteopontina) se relacionan con encefalitis en monos rhesus infectados con el virus de la inmunodeficiencia [62,63].

Por otra parte, se han detectado niveles elevados de osteopontina en el plasma, aunque sus niveles no se correlacionan con el grado de demencia cuando se analizan en el LCR [62]. Asimismo, niveles elevados de fosfolipasa A2 en el LCR de macacos infectados por SIV se asocian con deterioro cognitivo [64].

Existe una correlación positiva entre el riesgo de demencia por VIH-1 y la presencia de altos niveles de la quimiocina CCL2 [17,24,27]. Igualmente, existe una relación entre niveles elevados de sCD14 y el tráfico de monocitos al cerebro [65] y, además, niveles elevados de lipopolisacárido tam-

bién se asocian con signos de deterioro cognitivo en el VIH-1 [66].

### Estrategias terapéuticas frente al deterioro cognitivo en el VIH-1

La caracterización de los mecanismos subyacentes a la degeneración neural secundaria es clave para entender el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas desde un contexto protector para mejorar la calidad de vida de pacientes con trastornos neurológicos [67]. Existen al menos 22 ensayos clínicos para el tratamiento de las complicaciones neurológicas asociadas a la infección por VIH-1, incluyendo la demencia por VIH-1, aunque ningún tratamiento clínico previene o revierte en su totalidad el deterioro cognitivo. En un reciente estudio, se asocia la presencia de altos niveles de carga viral en el LCR con déficit de representación cognitiva y con una baja penetrancia cuando se administró de forma prolongada la terapia antirretroviral en pacientes seropositivos [21,59].

Existen varios ensayos clínicos piloto realizados en el VIH-1 con inhibidores de la proteína GSK-3  $\beta$  (por ejemplo, litio y ácido valproico) [68]. De hecho, los tratamientos con litio aumentan el número de sinapsis en el hipocampo e inducen un efecto protector en pacientes seropositivos [69]. Por otro lado, la administración por vía oral de selegilina –inhibidor de la enzima monoamino oxidasa B– en un ensayo clínico no redujo el estrés oxidativo y tampoco evidenció cambios en los estudios de resonancia magnética (RM) [70]. A pesar de no observarse una mejora significativa en la representación cognitiva, este y otros ensayos clínicos previos indican que tratamientos con antirretrovirales de seis meses o superiores pueden paliar los déficit cognitivos [70]. Otro ensayo clínico multicéntrico (estudio Namenda) con memantina –antagonista de los receptores de NMDA– no evidenció mejoras neuropsicológicas en seropositivos tras tratamientos durante 16 semanas consecutivas, aunque los estudios de RM sí mostraron efectos neuroprotectores en su córtex parietal [71].

Otras vías de intervención farmacológica han mostrado efectos beneficiosos frente al deterioro cognitivo en pacientes tratados con medicación psiquiátrica, tales como inhibidores de la recaptación de serotonina (citalopram, paroxetina), antioxidantes [72] o inhibidores de la activación microglial (minociclina, antibiótico con función antiinflamatoria), que reduce la apoptosis en células de microglía [73]. Actualmente, se está desarrollando un ensayo clínico

con minociclina para el tratamiento del deterioro cognitivo en el VIH-1 (ACTG A5235) [73].

Por otro lado, tratamientos con antagonistas de los receptores de quimiocinas (por ejemplo, maraviroc, antagonista del receptor CCR5) reducen la endotoxemia en el intestino, pero muestran efectos beneficiosos limitados frente al deterioro cognitivo dada su escasa distribución en el sistema nervioso central [74]. Asimismo, existe una relación entre el riesgo de demencia por VIH-1 y niveles incrementados de CCL2 [75]. Finalmente, se están explorando tratamientos paliativos con IGF-1 (*insulin-like growth factor*, bloqueantes de los canales de calcio, neurotrofinas), hormona del crecimiento [76], eritropoyetina o inhibidores de la fosforilación de la proteína p38 MAPK, proteína clave en la inducción de encefalitis en el VIH-1 [29,77] o tratamientos futuros con nanopartículas que aumentan la eficacia y la distribución del fármaco [78] (Tabla I, tratamientos farmacológicos).

### Conclusión

En la actualidad no existe un marcador clínico sistémico eficaz y fidedigno que refleje el deterioro cognitivo en pacientes seropositivos. Pensamos que un control efectivo de la replicación viral en el sistema nervioso mediante la terapia antirretroviral es esencial y se debe complementar con otras estrategias farmacológicas protectoras que reduzcan la inflamación y la activación microglial que induce el virus (y sus neurotoxinas) dentro del sistema nervioso central (Tabla II, donde se indican los posibles mecanismos de actuación). En este sentido, la minociclina es un prometedor candidato para paliar los efectos adversos de la inflamación, tanto sistémica como cerebral. Por otro lado, los estudios clínicos con tratamientos antirretrovirales prolongados, complementados con tratamientos con fármacos neuroprotectores como memantina o selegilina (antioxidante), muestran resultados controvertidos y todavía deben investigarse nuevas vías farmacológicas. En un futuro podrían contemplarse terapias basadas en el desarrollo de nuevas formas/vías de administración (por ejemplo, nanopartículas sin efectos citotóxicos) que podrían aumentar la eficacia farmacológica de los fármacos que portasen. En nuestra opinión, la penetrancia es otro factor clave que determina la eficacia de la terapia antirretroviral para paliar el deterioro cognitivo en el VIH-1 [77]. Asimismo, la búsqueda de nuevos marcadores sistémicos predictores de una posible mejora cognitiva asociada a tratamientos antirretrovirales podría identificar nuevos marcadores,



aprovechando los recursos y oportunidades de colaboración internacional entre investigadores básicos y clínicos que ofrece el National Institute of Health estadounidense. En nuestra opinión, debería investigarse sobre los siguientes futuros planes de actuación: ¿cómo se regula el control virológico en el sistema nervioso y cuáles son las razones que justifican la persistencia actual de las enfermedades neurológicas en seropositivos considerando el efecto beneficioso de la terapia antirretroviral? ¿Cómo pueden utilizarse los biomarcadores sistémicos para monitorizar los trastornos neurológicos en el VIH-1? ¿Cómo afectan los factores genéticos o virales a la incidencia de trastornos neurológicos y sus comorbilidades en la infección por VIH-1? ¿Existe una expresión diferencial de marcadores predictores de deterioro cognitivo en el plasma y en el LCR de los pacientes?

#### Bibliografía

- Navia BA, Cho ES, Petito CK, Price RW. The AIDS dementia complex: II. Neuropathology. *Ann Neurol* 1986; 19: 525-35.
- Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Ann Neurol* 1986; 19: 517-24.
- Berger JR, Nath A. HIV dementia and the basal ganglia. *Intervirology* 1997; 40: 122-31.
- Everall I, Vaida F, Khanlou N, Lazzaretto D, Achim C, Letendre S, et al. Cliniconeuropathologic correlates of human immunodeficiency virus in the era of antiretroviral therapy. *J Neurovirol* 2009; 8: 1-11.
- Ellis RJ. Clinical trials in HIV CNS disease and treatment management. *J Neuroimmune Pharmacol* 2007; 2: 20-5.
- Martin SC, Wolters PL, Toledo-Tamula MA, Zeichner SL, Hazra R, Civitello L. Cognitive functioning in school-aged children with vertically acquired HIV infection being treated with highly active antiretroviral therapy (HAART). *Dev Neuropsychol* 2006; 30: 633-57.
- Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007; 69: 1789-99.
- Bachis A, Biggio F, Major EO, Mocchetti I. M- and T-tropic HIVs promote apoptosis in rat neurons. *J Neuroimmune Pharmacol* 2009; 4: 150-60.
- Genis P, Jett M, Bernton EW, Boyle T, Gelbard HA, Dzenko K, et al. Cytokines and arachidonic metabolites produced during human immunodeficiency virus (HIV)-infected macrophage-astroglia interactions: implications for the neuropathogenesis of HIV disease. *J Exp Med* 1992; 176: 1703-18.
- Asensio VC, Campbell IL. Chemokines in the CNS: plurifunctional mediators in diverse states. *Trends Neurosci* 1999; 22: 504-12.
- Merino JJ, Khan MZ, Bartolomé F, Fatatis A, Meucci O. Fractalkine down regulates neural cell adhesion molecule -NCAM 180- and PSA-NCAM in cortical neurons 6 DIV: regulation of chemokines upon neuroplastic changes in the rat prefrontal cortex in 'in vivo' and 'in vitro'. *FASEB J* 2008; 22: 449.
- Merino JJ, Aller M, Rubio S, Loscertales M, Nava MP, Arias J, et al. Splanchnic-brain crosstalk mediated by chemokines in portal hypertensive rats. *Int J Gastroenterol* 2009; 7: 2.
- Cartier L, Hartley O, Dubois-Dauphin M, Krause KH. Chemokine receptors in the central nervous system: role in brain inflammation and neurodegenerative diseases. *Brain Res Brain Res Rev* 2005; 48: 16-42.
- Miller RJ, Meucci O. AIDS and the brain: is there a chemokine connection? *Trends Neurosci* 1999; 22: 471-9.
- Kaul M, Garden GA, Lipton SA. Pathways to neuronal injury and apoptosis in HIV-associated dementia. *Nature* 2001; 410: 988-94.
- Zhang K, McQuibban GA, Silva C, Butler GS, Johnston JB, Holden J, et al. HIV-induced metalloproteinase processing of SDF-1 causes neurodegeneration. *Nat Neurosci* 2003; 6: 1064-71.
- Cinque P, Bestetti A, Marenzi R, Sala S, Gisslen M, Hagberg L, et al. Cerebrospinal fluid interferon-gamma-inducible protein 10 (IP-10, CXCL10) in HIV-1 infection. *J Neuroimmunol* 2005; 168: 154-63.
- Winkler C, Modi W, Smith MW, Nelson GW, Wu X, Carrington M, et al. Genetic restriction of AIDS pathogenesis by an SDF-1 chemokine gene variant. ALIVE Study, Hemophilia Growth and Development Study (HGDS), Multicenter AIDS Cohort Study (MACS), Multicenter Hemophilia Cohort Study (MHCS), San Francisco City Cohort (SFCC). *Science* 1998; 279: 389-93.
- Crews L, Patrick C, Achim CL, Everall IP, Masliah E. Molecular pathology of neuro-AIDS (CNS-HIV). *Int J Mol Sci* 2009; 10: 1045-63.
- Childers ME, Woods SP, Letendre S, McCutchan JA, Rosario D, Grant I, et al. Cognitive functioning during highly active antiretroviral therapy interruption in human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Neurovirol* 2008; 18: 1-8.
- Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, Best B, Clifford D, Collier AC, et al. Validation of the CNS penetration-effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol* 2008; 65: 65-70.
- Kaul M, Lipton SA. Chemokines and activated macrophages in HIV gp120-induced neuronal apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 8212-6.
- Xing HQ, Hayakawa H, Gelpi E, Kubota R, Budka H, Izumo S. Reduced expression of excitatory amino acid transporter 2 and diffuse microglial activation in the cerebral cortex in AIDS cases with or without HIV encephalitis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009; 68: 199-209.
- Sui Y, Li S, Pinson D, Adany I, Li Z, Villinger F, et al. Simian human immunodeficiency virus-associated pneumonia correlates with increased expression of MCP-1, CXCL10, and viral RNA in the lungs of rhesus macaques. *Am J Pathol* 2005; 166: 355-65.
- Bezzi P, Domercq M, Brambilla L, Galli R, Schols D, De Clercq E, et al. CXCR4-activated astrocyte glutamate release via TNF $\alpha$ : amplification by microglia triggers neurotoxicity. *Nat Neurosci* 2001; 4: 702-10.
- Rostène W, Kitabgi P, Parsadaniantz SM. Chemokines: a new class of neuromodulator? *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 895-903.
- Gendelman HE. Biomarkers, laboratory, and animal models for the design and development of adjunctive therapies for HIV-1 dementia and other neuroinflammatory disorders. *J Neuroimmune Pharmacol* 2007; 2: 8-13.
- Masliah E, Geb N, Cristian L, DeTeresa R, Wiley C. Patterns of neurodegeneration in HIV encephalitis. *J Neuro-AIDS* 1995; 1: 161-73.
- Bellizzi MJ, Lu SM, Gelbard HA. Protecting the synapse: evidence for a rational strategy to treat HIV-1 associated neurologic disease. *J Neuroimmune Pharmacol* 2006; 1: 20-31.
- Kim HJ, Martemyanov KA, Thayer SA. Human immunodeficiency virus protein Tat induces synapse loss via a reversible process that is distinct from cell death. *Neuroscience* 2008; 28: 12604-13.
- Okamoto S, Kang YJ, Brechtel CW, Siviglia E, Russo R, Clemente A, et al. HIV/gp120. Decreases adult neural progenitor cell proliferation via checkpoint kinase-mediated cell-cycle withdrawal and G1 arrest cell stem. *Cell* 2007; 1: 230-6.
- Khanlou N, Moore DJ, Chana G, Cherner M, Lazzaretto D, Dawes S, et al. Increased frequency of alpha-synuclein in the substantia nigra in human immunodeficiency virus infection. *J Neurovirol* 2009; 15: 131-8.
- Levy-Dweck S. HIV/AIDS fifty and older: a hidden and growing population. *J Gerontol Soc Work* 2005; 46: 37-50.
- Esiri MM, Biddolph SC, Morris CS. Prevalence of Alzheimer plaques in AIDS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 29-33.

35. D'Aversa TG, Eugenin EA, Berman JW. CD40-CD40 ligand interactions in human microglia induce CXCL8 (interleukin-8) secretion by a mechanism dependent on activation of ERK1/2 and nuclear translocation of nuclear factor-kappaB (NFkappaB) and activator protein-1 (AP-1). *J Neurosci Res* 2008; 86: 630-9.
36. Roberts ES, Masliah E, Fox HS. CD163 identifies a unique population of ramified microglia in HIV encephalitis (HIVE). *J Neuropathol Exp Neurol* 2004; 63: 1255-64.
37. Cosenza-Nashat MA, Kim MO, Zhao ML, Suh HS, Lee SC. CD45 isoform expression in microglia and inflammatory cells in HIV-1 encephalitis. *Brain Pathol* 2006; 16: 256-65.
38. Walker DG, Dalsing-Hernández JE, Campbell NA, Lue LF. Decreased expression of CD200 and CD200 receptor in Alzheimer's disease: a potential mechanism leading to chronic inflammation. *Exp Neurol* 2009; 215: 5-19.
39. Chapman GA, Moores K, Harrison D, Campbell CA, Stewart BR, Strijbos PJ. Fractalkine cleavage from neuronal membranes represents an acute event in the inflammatory response to excitotoxic brain damage. *J Neurosci* 2000; 20: RC87.
40. Zujovic V, Benavides J, Vigé X, Carter C, Taupin V. Fractalkine modulates TNF-alpha secretion and neurotoxicity induced by microglial activation. *Glia* 2000; 29: 305-15.
41. Cardona AE, Pioro EP, Sasse ME, Kostenko V, Cardona SM, Dijkstra IM, et al. Control of microglial neurotoxicity by the fractalkine receptor. *Nat Neurosci* 2006; 9: 917-24.
42. Meucci O, Fatatis A, Simen AA, Bushell TJ, Gray PW, Miller RJ. Chemokines regulate hippocampal neuronal signaling and gp120 neurotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 14500-5.
43. Ré DB, Przedborski S. Fractalkine: moving from chemotaxis to neuroprotection. *Nat Neurosci* 2006; 9: 859-61.
44. Chen S, Luo D, Streit WJ, Harrison JK. TGF-beta1 upregulates CX3CR1 expression and inhibits fractalkine-stimulated signaling in rat microglia. *J Neuroimmunol* 2002; 133: 46-55.
45. Shan S, Hong-Min T, Yi F, Jun-Peng G, Yue F, Yan-Hong T, et al. New evidences for fractalkine/CX3CL1 involved in substantia nigral microglial activation and behavioral changes in a rat model of Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2009; Apr 14. [Epub ahead of print].
46. Innamorato NG, Lastres-Becker I, Cuadrado A. Role of microglial redox balance in modulation of neuroinflammation. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 308-14.
47. Langford D, Masliah E. Crosstalk between components of the blood brain barrier and cells of the CNS in microglial activation in AIDS. *Brain Pathol* 2001; 11: 306-12.
48. Nguyen TB, Lucero GR, Chana G, Hult BJ, Tatro ET, Masliah E, et al. Glycogen synthase kinase-3beta (GSK-3beta) inhibitors AR-A014418 and B6B30 prevent human immunodeficiency virus-mediated neurotoxicity in primary human neurons. *J Neurovirol* 2009; 17: 1-5.
49. Eugenin EA, King JE, Nath A, Calderon TM, Zukin RS, Bennett MV, et al. HIV-tat induces formation of an LRP-PSD-95-NMDAR-nNOS complex that promotes apoptosis in neurons and astrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 3438-43.
50. Liu Y, Jones M, Hingtgen CM, Bu G, Laribee N, Tanzi RE, et al. Uptake of HIV-1 tat protein mediated by low-density lipoprotein receptor-related protein disrupts the neuronal metabolic balance of the receptor ligands. *Nat Med* 2000; 6: 1380-7.
51. Corder EH, Robertson K, Lannfelt L, Bogdanovic N, Eggertsen G, Wilkins J, et al. HIV-infected subjects with the E4 allele for APOE have excess dementia and peripheral neuropathy. *Nat Med* 1998; 4: 1182-4.
52. Arundhati J, Kalipada P. Human immunodeficiency virus type 1 gp120 induces apoptosis in human primary neurons through redox-regulated activation of neutral sphingomyelinase. *J Neurosci* 2004; 24: 9531-40.
53. Sacktor N, Haughey N, Cutler R, Tamara A, Turchan J, Pardo C, et al. Novel markers of oxidative stress in actively progressive HIV dementia. *J Neuroimmunol* 2004; 157: 176-84.
54. Boven LA, Gomes L, Hery C, Gray F, Verhoef J, Portegies P, et al. Increased peroxynitrite activity in AIDS dementia complex: implications for the neuropathogenesis of HIV-1 infection. *J Immunol* 1999; 162: 4319-27.
55. Bachis A, Mocchetti I. The chemokine receptor CXCR4 and not the N-methyl-D-aspartate receptor mediates gp120 neurotoxicity in cerebellar granule cells. *J Neurosci Res* 2004; 75: 75-82.
56. Khan MZ, Shimizu S, Jeegar P, Nelson A, My-Thao LE, Mullen M, et al. Regulation of neuronal P53 activity by CXCR4. *Mol Cell Neurosci* 2005; 30: 58-66.
57. Khan MZ, Brandimarti R, Patel J, Huynh N, Wang J, Huang Z, et al. Apoptotic and antiapoptotic effects of CXCR4: is it a matter of intrinsic efficacy? Implications for HIV neuropathogenesis. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004; 20: 1063-71.
58. Garden GA, Guo W, Jayadev S, Tun C, Balcaitis S, Choi J, et al. HIV associated neurodegeneration requires p53 in neurons and microglia. *FASEB J* 2004; 18: 1141-3.
59. Wojna V, Skolasky RL, Hechavarría R, Mayo R, Selnes O, McArthur JC, et al. Prevalence of human immunodeficiency virus-associated cognitive impairment in a group of hispanic women at risk for neurological impairment. *J Neurovirol* 2006; 12: 356-64.
60. Huang JS, Letendre S, Marquie-Beck J, Cherner M, McCutchan JA, Grant I, et al. Low CSF leptin levels are associated with worse learning and memory performance in HIV-infected men. *J Neuroimmune Pharmacol* 2007; 2: 352-8.
61. Sporer B, Kastenbauer S, Koedel U, Arendt G, Pfister HW. Increased intrathecal release of soluble fractalkine in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2003; 19: 111-6.
62. Burdo TH, Ellis RJ, Fox HS. Osteopontin is increased in HIV-associated dementia. *J Infect Dis* 2008; 198: 715-22.
63. Marcondes MC, Lanigan CM, Burdo TH, Watry DD, Fox HS. Increased expression of monocyte CD44v6 correlates with the development of encephalitis in rhesus macaques infected with simian immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 2008; 197: 1567-76.
64. Wikoff WR, Pendyala G, Siuzdak G, Fox HS. Metabolomic analysis of the cerebrospinal fluid reveals changes in phospholipase expression in the CNS of SIV-infected macaques. *J Clin Invest* 2008; 118: 2661-9.
65. Fischer-Smith T, Croul S, Sverstiuk AE, Capini C, L'Heureux D, Régulier EG, et al. CNS invasion by CD14+/CD16+ peripheral blood-derived monocytes in HIV dementia: perivascular accumulation and reservoir of HIV infection. *J Neurovirol* 2001; 7: 528-41.
66. Trøseid M, Nowak P, Nyström J, Lindkvist A, Abdurahman S, Sönnberg A. Elevated plasma levels of lipopolysaccharide and high mobility group box-1 protein are associated with high viral load in HIV-1 infection: reduction by 2-year antiretroviral therapy. *AIDS* 2010; 24: 1733-7.
67. Guimarães JS, Freire MAM, Lima RR, Souza-Rodrigues RD, Costa AMR, Dos Santos CD, et al. Mecanismos de degeneración secundaria en el sistema nervioso central durante los trastornos neuronales agudos y el daño en la sustancia blanca. *Rev Neurol* 2009; 48: 304-10.
68. Nguyen TB, Lucero GR, Chana G, Hult BJ, Tatro ET, Masliah E, et al. Glycogen synthase kinase-3beta (GSK-3beta) inhibitors AR-A014418 and B6B30 prevent human immunodeficiency virus-mediated neurotoxicity in primary human neurons. *J Neurovirol* 2009; 15: 434-8.
69. Letendre SL, Woods SP, Ellis RJ, Atkinson JH, Masliah E, Van den Brande G, et al. Lithium improves HIV-associated neurocognitive impairment. *AIDS* 2006; 20: 1885-8.
70. Schifitto G, Zhang J, Evans SR, Sacktor N, Simpson D, Millar LL, et al. A multicenter trial of selegiline transdermal system for HIV-associated cognitive impairment. *Neurology* 2009; 69: 1314-21.
71. Schifitto G, Navia BA, Yiannoutsos CT, Marra CM, Chang L, Ernst T, et al. Memantine and HIV-associated cognitive impairment: a neuropsychological and proton magnetic resonance spectroscopy study. *AIDS* 2007; 21: 1877-86.
72. Walsh KA, Megyesi JF, Wilson JX, Crukley J, Laubach VE, Hammond RR. Antioxidant protection from HIV-1 gp120-induced neuroglial toxicity. *J Neuroinflammation* 2004; 1: 8.
73. Si Q, Cosenza M, Kim MO, Zhao ML, Brownlee M, Goldstein

- H, et al. A novel action of minocycline: inhibition of human immunodeficiency virus type 1 infection in microglia. *J Neurovirol* 2004; 10: 284-92.
74. Yilmaz A, Watson V, Else L, Gisslèn M. Cerebrospinal fluid maraviroc concentrations in HIV-1 infected patients. *AIDS* 2009; 23: 2537-40.
75. González E, Rovin BH, Sen L, Cooke G, Dhanda R, Mummidi S, et al. 2002. HIV-1 infection and AIDS dementia are influenced by a mutant MCP-1 allele linked to increased monocyte infiltration of tissues and MCP-1 levels. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 13795-800.
76. Merino JJ, Vallejo-Cremades MT, Blanco A, Montes ML, Cuadrado A, Álvarez S, et al. Human growth hormone (GH) regulates cell adhesion molecule (NCAM) and prevents gp120 III beta induced dendritic retraction in cortical neurons. *J Neuroimmunol* 2010; 228: 199.
77. Perrella O, Finelli E, Perrella A, Tartaglia G, Scognamiglio P, Scalera G. Combined therapy with zidovudine, recombinant granulocyte colony stimulating factors and erythropoietin in asymptomatic HIV patients. *J Chemother* 1996; 8: 63-6.
78. Mahajan SD, Roy I, Xu G, Yong KT, Ding H, Aalinkel R, et al. Enhancing the delivery of anti retroviral drug 'Saquinavir' across the blood brain barrier using nanoparticles. *Curr HIV Res* 2010; 8: 396-404.

### HIV-1 neuropathogenesis: therapeutic strategies against neuronal loss induced by gp120/Tat glycoprotein in the central nervous system

**Summary.** Neuroinflammation is a key process in the neuropathogenesis of AIDS virus since as a result of the aberrant activation of the chemokine receptors (CXCR4, CX3CR1 and CR5) produces proinflammatory cytokine release by infected cells, increases microglial neurotoxicity and generates lipoperoxides and reactive oxygen species (ROS) that eventually damage the neuron. Moreover, the neurotoxin Tat produces dendritic loss by interacting with the low-density lipoprotein receptor (LRP) and also overstimulates N-methyl D-aspartate receptors (NMDA). Furthermore, the aberrant interaction of glycoprotein gp120 with the CXCR4 chemokine receptor causes caspase-3-dependent apoptosis (ceramide is also released) activating apoptotic proteins (p53 and retinoblastoma), which are part of the neurotoxic mechanisms associated to neuronal dysfunction in neuroAIDS. Similarly, gliosis/microglial activation and the release of neurotoxic factors by infected monocytes with elevated amounts of certain chemokines in the cerebrospinal fluid (MCP-1 and fractalkine, among others) contribute to the neuropathogenesis of HIV-1. Alpha-synuclein and beta amyloid deposits have also been detected in post mortem brains of seropositive patients. In addition, there are studies that have detected several systemic markers related with the degenerative effects of the virus and its neurotoxins on the central nervous system; such as osteopontin, CD163 and fractalkine, among others. Lastly, clinical trials have been conducted using protective strategies related that attempt to inhibit apoptotic proteins (GSK-3 beta), microglial activation inhibitors (minocycline), antioxidants (selegiline) or trophic factors (IGF-1, growth hormone or erythropoietin). These trials have shown that their treatments are beneficial and complementary to treat complications of HIV/AIDS.

**Key words.** Chemokines. CX3CR1-fractalkine. CXCR4/SDF-1. HIV-1. NeuroAIDS. Neuroinflammation.