



## HIV/AIDS IMMUNOPATHOLOGY: MECHANISMS, CONTRADICTIONS AND CONTROVERSIES

IMUNOPATOLOGIA DA INFECÇÃO PELO HIV/AIDS: MECANISMOS, CONTRADIÇÕES E CONTROVÉRSIAS

INMUNOPATOLOGIA DE LA INFECCIÓN VIH/AIDS: MECANISMOS, CONTRADICCIONES Y CONTROVÉRSIAS

Fernando Samuel Sion<sup>1</sup>, Fernando Raphael de Almeida Ferry<sup>2</sup>, Jorge Francisco da Cunha Pinto<sup>3</sup>,  
Marcelo Costa Velho<sup>4</sup>, Rosangela Souza Kalil<sup>5</sup>, Carlos Alberto Morais de Sá<sup>6</sup>

### ABSTRACT

Before entering a cell as a free infectious particle, HIV may pass by to cell-to-cell contact. Attachment of HIV to CD4 leads to changes in gp120 and CD4 giving by binding sites as CXR4, CXR5 and others receptors. Therefore, it may occur with HIV-associated CD4+ Tcells, CD8+ Tcells, monocytes or macrophages, activation or apoptosis as mechanisms of protection, autoimmunity or complete devastation. Those events have been observed in the blood, digestive tract mucosa, central nervous system and as autoimmunity phenomena of HIV-infected individuals. Therefore, HIV/AIDS immunopathology is still a subject of significance, discussion and controversies. **Descriptors:** HIV/AIDS immunopathology, HIV-neuroprotection, HIV-autoimmunity.

### RESUMO

Antes de entrar na célula como uma partícula infecciosa livre, o HIV passa por contato célula a célula. A ligação do HIV ao CD4 causa alterações no gp120 e CD4 oferecendo sítios de ligação com CXR4, CXR5 e outros receptores. Portanto, pode ocorrer em células CD4+, CD8+, monócitos ou macrófagos, ativação ou apoptose como mecanismos de proteção, auto-imunidade ou completa devastação. Esses eventos são observados no sangue, mucosa do trato digestivo, sistema nervoso central e como fenômenos de auto-imunidade em indivíduos HIV+. Portanto, a imunopatologia HIV/AIDS ainda é assunto de significado, discussão e controvérsias. **Descritores:** Imunopatologia HIV/AIDS, Neuroproteção do HIV, Autoimunidade do HIV.

### RESUMEN

Antes de entrar en la célula como una partícula infecciosa libre, el VIH pasa por contacto célula a célula. La unión del VIH al CD4 causa alteraciones en el gp120 y CD4 ofreciendo sítios de enlace con CXR4, CXR5 e otros receptores. Por lo tanto puede ocurrir en células CD4+. CD8+, monócitos o macrófagos; activación o apoptosis como mecanismos de protección, autoinmunidad o completa destrucción. Esos eventos son observados en la sangre, mucosa del tracto digestivo, sistema nervioso central y como fenómenos de autoinmunidad en individuos VIH+. Por esto, la inmunopatología VIH/AIDS aun es asunto de gran significado, discusión y controvérsias. **Descriptor:** Inmunopatología VIH/AIDS, Neuroprotección del VIH, Autoinmunidad del VIH.

<sup>1</sup> Professor Associado do Departamento de Medicina Geral, da Escola de Medicina e Cirurgia, da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro/HUGG/UNIRIO. E-mail: sion.fernando@gmail.com. <sup>2</sup> Professor Associado de Clínica Médica e AIDS/HUGG/UNIRIO. E-mail: fernandoferry@hotmail.com. <sup>3</sup> Professor Adjunto do HUGG/UNIRIO. E-mail: jorgefcp@unirio.br. <sup>4</sup> Professor Assistente do HUGG/UNIRIO. E-mail: marcelovelho@uol.com.br. <sup>5</sup> Psicóloga, Mestre em Neurociências HUGG/UNIRIO. E-mail: kalilpsi92@gmail.com. <sup>6</sup> Professor Titular do HUGG/UNIRIO. E-mail: c.moraisdesa@gmail.com.

## INTRODUÇÃO

### *Bases da Infecção HIV em Humanos*

O HIV infecta as células apresentadoras de antígenos (APL), células dendríticas ou macrófagos, migram para linfonodos regionais, infectam células TCD4<sup>+</sup>, há viremia local durante os primeiros três dias, posteriormente ocorre disseminação para outros órgãos com viremia sistêmica relacionada à doença aguda<sup>1</sup>.

No timo a infecção HIV vai acarretar bloqueio na produção de células T em início de vida, ainda jovens, não preparadas, chamadas de *naives*. Porém, no reservatório viral do timo, a presença de células TCD8<sup>+</sup> circulantes infectadas, presumivelmente nos timócitos CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, ditam o ritmo de progressão em função do equilíbrio na virulência das diferentes cepas presentes<sup>2,3</sup>.

O timo adulto participará da reconstituição celular sob tratamento antiretroviral por ser local de geração de células T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>. Sob a ação do incremento da idade há redução da massa tímica<sup>4,5</sup>. A atividade tímica continua na vida adulta em níveis mais baixos que no início de vida e é quantificada pela presença de receptores de células T em círculos de excisão (TRECs), que também declinam na infecção HIV e podem se recuperar com tratamento antiretroviral<sup>6</sup>.

A infecção HIV, na maioria das vezes, é adquirida nas mucosas por defeitos quantitativos ou qualitativos da imunidade local. Ocorre depleção rápida da resposta imune com esgotamento do tecido linfóide do tubo digestivo (GALT), comprometimento das células T de memória CCR5<sup>+</sup>CD4<sup>++</sup>, TCD8 e macrófagos<sup>7</sup>.

A imunidade da mucosa na patogênese da AIDS evidencia a importância da depleção de células TCD4<sup>+</sup>. Há reversibilidade do processo mesmo após supressão prolongada provocada pela replicação viral<sup>8, 9, 10</sup>.

A localização e fixação das células T no intestino mediadas pela integrina  $\alpha 4\beta 7$  têm a participação da molécula de adesão adressina mucosa-1 (MAdCAM-1) nas vênulas endoteliais da lâmina própria do tecido linfóide. Essa penetração e propagação do HIV no tecido linfóide do tubo digestivo ocorre pelas interações da alça V2 da gp120 com integrina  $\alpha 4\beta 7$ , reforçando a ligação do HIV às células TCD4<sup>+</sup> de memória, havendo incorporação nas células-alvo e facilitação de transmissão intercelular do HIV<sup>9</sup>.

A destruição imunológica (apoptose) da fase aguda pode ser revertida pelo tratamento, que não elimina os reservatórios virais latentes. Esses reservatórios são obstáculos para eliminação da infecção HIV, já que a produção é dinâmica. Há ciclos contínuos de infecção, multiplicação de células T CD4<sup>+</sup> ativadas, giro rápido de vírus livres e de células produtoras de HIV. Contrariamente ao fenômeno da apoptose celular imune, podem haver sítios de ativação, imunoproteção e fontes para reações autoimunes no organismo humano<sup>11,12</sup>.

Reservatórios celulares e anatômicos contribuem para a persistência a longo prazo do HIV em células T de memória, trato urogenital masculino e sistema nervoso central (SNC). No SNC o HIV-1 é neuroinvasivo ou neurotrópico, podendo ocorrer comportamento neurovirulento/neurotóxico, ou somente como vírus neurotrópico desencadear neuroproteção<sup>12</sup>. Embora identificado diretamente nos neurônios<sup>13,14</sup>, frequentemente chega ao cérebro via monócitos ou macrófagos, se estende às células gliais (microglia e astrócito), atingindo nessa circunstância os neurônios cerebrais por via indireta<sup>12</sup>. A presença do HIV no SNC é responsável pelas manifestações neuropsicológicas nas áreas motora, comportamental e cognitiva.

Embora o sistema imune das mucosas seja importante na prevenção da infecção primária,

sua resposta é tardia e de baixa eficácia. A infecção inicial e interações do vírus com mecanismos de defesa inatos evoluem para resposta imune adaptativa. A resposta imune celular é tardia para eliminação local do vírus, impedir sua disseminação sistêmica, e insuficiente para prevenção da redução de células TCD4<sup>+</sup> nos tecidos linfóides. No entanto, em outros compartimentos, a resposta imune pode ser o fator determinante do controle da replicação viral, conseqüentemente, no índice de progressão da doença (ativação imune *versus* apoptose). No tecido linfóide do tubo digestivo há esgotamento celular nas placas de Peyer, linfonodos mesentéricos, na lâmina própria e no epitélio intestinal<sup>6,9</sup>. No SNC e em outros órgãos pode ocorrer fenômeno contrário<sup>17</sup>.

#### *Ativação crônica das células T e B*

A ativação imunológica crônica aparece pela desregulação do sistema imune inato e adaptativo. Tem como base o próprio HIV, produtos microbianos, e mecanismos homeostáticos compensatórios. A estimulação imunológica persistente e continuada cria ambiente permissivo para novas replicações virais, podendo haver temporariamente modificações funcionais no reservatório de células T. A translocação microbiana, interferon tipo gama, células T ativadas, Tregs não-educadas e TH17 inadequadas, podem ter funções variantes no ciclo de ativação, exaustão funcional ou morte. Dessa forma, variações como imunodeficiência<sup>15,16</sup> imunoproteção ou hiperestimulação podem ocorrer<sup>8, 10, 11,12</sup>.

A síndrome inflamatória de reconstituição imunológica que aparece com o tratamento antiretroviral eficaz pode ser outro indício de manifestação autoimune<sup>17</sup>. Distúrbios autoimunes e presença de autoanticorpos, comuns na infecção

HIV, podem justificar algumas formas incomuns de apresentação clínica.

### CONCLUSÃO

Os mecanismos de atuação do HIV em células humanas e no organismo vivo, ainda não são inteiramente conhecidos. A atividade tímica, o comportamento das mucosas, o papel das células T de memória CCR5<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup>, TCD8<sup>+</sup> e macrófagos são importantes na imunopatologia da infecção HIV. Há que se ressaltar que os reservatórios celulares e anatômicos do HIV podem ser responsáveis por devastações celulares do sistema imune (apoptose), ou através de mecanismos mal conhecidos, exóticos ou contraditórios, promoverem proteção, hiperativação ou surgimento de anticorpos (ativação).

### REFERÊNCIAS

- Berger EA. HIV entry and tropism: chemokine receptor connection. *AIDS* 1997; (suppl A): S<sub>3</sub> - S<sub>16</sub>.
- Douek DC, Koupe RA. Evidence for thymic function in the elderly. *Vaccine* 2000; 18: 1638-1641.
- Kong FK, Chen CL, Six A, Hockett RD, Cooper MD. T cell receptor gene deletion circles identify recent thymic emigrants in the peripheral T cell pool. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:1536-1540
- Douek DC, McFarland RD, Keiser PH, Gage EA, Massey JM, Haynes BF et al. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. *Nature* 1998; 396:690-5.
- Kolte L, Ryder LP, Albrecht-Beste E, Frank K, Jensen, Nielsen SD. HIV-infected Patients with a Large Thymus Maintain Higher CD4 Counts in a 5-year Follow-up Study of Patients Treated with Highly Active Antiretroviral Therapy. *Scand J Immunol* 2009; 70: 608-613.

6. Ribeiro, RM, Boer RJD. The contribution of the Thymus to the recovery of peripheral naive T-Cell numbers during antiretroviral treatment for HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 49:1-8.
7. Mattapallil JJ, Douek DC, Hill B, Nishimura Y, Martin M, Roederer M. Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection. *Nature*. 2005; 28; 434: 1093-1097.
8. Paiardini M, Frank I, Pandrea I, Apetrei C, Silvestri G. Mucosal Immune Dysfunction in AIDS pathogenesis. *AIDS Rev.* 2008; 10:36-46.
9. Johnson RP. How HIV Guts the Immune System. *N Engl J Med* 2008; 358:2287-2289.
10. Haase AT. Targeting early infection to prevent HIV-1 mucosal transmission. *Nature* 2010; 464:11-19.
11. Dhasmana DJ, Dheda K, Ravn P, Wilkinson RJ, Meintjies G. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: pathogenesis, clinical manifestations and management. *Drugs* 2008; 68:191-208.
12. Kalil RS, Bauer PG, Santoro GMR, Espíndola IA, Ferry FRA, Motta RN, Lopes JR, Sá CAM. Infecção HIV no cérebro: As bases biológicas da neuropsicologia. *J Bras Doenças Sex Transm* 2005; 17 (1): 71-75.
13. Bauer PG, Sá CAM, Sion FS. HIV-like particles in neurons of the brain. V International Conference on AIDS. 1989; Abstract C. 763, Montreal.
14. Torres-Munoz J, Stockton P, Tacoronte N. Detection of HIV-1 gene sequences in hippocampal neurons isolated from postmortem AIDS brain by laser capture microdissection. *J. Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60:885-892.
15. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S *et al.*

Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection.

*Nat Med* 2006; 12: 1365-1371.

16. Sodora DL, Silvestri G. Immune activation and AIDS pathogenesis. *AIDS* 2008; 22: 439-446.

Recebido em: 06/07/2011

Aprovado em: 02/09/2011