

ARTÍCULO ESPECIAL

SOBREVIDA PROLONGADA LIBRE DE SINTOMAS EN LA INFECCION POR VIH. CONVIVIR CON EL ENEMIGO.

MARÍA MARTA DE ELIZALDE DE BRACCO

Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires

Es mucho más difícil poder explicar lo que sentí cuando la Dra Borda me invitó a hacerme cargo de la tradicional Conferencia Lanari en la Reunión Anual de SAIC que dictar la conferencia en sí. Más allá de mi vínculo afectivo y de parentesco, el Dr Lanari -Pipo- fue una figura rectora, modelo, en mi vida. Mis recuerdos son mezcla agri dulce de nostalgia, emoción, cariño y por encima de todo admiración. Fue un maestro, no sólo por sus enseñanzas específicas en cuanto a contenido, método y disciplina de trabajo, sino por su ejemplo. Enseñó con el vigor de su presencia, actitud y coherencia a todo nivel y por lo menos en mi caso, cada enseñanza estuvo mechada de ternura y de humor. Sólo deseo que se cumpla en mí y en todos sus discípulos esa aspiración suya de transmitir a los demás, más que una pila grande o pequeña de datos experimentales, una actitud que signifique una puerta abierta al crecimiento humano.

Resumen La infección por VIH provoca una profunda depresión en el sistema inmune que lleva finalmente al desarrollo del SIDA en la mayoría de los individuos infectados. Sin embargo, un pequeño grupo permanece asintomático, con recuentos elevados y estables de CD4 y carga viral baja a lo largo de más de 10 años de infección, aún en ausencia de tratamiento anti retroviral (sobrevivientes a largo plazo, LTS-LTNP). Tanto factores propios de la cepa viral infectante como de la respuesta del individuo infectado, pueden estar involucrados en esta manera particular de responder al desafío de VIH. Es importante estudiar que mecanismos están en juego en la resistencia natural de estos individuos a la infección y en su resistencia a la progresión de la misma para poder estimularlos o imitarlos en los demás pacientes VIH+.

Al comienzo de la epidemia de SIDA, se pensaba que la infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH) provocaba la inexorable destrucción del sistema inmune, lo cual finalmente llevaba al desarrollo del SIDA y la muerte. La mayor parte de los estudios se concentraba en el análisis de los mecanismos inmunopatogénicos involucrados en el deterioro del sistema inmune y los esfuerzos para modificar el curso de la enfermedad se basaban en tratar de impedir la replicación viral y mejorar el manejo terapéutico de las infecciones oportunistas o enfermedades asociadas al SIDA. Gracias a esto se logró incrementar la expectativa de sobrevida de los pacientes infectados en general. Dentro del conjunto de los pacientes VIH+ muchos superan los 10 años de sobrevida, y de éstos sobrevivientes, hay algunos (5-10 %) que han permanecido asintomáticos luego de muchos años de infección por VIH. El estudio de estos individuos es crucial para poder comprender cuales son los factores que pueden estar asociados a un retardo en la progresión de la enfermedad causada por VIH, pues estos son los que deseáramos potenciar o estimular para poder mejorar el sistema

inmune de todos los pacientes infectados con VIH.

Una pregunta que aún queda sin responder es si estos individuos "no progresores" son un grupo particular de pacientes VIH+ que nunca llegarán al deterioro final del sistema inmune o si se trata de un grupo heterogéneo en el cual el perfil de progresión lenta responde a diferentes causas que sólo podrán ser dilucidadas luego de muchos años de análisis de la evolución de la enfermedad.

Distintos criterios han sido utilizados para incluir a los pacientes VIH+ dentro del grupo de sobrevivientes o no progresores a largo plazo (long term survivors, LTS; long term non progressors, LTNP). Dentro del grupo de adultos LTS-LTNP se diferencian dos grupos basados en aspectos clínicos y en la estabilidad del recuento de linfocitos CD4 (1): 1) individuos asintomáticos con niveles altos y estables de CD4 y 2) individuos clínicamente estables con bajos recuentos de CD4 y sin condiciones definitorias para SIDA (Tabla 1). A esta definición podría actualmente agregarse la valoración directa de la carga viral, establecida por el número de copias de RNA viral detectado en plasma, sangre o ganglios linfáticos, la cual es

Tabla 1: Definición de individuos adultos VIH+ sobrevivientes a largo termino (LTS-LTNP).

LTS-LTNP ASINTOMÁTICOS, CON RECUENTOS ALTOS Y ESTABLES DE LINFOCITOS CD4+:**Categoría de CDC (1993): A1**

Recuentos de CD4+ determinados repetidas veces a lo largo de > 8 años

Pendiente de CD4+ con pérdida de < 5 células x 106/l por año; la primera determinación de la pendiente realizada después de 1 año de infección.

Recuento de CD4 > 500 células x 106/l.

Sin tratamiento antiviral.

LTS-LTNP CLÍNICAMENTE ESTABLES, CON BAJO RECUENTO DE CD4+.**Categorías de CDC (1993): A3, B3.**

* Recuento de CD4+ < 200 células x 106/l por más de 5 años.

* Sin diagnóstico de condiciones definitivas para SIDA.

habitualmente baja en los individuos LTS-LTNP (2).

Los factores que determinan esta evolución benigna de la infección por HIV+ pueden estar relacionados al virus infectante y/o a la respuesta inmune del individuo infectado.

Características del virus asociadas a progresión de la enfermedad.

Utilizando técnicas sensibles como la PCR, es posible detectar VIH-RNA prácticamente en todos los individuos infectados con VIH, aunque haya sido imposible aislar virus infectivo o antígeno p24 a partir de plasma o células de ese individuo (3). La carga viral tiende a ser menor en LTS-LTNP que en los pacientes rápidamente progresores (2). En cuanto a la recuperación de virus infectante por cultivo, hay menor probabilidad de lograr aislamientos a partir de material obtenido de LTS-LTNP que de pacientes progresores (2). En este caso, es necesario tener en cuenta el tipo de técnica utilizada para el aislamiento. En algunos ensayos, como las células "blanco" de la infección son líneas celulares de estirpe linfocitaria, los aislados primarios con tropismo hacia células de la serie monocito/macrofágica (M/M) pueden ser pobremente infectantes. En cambio, utilizando metodología que privilegie las interacciones celulares espontáneas y permita revelar la infección de M/M, es posible recuperar VIH a partir de material de pacientes LTS-LTNP con baja o nula carga viral (4). En la Figura 1 se muestra un ejemplo de aislamiento de VIH logrado por cultivo prolongado que favorece la multiplicación de virus macrófago-trópicos (5). La replicación de VIH en este paciente LTS-LTNP, con baja carga viral plasmática (<300 copias/ml) y con más de 10 años de sobrevida libre de enfermedad en ausencia de tratamiento, se produjo a los 15-20 días de cultivo, luego de la activación de M/M por ingestión de células apoptóticas. Las células infectadas, demostradas por tinción con anticuerpo anti-p24, eran

de estirpe M/M.

Algunos estudios sobre fenotipo de VIH y su relación con la progresión de la enfermedad indican que las cepas que no inducen sincicios celulares (NSI) son más frecuentemente halladas en los pacientes LTS-LTNP (1), lo que no excluye la presencia de cepas NSI en los individuos progresores. La aparición de cepas inductoras de sincicios celulares (SI) ha sido correlacionada con un aumento de la carga viral, mayor efecto citopático e infectividad y por ende con mayor riesgo de progresión clínica (1, 4). Sin embargo no es posible establecer si la mayor frecuencia de cepas SI en los individuos progresores es consecuencia de la falla primaria de alguno de los mecanismos inmunes de control en esos individuos, que permite el desarrollo de VIH-SI. También se buscó establecer una correlación entre la evolución clínica de pacientes infectados con VIH y deleciones en el genoma viral. En este sentido hubo una observación muy interesante realizada en receptores de una transfusión de sangre de un donante cuyo VIH tenía deleciones en el gen nef en la región de LTR. Ni el donante ni los receptores de la transfusión contaminada mostraron signos de progresión de la enfermedad 12 años después del contagio (6).

Características de los individuos infectados con VIH involucradas en la sobrevivencia prolongada a la infección.*a) Co-receptores*

Hace más de 10 años se demostró que la molécula CD4 ubicada en la membrana de linfocitos y macrófagos era el receptor primario para el VIH (7). La gp120 de la envoltura viral se unía directamente a CD4 expresado en linfocitos, macrófagos y células transfectadas con CD4, pero se reconoció que la sola unión de CD4 con VIH no aseguraba la infección de las células CD4+. Durante 10 años se buscó afa-

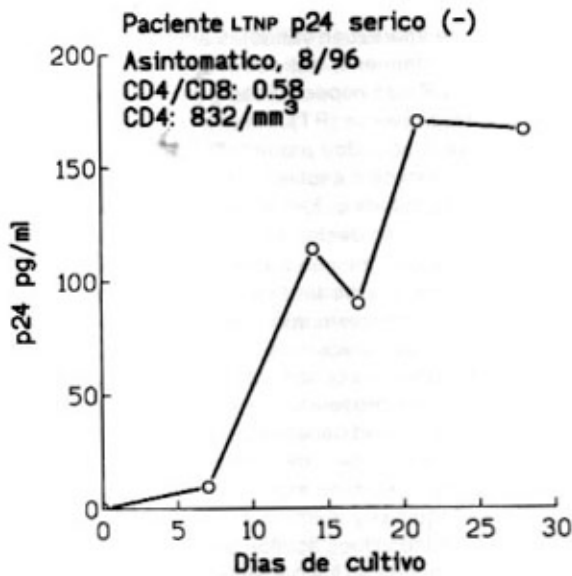


Figura 1.- Producción de p24 en cultivo prolongado de leucocitos mononucleares periféricos en un paciente LTS-TNP. Las células mononucleares periféricas aisladas por centrifugación en gradiente de Ficoll-Hypaque se colocaron en cultivo en ausencia de estímulo (Ruibal-Ares et al., referencia 5) y se cosechó sobrenadante a distintos tiempos valorando la replicación viral midiendo la proteína del core p24 con un ensayo de ELISA comercial.

nosamente identificar moléculas que actuaran como co-receptores de VIH. Así fue que en 1996, se demostró la existencia de un co-receptor para cepas de VIH aisladas de líneas de linfocitos transformados (VIH linfo-trópico). Resultó ser una molécula perteneciente a la familia de receptores con 7 dominios transmembrana asociados a las proteínas G reguladoras (7DT) llamada inicialmente fusina (7). Al reconocer que dentro de la familia de receptores 7DT, la fusina pertenecía al grupo de receptores para α -quimioquinas, se cambió su nombre por el de CXCR-4. La quimioquina SDF-1 (stromal cell-derived factor 1) actúa como ligando de CXCR-4 y bloquea el ingreso de VIH linfo-trópico a los linfocitos T transformados (8). De la misma manera que para CXCR-4, en forma casi simultánea se demostró que las cepas macrófago-trópicas utilizaban otro co-receptor miembro de la familia 7DT: el receptor para las β -quimioquinas CCR-5 (9, 10) cuyos ligandos fisiológicos (RANTES, MIP1- α y MIP1- β) también interferían la fusión de VIH en macrófagos y en células T de cultivos primarios (9). Posteriormente se identificaron otras moléculas pertenecientes a la familia de receptores de quimioquinas que pueden actuar como co-receptores para el VIH: los receptores para β -quimioquinas CCR-2b y CCR-3 (11) y más recientemente la molécula STRL33 que puede actuar como co-receptor de

VIH tanto de cepas linfo-trópicas como macrófago-trópicas con igual eficacia (12).

Inmediatamente se buscó explicar si la resistencia de los LTS-LTNP a los efectos de la infección por VIH estaba relacionada a mutaciones en las moléculas co-receptoras. Combinando los hallazgos de laboratorio sobre co-receptores para VIH macrófago-trópicas con observaciones clínicas acerca de personas repetidamente expuestas a la infección, que habían permanecido seronegativas, se demostró que una mutación en CCR-5 podría aportar protección frente a VIH (13). Así se demostró que en casi todos los individuos homocigotas para una delección de 32 pares de bases del gen que codifica para CCR-5, repetidamente expuestos a VIH, la infección por VIH no prospera (14, 15). La presencia del gen defectuoso otorga protección contra la infección y confiere ventajas en la resistencia a VIH y al desarrollo de la enfermedad, pues aún en individuos heterocigotas para la delección, la progresión de la enfermedad es más lenta (14). Pese a la importancia de CCR-5 para el logro de una infección exitosa, especialmente por vía sexual, CCR-5 no es el único co-receptor. Dependiendo de la cepa de virus empleada, es posible infectar células homocigotas para el gen CCR-5 defectuoso (Δ -32 CCR-5) (16). En este caso, los co-receptores utilizados podrían ser CCR-2, CCR-3 o STRL33. Este último es interesante pues se expresa en linfocitos T activados y podría contribuir a la diseminación de las cepas de VIH linfo-trópicas. En general, la expresión de CCR-5 y CXCR-4 en linfocitos T es recíproca: los linfocitos T en reposo tienen máxima expresión de CXCR-4 mientras que los activados expresan más CCR-5 (17). A esta altura de los conocimientos sobre co-receptores queda claro que la presencia de la mutante Δ -32 CCR-5 no garantiza resistencia a la infección por HIV ni es la explicación universal para el fenómeno de resistencia a la progresión de la enfermedad asociada a la infección por VIH.

b) Inmunidad humoral

Los estudios serológicos sugieren que los títulos elevados de anticuerpos contra proteínas del core viral (p24, p17) se asocian con sobrevivencia prolongada a la infección por VIH. Esto es evidente al comparar LTS-LTNP con individuos VIH+ cuya curva de depleción de linfocitos CD4 es acelerada (1), pero un título elevado de anti-p24 no garantiza que la pérdida de CD4 no va a ocurrir. Con respecto a anticuerpos anti-VIH de otras especificidades, los LTS-LTNP tienen en general títulos mayores contra productos de los genes gag (p55), pol (p31/66) y env (gp41 y sectores NH₂-terminales y CCOH-terminales de gp120) que los progresores. Dentro de los anticuerpos con especificidad para productos del gen env,

los títulos de anticuerpos contra el dominio V3 (implicado en la neutralización viral) no fueron significativamente diferentes entre individuos progresores y no progresores (1), pero no se sabe si estos resultados obtenidos con ensayos de neutralización de cepas adaptadas al cultivo son representativos de lo que sucede in vivo o con aislados primarios.

Con ensayos de citotoxicidad dependiente de anticuerpo (ADCC) utilizando como "blanco" células infectadas que expresaban antígenos de envoltura de VIH, se demostró que los pacientes que progresaban más lentamente tenían títulos mayores de anticuerpos que los rápidamente progresores (18).

En conjunto estos resultados sugieren que los individuos LTS-LTNP tienen mejor respuesta humoral contra VIH que los progresores, pero no se sabe si esta respuesta humoral es la causa o la consecuencia de la menor progresión.

c) Inmunidad celular

Una característica de los individuos LTS-LTNP es tener un alto recuento de linfocitos T CD8+. Como el número de linfocitos T CD4+ es menor que el de los controles seronegativos en esos mismos pacientes, la relación CD4/CD8 es baja. Esta relación es más baja en los LTS-LTNP que en los pacientes VIH+ progresores, pues en estos el recuento de linfocitos CD8+ es menor que en LTS-LTNP. En base a estas observaciones y al conocimiento general acerca del papel que desempeñan los linfocitos citotóxicos CD8+ (CTL-CD8) en el control de la diseminación de los virus se puso particular énfasis en determinar su papel en la progresión de la infección por VIH. La respuesta citotóxica CTL-CD8, restringida por antígenos de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA-clase I) es vigorosa en las etapas iniciales de la infección y coincide temporalmente con el descenso de la viremia. En individuos resistentes a la infección por VIH pese a repetidas exposiciones (19) y en los niños infectados perinatalmente que tienen evolución más benigna (20), se pueden demostrar CTL-CD8 específicas para VIH aún en presencia de bajas cargas virales. Es una respuesta policlonal, con CTL que reconocen distintos antígenos virales presentados dentro del contexto de varios antígenos HLA-clase I (21). La presión ocasionada sobre el virus por la respuesta CTL podría inducir mayor variabilidad antigénica llevando a fenómenos de escape pero esto es poco frecuente en los LTS-LTNP con eficiente y amplio repertorio de CTL. En estos individuos pese a la gran variabilidad de las cepas aisladas, la eficiencia de las CTL contribuye a mantener bajo control la diseminación viral. Mas aún, no se requiere variación antigénica para generar las respuestas citotóxicas CTL contra diferentes epítopes dominantes del VIH. En el

caso de que aparezcan variables antigénicas inducidas por el tratamiento anti-retroviral, aparecen nuevas CTL-CD8 con especificidad para epítopes en la transcriptasa reversa (RT) mutada (21).

No toda la actividad protectora de las CTL se basa en la eliminación citolítica de las células infectadas. Muchos estudios, fundamentalmente del grupo de Levy y col., han destacado la actividad supresora de la replicación viral que desempeñan los linfocitos CD8+ en ausencia de fenómenos citotóxicos y aún de reconocimiento restringido por los antígenos HLA-clase I o II. Las características de la respuesta no citotóxica protectora contra VIH desarrollada por linfocitos CD8+ se presentan en la Tabla 2. Aparentemente esta actividad depende de la liberación de factores solubles ("CD8+ T cell antiviral factor", CAF) al medio y aparentemente es independiente del efecto de otras citoquinas y quimioquinas con actividad antiviral. En los individuos asintomáticos la actividad de CAF es mayor que en los pacientes rápidamente progresores (22). En conjunto, estas observaciones sugieren que la prevalencia de una vigorosa respuesta CTL-CD8 anti-VIH de amplio espectro y los elevados números de linfocitos T CD8 funcionalmente activos capaces de liberar factores supresores del VIH son características de los individuos VIH+ con supervivencia prolongada y serían prototipo de respuestas a promover en los demás pacientes infectados para mejorar su performance.

d) Citoquinas

Como la progresión de la infección con VIH trae aparejada una pérdida de la respuesta inmunitaria mediada por células (CMI), la CMI se asocia a citoquinas del tipo Th1 (IL-2, IFN γ , IL-12) y la inmunidad humoral a citoquinas de tipo Th2 (IL-4, IL-10, IL-5), se buscó establecer una relación entre el perfil de citoquinas detectado y la evolución de la infección. En los inicios de la década del 90, la teoría del viraje del perfil de citoquinas de Th1 a Th2 ("switch Th1-Th2") como característica de la progresión a SIDA era ampliamente aceptada (23). En la actualidad, si bien se admite la predominancia del perfil Th2 en las etapas sintomáticas y en el SIDA, no se acepta de manera absoluta el dogma del "switch Th1-Th2" como causa fundamental del deterioro progresivo del sistema inmune. En los individuos con carga viral baja, asintomáticos y con recuentos altos de CD4 los valores de citoquinas Th1 eran mayores que los de citoquinas Th2 en ensayos realizados con células mononucleares periféricas totales (24). Pero es necesario tener en cuenta que la producción de citoquinas Th1-Th2 no depende sólo de su síntesis por subsets de linfocitos T CD4+, sino que otros linfocitos (CD8+, NK) también pueden contribuir al balance final de ci-

Tabla 2: Características de la respuesta no-citotóxica anti-HIV de las células CD8+.

Sólo observada con linfocitos T CD8+ (no CD4+, B, NK o macrófagos).
 Observada también tanto con linfocitos CD8+ de los ganglios linfáticos como de sangre periférica.
 Dependiente de la dosis.
 No provoca la muerte de la célula infectada.
 No restringida por antígenos de histocompatibilidad.
 Las células activas son fundamentalmente CD8+ HLA-DR+, CD8+ CD28+.
 Bloquea replicación en células CD4+ natural o agudamente infectadas.
 Suprime replicación de VIH a bajas relaciones de CD8+/CD4+.
 Correlacionada con el estado clínico y el número de CD4+ en sangre.
 Inhibe la replicación a nivel de transcripción.
 Mediada -por lo menos en parte- por factores solubles.
 No interfiere con la activación o proliferación de 4+.
 Activa contra cepas de citopáticas y no citopáticas.
 Observada en CD8+ de primates no humanos infectados con VIH o VIS.

toquinas Th1-Th2. En estudios realizados con linfocitos CD8+ de pacientes LTS-LTNP, estas células mantienen su capacidad de producir IL-2, IFN γ y -en menor medida- IL-10 (perfil Th0) al igual que las CD8+ de pacientes seronegativos. En cambio en los progresores, las células CD8 son incapaces de producir IL-2 e IL-10 (25). Las características favorables se dan especialmente en linfocitos CD8 que además expresan el antígeno CD28 involucrado en la activación de la síntesis de IL-2, y la molécula CD95 (Fas) asociada a la muerte celular programada (25).

Como algunas quimioquinas actúan *in vitro* inhibiendo la fusión de VIH luego de su unión a la molécula CD4 (9), en pacientes LTS-LTNP se buscó correlacionar el nivel de β -y α - quimioquinas en linfocitos totales o deplecionados de CD8 con la posibilidad de aislar VIH en esos individuos. Los resultados no fueron definitivos en este pequeño número de pacientes (26).

e) Genética

La susceptibilidad genética a VIH podría operar teóricamente a tres niveles: 1) susceptibilidad a la infección en el encuentro inicial; 2) progresión de la infección una vez establecida; 3) susceptibilidad ge-

nética a las condiciones que definen el SIDA una vez que la depleción de los linfocitos CD4 ya se ha producido. Hasta el momento las asociaciones entre progresión de la enfermedad y el sistema mayor de histocompatibilidad no son concluyentes (27). En particular, llama la atención que los chimpancés, con gran homología en su sistema mayor de histocompatibilidad con respecto a *Homo sapiens* sean resistentes a la enfermedad causada por la infección con VIH. Sin embargo hay combinaciones de haplotipos descritas en el hombre que se asocian con mayor frecuencia a progresión o no progresión de la enfermedad por VIH. Estas se resumen en la Tabla 3.

f) Activación generalizada del sistema inmune y apoptosis

La activación de las células que componen el sistema inmune puede llevar a su diferenciación, o en ausencia de señales de supervivencia (28) a la muerte celular programada por apoptosis (29). La apoptosis linfocitaria puede ser un elemento importante en el desarrollo de la inmunodeficiencia que lleva al SIDA luego de la infección por VIH. Si bien la propuesta original de Ameisen y Capron, quienes vinculaban directamente al fenómeno de apoptosis con la deple-

Tabla 3: Asociación de antígenos HLA con progresión de la enfermedad causada por VIH

Progresores rápidos

A1, A9, A11, A23, A24, A28+TAP2.3, A29+TAP2.1, B8+DR3, B35+Cw4, DR2, DR5.

LTS-LTNP

A9, A25,+TAP2.3, A26, A32, B5, B14, B18, B27, B51, B57, Bw4, DR5, DR6, DR7, DRB1*0702+DQA1*0201, DR13.

Individuos seronegativos frecuentemente expuestos a VIH

A2, A28, DR13

Datos tomados de Westby, Manca y Dagleish, *Immunol Today* 1996;17: 120-126.

ción de linfocitos CD4 en el SIDA (30), no fue validada por otros trabajos de investigación, los resultados de estudios en pacientes asintomáticos, LTS-LTNP o progresores sugieren que en pacientes en las fases sintomáticas o terminales de la infección por VIH (31) la acumulación de células apoptóticas tanto CD4+ como CD8+ es mayor que en pacientes asintomáticos o LTS-LTNP. Es probable que, en pacientes LTS-LTNP y VIH+ asintomáticos, como la carga viral de VIH, la frecuencia de infección con cepas de VIH citopáticas (SI) y la frecuencia de infecciones oportunistas concomitantes son menores, el nivel general de activación del sistema inmune sea más bajo que en los pacientes VIH+ progresores, lo cual a su vez determina un índice apoptótico menor. La pérdida progresiva de clones de células T puede llevar a una reducción en la variedad del repertorio T, de la misma manera que sucede luego de la activación masiva por superantígenos bacterianos. No hay estudios que determinen si la riqueza del repertorio T en individuos LTS-LTNP es comparable a la de los controles normales. Por el contrario, se han comunicado distintas perturbaciones en el repertorio T de pacientes progresores que llevaron a la hipótesis de la existencia de un superantígeno asociado a VIH (27).

Conclusión

Del estudio de los pacientes VIH+ no progresores se pueden sacar varias enseñanzas útiles para tratar de imitar en el resto de los individuos infectados la respuesta de los LTS-LTNP al desafío de la infección por VIH. En primer lugar resulta claro que los LTS-LTNP aprovechan distintos mecanismos para convivir saludablemente con el enemigo y que hay varias maneras de llegar a un equilibrio con este patógeno letal. Obviamente uno no puede cambiar el azar del encuentro con una cepa más o menos virulenta, con o sin delecciones del gen nef, ni la constitución genética de quien ha sido infectado (Δ 32-CCR-5, haplotipo HLA). El balance entre la carga viral y la capacidad de manejo del sistema inmune es algo que puede ser atacado, por ejemplo con combinaciones anti-retrovirales que reduzcan la multiplicación en células permisivas. Pero en este caso cabe destacar que se debe considerar el conjunto de las células capaces de albergar y replicar el VIH, no sólo los linfocitos T CD4+. También es recomendable evitar la activación incontrolada del sistema inmune para no agotarlo y desencadenar la muerte celular programada de los linfocitos que llevará a la inmuno deficiencia y al empobrecimiento del repertorio T. En la actualidad los mecanismos inmunes favoritos para la potenciación y estímulo en los pacientes infectados parecen ser los relacionados a la actividad de

CTL-CD8 y la actividad supresora no lítica de los linfocitos CD8+. Pese a esto, no es posible descartar que la respuesta citotóxica CTL-CD8 en algunos casos contribuya a la patogenia autoinmune de esta enfermedad (32). También es atrayente desarrollar sistemas de interferencia que imiten la situación natural presente en los individuos homocigotas para la delección Δ -32 CCR-5, o sea diseñar tratamientos con análogos de las quimioquinas que bloqueen la fusión de VIH a sus co-receptores.

A pesar a todo, sigue vigente aún ahora en la era de la terapia combinada y de innovadores tratamientos reconstitutivos, la noción de que la mejor estrategia para evitar la acción de VIH es impedir su ingreso al organismo con métodos preventivos, es decir: evitar tener que convivir con el enemigo.

Summary

HIV infection leads to the severe impairment of the immune system that characterizes AIDS in most infected individuals. However, a small group of infected individuals remains asymptomatic, with low viral burden and stable undecending CD4 counts after the first year of infection in the absence of anti retroviral treatment (long term survivors -long term non progressors, LTS-LTNP). Both viral and host factors may determine this benign evolution of an otherwise fatal disease. In order to stimulate the host responses that may favour resistance against HIV infection or determine slow progression, it is important to study the mechanisms involved in LTS-LTNP.

BIBLIOGRAFIA

1. Schragar LK, Young JM, Fowler MB, et al. Long-term survivors of HIV-1 infection: definitions and research challenges. *AIDS* 1994; 8(Suppl): S95-S108.
2. Garbuglia AR, Salvi R, Di Caro A, et al. In vitro activation of HIV RNA expression in peripheral blood lymphocytes as a marker to predict the stability of non-progressive status in long-term survivors. *AIDS* 1996; 10: 17-21.
3. Connor RI, Mohri H, Cao Y, Ho DD. Increased viral burden and cytopathicity correlate temporally with CD4+ T-lymphocyte decline and clinical progression in human immunodeficiency virus type 1-infected individuals. *J Virol* 1993; 67: 1722-77.
4. Ruibal-Ares B, Mendez G, Perez Bianco R, Tezanos Pinto M, de Bracco MME. HIV replication in cultured peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from HIV-infected patients. Enviado a publicar, 1997.
5. Ruibal-Ares B, Riera NE, de Bracco MME. Macrophages, multinucleated giant cells and apoptosis in HIV+ patients and normal donors. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 82:102-116.
6. Deacon NJ et al. Genomic structure of an attenu-

- ated quasi species of HIV-1 from a blood transfusion donor and recipients. *Science* 1995; 270; 988-991.
7. Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G-protein coupled receptor. *Science* 1996; 272; 872-877.
 8. Bleul CC et al. The lymphocyte chemoattractant SDF-1 is a ligand for LESTR/fusin and blocks HIV-1 entry. *Nature* 1996; 382; 833-835.
 9. Deng H et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* 1996; 381; 661-667.
 10. Dragic T et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CD-CKR-5. *Nature* 1996; 381; 667-673.
 11. Hyeryun C et al. The β -chemokine receptors CCR3 and CCR5 facilitate infection by primary HIV-1 isolates. *Cell* 1996; 85; 1135-1148.
 12. Liao et al. STRL33, a novel chemokine receptor-like protein, functions as a fusion cofactor for both macrophage-tropic and T cell line-tropic HIV-1. *J Exp Med* 1997; 185; 2015-2023.
 13. Liu R et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996; 86; 367-377.
 14. Samson M et al. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature* 1996; 382; 722-725.
 15. Dean M et al. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CCR5 structural gene. *Science* 1996; 273; 1856-1862.
 16. Balotta C, Bagnarelli P, Violin M et al. Homozygous $\Delta 32$ deletion of the CCR-5 chemokine receptor gene in an HIV-1 infected patient. *AIDS* 1997; 11; F67-F71.
 17. Vyakarnan A. Progress on IL-16 as a potent CD8-derioved anti HIV factor; back to the Th1-Th2 paradigm in AIDS; and HIV coreceptor complexity. *AIDS Targeted information* 1997; 11; R96-R97.
 18. Baum LL et al. HIV-1 gp120-specific antibody dependent cell-mediated cytotoxicity correlates with rate of disease progression. *J Immunol* 1996; 157; 2168- 2173.
 19. Harrer et al. Cytotoxic T lymphocytes in asymptomatic long term non progressing HIV-1 infection. *J Immunol* 1996; 156; 2616-2623.
 20. Wasik TJ et al. Diminished HIV-1 specific CTL activity is associated with lower type 1 and enhanced type 2 responses to HIV-1 specific peptides during perinatal HIV infection. *J Immunol* 1997; 158; 6029-6036.
 21. Haas G et al. Dynamics of HIV variants and specific cytotoxic T-cell recognition in non progressors and progressors. *Immunol Lett* 1997; 57; 63-68.
 22. Levy JA, Mackewicz CE, Barker E. Controlling HIV pathogenesis: the role of non cytotoxic anti-HIV response of CD8+ cells. *Immunol Today* 1996; 17; 217-223.
 23. Clerici M, Shearer G. A TH1 - TH2 switch is a critical step in the etiology of HIV infection. *Immunol Today* 1993; 14; 107.
 24. Clerici M et al. Human immunodeficiency virus (HIV) phenotype and interleukin- 2/interleukin 10 ratio are associated markers of protection and progression in HIV infection. *Blood* 1996; 88; 574-579.
 25. Zanussi S et al. CD8+ lymphocyte phenotype and cytokine production in long term non-progressor and progressor patients with HIV infection. *Clin Exp Immunol* 1996; 105; 220-224.
 26. Vicenzi E et al. Hemophilia and non progressive human immunodeficiency virus type 1 infection. *Blood* 1997; 89; 191-200.
 27. Westby M, Manca F, Dagleish AG. The role of immune responses in determining the outcome of HIV infection. *Immunol Today* 1996; 17; 120-126.
 28. Cohen JJ. Apoptosis. *Immunol Today* 1993; 14; 126.
 29. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide ranging implications in tissue kinetics. *Brit J Canc* 1972; 26; 239.
 30. Ameisen JC, Capron A. Cell dysfunction and depletion in AIDS: the programmed cell death hypothesis. *Immunol Today* 1991; 12; 102.
 31. Ruibal-Ares B, Riera NE, de Bracco MME. Apoptosis. Su papel en la ontogenia del sistema inmune y en la infección por HIV. *Medicina (Buenos Aires)* 1994; 54; 661- 670.
 32. Zinkernagel RM. Are HIV-specific CTL responses salutary or pathogenic? *Current Opinion in Immunol* 1995; 7; 462-470.