

Alteraciones de las subpoblaciones linfocitarias efectoras en la infección por el VIH

N.E. Bianco*, F. Vuillier**
y G. Dighiero**

Centro Nacional de Inmunología Clínica, Venezuela, y Servicio de Inmunohematología e Inmunopatología. Instituto Pasteur. París.
**Servicio de Inmunohematología e Inmunopatología. Instituto Pasteur. París.

INTRODUCCIÓN

Uno de los hallazgos más dramáticos en los primeros casos de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), reportados inicialmente por Gotlieb et al¹, fue la significativa depleción de linfocitos CD4. Aún más, el SIDA es la única entidad clínica en la cual existe un aparente proceso de destrucción activa de linfocitos, proceso ligado, en parte, al efecto citopático ejercido por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). El VIH fue descubierto por el equipo de Montagnier², hallazgo que poco tiempo después fue confirmado por el equipo de Gallo^{3,4}. En los últimos 5 años, se ha realizado un extraordinario esfuerzo a nivel internacional, en la comprensión de diversos aspectos de la infección que el VIH causa en el hombre^{5,6}. El VIH es miembro de la familia de lentivirus (retrovirus), que posee un tropismo particular por linfocitos y por células gliales del tejido nervioso, induciendo cambios estructurales profundos (efecto citopático), los cuales han sido particularmente estudiados en los linfocitos CD4, que aparentemente poseen una vulnerabilidad mayor al VIH.

Los diversos estadios clínicos de la infección por VIH se acompañan de alteraciones en el sistema inmunológico, con una expresión de mayor consideración en el estadio clínico que corresponde al SIDA⁶⁻⁸.

Concentraremos nuestros comentarios en las anormalidades de las subpoblaciones linfocitarias que han sido descritas en individuos con infección por VIH, haciendo mención particular a los compartimientos CD4 (subgrupo cooperador e inductor de citotoxicidad y de supresión), CD8 (subgrupo citotóxico/supresor) y CD16 (subgrupo que incluye a las células citotóxicas naturales y células activamente involucradas en la citotoxicidad celular, dependiente de anticuerpos). Parte de la información que aportaremos proviene de investigaciones de nuestro Servicio, en las que hemos estudiado por citofluorometría de flujo las características cuantitativas de los compartimientos antes señalados en pacientes infectados por VIH, así como en homosexuales seronegativos de alto riesgo y en heterosexuales sanos^{9,10}.

SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS

Creemos útil revisar brevemente las características fenotípicas de las subpoblaciones linfocitarias, tomando como referencia la nomenclatura oficial proveniente del III Taller de Trabajo Internacional sobre Antígenos de Leucocitos Humanos, cuyas conclusiones fueron reseñadas por Sánchez-Madrid et al¹¹.

Los linfocitos T que expresan el antígeno CD4 comprenden un muy activo grupo de linfocitos involucrados íntimamente en la regulación de la mayoría de las respuestas efectoras. Se han descrito dos subpoblaciones de linfocitos CD4 positivos. Una es inductora de proliferación de linfocitos B y expresa el antígeno CDw29 (detectado por el anticuerpo monoclonal 4B4) y la otra es inductora de linfocitos CD8 con capacidades citotóxicas y supresoras, y coexpresa el antígeno CD45R (detectado con el anticuerpo monoclonal 2H4^{12,13}). Recientemente, Takeuchi et al¹⁴ han aportado evidencias fenotípicas y funcionales que sugieren que tanto los linfocitos CD4+, CDw29+, como los CD4+, CD45R+ actúan influyendo a los linfocitos CD8+, CD11-. El primero (CD4+, CDw29-) modula la génesis de células T citotóxicas (LTC), mientras que los linfocitos CD4+, CD45R+ inducen parte del subgrupo de linfocitos supresores, los cuales suprimen la síntesis de anticuerpos por parte de linfocito B. Esta última subpoblación ha sido propuesta por Janeway et al, a partir de clonos murinos establecidos, con el término de "linfocitos inflamatorios", con la capacidad de mediar reacciones de hipersensibilidad retardada, ejercer una acción de tipo LTC, producir activamente interleucina (IL)-2,3,5, gamma-interferón (gamma-IFN) y linfoxina. El otro subtipo que ha sido descrito por los mismos investigadores en el modelo murino, parece corresponder al subgrupo CD4+, CDw29+ que posee una exquisita acción cooperadora sobre los linfocitos B, consiguiendo propiciar la síntesis de anticuerpos a través de una muy activa secreción de IL-4 y 5¹⁵.

En cuanto al compartimiento de linfocitos CD8 (citotóxicos/supreso-

Correspondencia: G. Dighiero.
Service d'Immunohématologie et d'Immunopathologie.
Institut Pasteur. 28, rue du Dr. Roux.
75724 Paris Cedex 15. France.

TABLA I Subpoblaciones linfocitarias CD4 positivas

Grupos	CD4 ⁺		CD4 ⁺ CDw20		CD4 CD45R	
	%	VA	%	VA	%	VA
Controles (n = 23)	41,4 ± 5,5	832 ± 192	50,4 ± 14,3	438,1 ± 191,9	37,6 ± 8,8	287 ± 70,97
Homosexuales						
VIH(-)	41 ± 8,6	1.108 ± 399	57,8 ± 12,2	594,6 ± 211,6	30 ± 15,6	289,2 ± 224,6
VIH(+)						
PS (n = 36)	25,6 ± 8,8	554,2 ± 264,6 ^b	52,2 ± 12 ^b	296 ± 172,8	31,3 ± 13,9 ^a	166 ± 105,2 ^c
LA (n = 18)	26,9 ± 8,2 ^c	547,8 ± 200,8 ^c	43,8 ± 11,2 ^c	241 ± 119,3	44,1 ± 11,9 ^c	256,9 ± 172 ^c
CRS (n = 14)	14,7 ± 6,6	310,4 ± 181,6	58,3 ± 12	170,4 ± 100	30,2 ± 13,1	79,2 ± 48,9
SIDA (n = 44)	7,7 ± 5,1	71,7 ± 59,2	55,2 ± 13,2	39 ± 26,3	39,2 ± 17,2	31,3 ± 17

PS: portador sano; LA: síndrome linfadenopático; CRS: complejo relacionado con el SIDA. VA: valor absoluto. ^aDiferencia significativa entre PS y LA; ^bdiferencia significativa entre PS y CRS; ^cdiferencia significativa entre LA y CRS; ^ddiferencia significativa entre controles y homosexuales VIH(-).

res), típicamente coexpresan CD2 y CD3, y pueden a su vez ser separados en dos subpoblaciones, según coexpresen o no el antígeno CD11¹⁶. Los linfocitos CD8+, CD11-, que median la citotoxicidad restringida por el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH; LTC) y el subgrupo CD8+, CD11+ con acción supresora sobre linfocitos B y presumiblemente sobre linfocitos efectoras.

Menos del 2 % de linfocitos T de sangre periférica están representados por dos subpoblaciones adicionales de LTC, fenotípicamente son identificables como células CD3+, CD4-, CD8+ y TCR (receptor de células T) tipo gamma/delta, y los CD3+, CD4-, CD8- y TCR gamma-gamma/gamma-delta; se trata de células citotóxicas sin restricción mediada por el CMH. Aún más, algunos de estos LTC no restringidos pueden coexpresar el antígeno NKH-1 y ser mediadores de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos¹⁷.

Un tercer compartimiento de linfocitos está representado por linfocitos grandes y granulares (LGG), constituyendo un 10-13 % de los linfocitos de sangre periférica, cuya expresión fenotípica es: CD2+, CD3-, CD4-, CD8+ (en un 35 % con una expresión del CD8 de baja densidad de membrana en la inmensa mayoría de ellos), WT31(monoclonal que identifica el TCR alfa/beta), CD16+ NKH1+ (90 % identificado por los monoclonales Leu 19 y/o NKH-1)¹⁸. En este compartimiento (que referiremos como CD3-, CD16+), radica la actividad de células citotóxicas naturales ("células agresoras", NK),

con la capacidad de lisar células blanco susceptibles sin estar sujetas a la restricción por el CMH. Los CD3-, CD16+ carecen de TCR y de rearrreglos génicos conocidos y, de hecho, hasta el presente se desconoce la estructura de su membrana, comprometida en la acción lítica. Asimismo, el CD16 corresponde al receptor tipo III para el segmento Fc de la IgG, por lo que estos linfocitos también son capaces de mediar la citotoxicidad celular, dependiente de anticuerpos¹⁸. Finalmente, el compartimiento de linfocitos B conforma a las células, capaces no sólo de interactuar con antígenos, sino de transformarse en plasmocitos y sintetizar activamente inmunoglobulinas. Los linfocitos B expresan inmunoglobulinas de superficie y antígenos CD19 (B4), CD20 (B1) y CD21 (B2), así como antígenos DR (Ia).

LINFOCITOS CD4 Y VIH

Los linfocitos CD4 son particularmente susceptibles a la acción citopática del VIH. Todavía más, células que expresan a esta molécula (macrófagos, células dendríticas, células de Langerhans y, muy probablemente, células gliales) son igualmente susceptibles al VIH^{6,7}. Klatzman et al ofrecieron las evidencias iniciales de la replicación del VIH en linfocitos CD4¹⁹. Subsecuentemente, se ha demostrado que la molécula del CD4 es el receptor para el VIH, siendo la interacción CD4-VIH susceptible al bloqueo por monoclonales con especificidad por el CD4. Aún más, experimentos de coprecipitación han es-

tablecido una relación directa entre la proteína gp120 (cubierta vírica) y el CD4. No es nuestra intención discutir en detalle los eventos que se producen tras la interacción inicial VIH-CD4, pues actualmente se dispone de excelentes revisiones^{5,6,20}. Los próximos comentarios estarán concretados en los hallazgos inmunoclinicos de los diversos estadios de la infección por VIH. La depleción del compartimiento CD4 es uno de los marcadores inmunopatológicos más característicos en la infección por VIH, habiendo cobrado valor en cuanto a la historia natural de la infección y al pronóstico. Su progresiva declinación en términos de volumen total, asociado frecuentemente a niveles elevados de antigenemia, constituyen índices confiables de progresión de la infección e instalación ulterior del SIDA. Funcionalmente, el paciente pierde la capacidad proliferativa a antígenos específicos, aloantígenos y mitógenos, y se instala una anergia sistémica con ausencia de respuesta de piel de hipersensibilidad retardada a antígenos comunes^{20,21}.

Nuestro Servicio evaluó fenotípicamente a 352 pacientes infectados por VIH y los comparó con 16 homosexuales seronegativos de alto riesgo y 61 controles⁹. Confirmamos las observaciones de Polk et al²², relativas a niveles disminuidos de CD4 aun en las etapas tempranas de la infección. Al estudiar los linfocitos CD4 que coexpresaban CDw29 o CD45R (tabla I), se pudo detectar un aumento significativo de CD4+, CDw29+ en homosexuales serone-

gativos sin alteración simultánea de los CD4+, CD45R. Por otra parte, en los pacientes infectados, ambas subpoblaciones mostraron un descenso significativo y paralelo en los estadios de portadores asintomáticos (PA), del complejo asociado al SIDA (CAS) y en los propios pacientes con SIDA. Al contrario de lo reportado recientemente por Gupta²³ en pacientes con síndrome adenomegálico (SA), sólo en la población CD4+, CDw29 se pudo evidenciar una depleción significativa. Esta diferencia debe estar relacionada con el hecho de que Gupta no separó los pacientes con SA de aquellos que presentaron elementos clínicos conjuntos de SA y CAS.

LINFOCITOS CD3+, CD8+ Y VIH

Contrariamente a lo que sucede con el compartimiento CD4 durante la historia natural de la infección por VIH, los linfocitos CD3+, CD8+ (compartimiento en donde residen las funciones supresoras y citotóxicas) parecen ser resistentes a la acción citopática del VIH y, de hecho, aumentan significativamente en términos de volumen absoluto, no sólo

en los diferentes estadios de la enfermedad, sino también en individuos seronegativos de alto riesgo¹⁰. Los trabajos de Walker et al²⁴ sugieren que el virus no es capaz de replicarse en linfocitos CD8+ y que, asimismo, las células CD8+ pueden controlar la replicación del VIH en células blanco, quizás a través de mediadores solubles, sin que exista una influencia y acción citotóxica directa sobre las células infectadas; y las células autólogas son más eficientes en controlar la replicación del VIH que las alogénicas. Recientemente, Walker et al^{25,26} y Plata et al²⁷, aportaron resultados iniciales, estableciendo la presencia de LTC con especificidad contra el VIH en individuos seropositivos. Walker et al emplearon virus vaccinia recombinante, transfecto con los diferentes genes del VIH, el cual es inductor de la expresión de proteínas del VIH en líneas de linfocitos B inmortalizadas por el virus de Epstein-Barr, contando así con varias líneas de pacientes y sujetos seronegativos. Los LTC de sangre periférica mostraron una lisis óptima contra linfocitos B transformados, expresando proteínas codificadas por la región env del VIH. Este hallazgo sólo estuvo presente en los pacientes

infectados por VIH. Por su parte, Plata et al obtuvieron LTC de lavado broncoalveolar de pacientes seropositivos con alveolitis linfocitaria (altamente infiltrada por linfocitos CD8+). Los macrófagos fueron aislados y separados de las poblaciones no adherentes, e hibridados con una sonda de DNA, la cual poseía el genoma completo del VIH. La lisis obtenida era óptimamente mediada por linfocitos autólogos dentro de un contexto de restricción por el CMH. Sin embargo, hubo lisis de células blanco heterólogas, expresando HLA-A2 en su superficie. No se conoce con precisión si la respuesta de LTC específicos para VIH, posee un papel preponderante en la defensa contra el VIH. En nuestro estudio, de las diferentes subpoblaciones linfocitarias e infección por VIH, los linfocitos CD8+ se encontraron significativamente elevados tanto en portadores sanos, como en pacientes con SIDA. Los niveles elevados correspondieron a la subpoblación CD8+, CD11-, la cual está conformada por LTC¹⁶. Sin embargo, encontramos un muy significativo incremento de la subpoblación CD8+, CD11+ (con expresión CD8 de alta densidad en la membrana celular) en

TABLA II Subpoblaciones linfocitarias. Definición fenotípica

	Controles heterosexuales sanos (n = 15) (grupo 1)		Homosexuales VIH (-) (n = 13) (grupo 2)		Sujetos VIH (+) (n = 32) (grupo 3)		1 vs 2	1 vs 3	2 vs 3
	Promedio	DE	Promedio	DE	Promedio	DE			
Linfocitos totales	2.621	799	2.400	543	1.840	871			p < 0,01
CD4									
%	42	8	39	5	16	10	NS	p < 0,01	p < 0,01
VA/mm ³	1.092	358	932	258	314	255	NS	p < 0,01	p < 0,01
CD8									
%	30	5	31	8	54	12	NS	p < 0,01	p < 0,01
VA/mm ³	791	261	755	259	996	503	NS	NS	NS
CD16									
LEU 11a									
%	17	6	21	6	15	9	NS	NS	p < 0,01
VA/mm ³	421	251	515	181	266	158	NS	p < 0,05	p < 0,01
LEU 11c									
%	17	7	19	8	12	6	NS	p < 0,05	p < 0,01
VA/mm ³	456	220	462	233	215	146	NS	p < 0,01	p < 0,01
NKH-1 (LEU 19)									
%	14	6	12	8	10	4	NS	NS	NS
VA/mm ³	342	112	296	208	187	109	NS	p < 0,05	NS
HNK-1 (LEU 7)									
%	15	7	24	8	29	11	p < 0,05	p < 0,01	NS
VA/mm ³	394	210	583	236	525	273	NS	NS	NS

DE: desviación estándar; VA: valor absoluto.

TABLA III Subpoblaciones linfocitarias CD16 positivas

	Controles heterosexuales sanos (n = 15) (grupo 1)		Homosexuales VIH (-) (n = 13) (grupo 2)		Sujetos VIH (+) (n = 32) (grupo 3)	
	Promedio	DE	Promedio	DE	Promedio	DE
CD16						
%	17	6	21	6	15	9
VA/mm ³	421	251	515	181	266	158
CD16+, CD8-						
%	12	4,9	17	6	13	8
VA/mm ³	312	160	397	143	248	181
CD16+, CD8+						
%	5	2,8	4,6	3,3	2,2	1
VA/mm ³	143	98	113	96	42	36
CD16+, CD3+						
%	0,4	0,4	0,4	0,3	1	1
VA/mm ³	12	10	12	10	14	13

DE: desviación estándar; VA: valor absoluto.

homosexuales seronegativos de alto riesgo. Esta última alteración cobra mayor interés en vista de los muy recientes hallazgos de Kannagi et al²⁸ en simios infectados con el virus de inmunodeficiencia en simios (VIS). Los ganglios linfáticos de estos primates mostraron un número elevado de linfocitos CD8+ en las regiones paracorticales. En primates portadores sanos pudieron demostrar que mononucleares de sangre periférica, carentes por depleción experimental de linfocitos CD8+, eran incapaces de contener la replicación del VIS, mientras que células CD8+ eran potentes inhibidores de dicha replicación. Todavía más, líneas celulares de linfocitos CD8+ en estos simios, que poseían actividad citotóxica *in vitro* y especificidad por el VIS, fueron ineficaces en bloquear la replicación del VIS, sugiriendo que quizá las subpoblaciones CD8+ no citotóxicas, pudiesen desempeñar algún papel en la interacción virus-huésped.

LINFOCITOS CD3-, CD16+ Y VIH

La subpoblación linfocitaria que expresa CD16+ está fundamentalmente conformada por linfocitos grandes y granulares, que exhiben una capacidad citotóxica espontánea, sin restricción por parte del CMH, contra células tumorales, células in-

fectadas por virus y ciertas líneas celulares susceptibles¹⁸. Estas células, denominadas "células agresoras naturales" (NK de *natural killers*) pueden, a su vez, ser los principales mediadores de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y de las células citotóxicas activadas por linfocinas (IL-2), también conocida como células LAK²⁹. Hasta hoy día, se desconoce la estructura de su membrana, utilizada por esta subpoblación para ejercer su acción citolítica. Por otra parte, expresan receptores Fc-III (CD16 reconocido por los monoclonales Leu 11a, b, c)³⁰. Como hemos visto anteriormente, los linfocitos CD3-, CD16+, coexpresan CD2 y en un 35 % CD8, el cual es de baja densidad en membrana (CD8BD), en más del 90 %.

Los primeros estudios fenotípicos de esta subpoblación en individuos infectados por el VIH fueron realizados con el empleo del anticuerpo Leu 7, el cual puede coexpresarse en poblaciones citotóxicas naturales³¹. Sin embargo, las células CD3+, Leu 7+ ejercen una muy escasa actividad citotóxica natural, donde se concluye que el antígeno Leu 7 no posee relevancia en el contexto de esta subpoblación. Nosotros hemos reportado, por primera vez en la literatura, la depleción significativa de este compartimiento en portadores sanos del VIH y en pacientes con SIDA, particularmente de la subpobla-

ción CD3-, CD16+ que coexpresa CD8BD¹⁰. Creemos importante enfatizar los siguientes aspectos de nuestras observaciones (tablas II-IV):

1. El uso simultáneo de monoclonales Leu 11 y Leu 19/NKH-1 permite una evaluación más completa del *pool* de células citotóxicas naturales. Es más, en nuestra experiencia, el antígeno Leu 11 está distribuido más uniformemente en las células agresoras naturales que el antígeno NKH-1.

2. Aunque la población CD3-, CD8-, CD16+, Leu 19+ se encontró similarmente disminuida en pacientes infectados con VIH, su depleción pudiese estar asociada a la linfopenia que comúnmente se observa en estos pacientes, ya que la disminución fue en término de valores absolutos y no en porcentaje.

3. Es por ello que la disminución de los linfocitos CD16+, Leu 19+ que coexpresan CD8BD, cobra a nuestro entender una significativa importancia en lo relativo a células efectoras contra el VIH; los linfocitos citotóxicos naturales coexpresan frecuentemente al antígeno CD11. Aunque no realizamos citofluorometría de tres colores, estimamos que la disminución significativa de los linfocitos CD8BD+, CD11+ es una evidencia adicional de la depleción de linfocitos citotóxicos naturales con baja expresión de CD8 en el curso de una infección por VIH.

4. Asimismo, reportamos la pre-

TABLA IV Subpoblaciones linfocitarias CD8 positivas

	Controles heterosexuales sanos (n = 15) (grupo 1)		Homosexuales VIH (-) (n = 13) (grupo 2)		Sujetos VIH (+) (n = 32) (grupo 3)		1 vs 2	1 vs 3	2 vs 3
	Promedio	DE	Promedio	DE	Promedio	DE			
CD8+									
Baja densidad									
%	37	12	32	8	18	7	NS	p < 0,01	p < 0,01
VA/mm ³	297	136	245	123	169	94	NS	p < 0,01	p < 0,01
Alta densidad									
%	63	12	68	8	82	7	p < 0,01	p < 0,01	NS
VA/mm ³	492	168	508	167	826	445	NS	p < 0,01	p < 0,01
CD8+, CD11+									
Baja densidad									
%	14	8	11	6	5,4	4	p < 0,05	p < 0,01	p < 0,05
VA/mm ³	114	89	88	60	44	26	NS	p < 0,01	p < 0,05
Alta densidad									
%	4	2	8	8	3,6	3,8	p < 0,5	NS	p < 0,05
VA/mm ³	34	25	65	75	30	23	p < 0,05	NS	p < 0,01
CD8+, CD16+									
Baja densidad									
%	19	11	13	6	4,8	4	p < 0,05	p < 0,01	p < 0,01
VA/mm ³	153	99	107	75	45	40	p < 0,05	p < 0,01	p < 0,05
Alta densidad									
%	2,5	2,3	1,7	1	1,6	1,8	NS	NS	NS
VA/mm ³	19	18	13	10	17	23	NS	NS	NS
CD8+, CD3+									
Baja densidad									
%	12	6	14	6	11	7	NS	p < 0,05	p < 0,05
VA/mm ³	91	45	88	30	93	37	NS	NS	NS
Alta densidad									
%	62	17	61	20	81	9	NS	p < 0,01	p < 0,01
VA/mm ³	486	180	504	204	850	430	NS	p < 0,01	p < 0,05
CD8+, Leu7+									
Baja densidad									
%	12	7	10	6	8	5	NS	NS	NS
VA/mm ³	95	76	77	60	81	78	NS	NS	NS
Alta densidad									
%	16	14	19	12	26	11	NS	p < 0,01	NS
VA/mm ³	121	102	217	268	262	172	NS	NS	NS
CD8+, CD11-									
Baja densidad									
%	75	14	78	11	89	7	NS	p < 0,01	p < 0,01
VA/mm ³	590	203	574	164	907	471	NS	p < 0,05	p < 0,01

DE: desviación estándar; VA: valor absoluto.

sencia de un descenso importante de la misma subpoblación (CD3-, CD8BD+, CD16+, Leu 19+) en homosexuales seronegativos de alto riesgo. Nuestra hipótesis de trabajo relacionada con este hallazgo consiste en que puede tratarse de la contraparte celular, de las etapas muy preliminares de la infección por VIH, las cuales pueden demostrarse en lo que a anticuerpos se refiere, empleando técnicas que incorporan péptidos del VIH³².

5. Finalmente, la depleción del pool de linfocitos citotóxicos naturales

concuera con la actividad disminuida de estas células contra líneas como la K562, que ha sido objeto de varios reportes en pacientes con infección por VIH^{33,34}. Así el laboratorio de Bonavida et al, ha reportado una incapacidad de las células citotóxicas naturales de pacientes con SIDA a ser activadas y excretar factores solubles efectores de la acción lítica, mientras estas mismas células ejercen una citotoxicidad tipo ADCC óptima^{35,36}. Este mismo grupo ha presentado muy recientemente evidencias que señalan

que los linfocitos citotóxicos naturales de pacientes con SIDA son capaces de lisar linfocitos CD4+ marcados con Cr51, que estaban recubiertos con virus VIH, a través de un mecanismo tipo ADCC³⁷.

Por otra parte, Ruscetti et al lograron demostrar preliminarmente que los LGG con el fenotipo CD16+, Leu19+, activados por la IL-2 de donantes sanos, poseían una actividad citotóxica óptima contra células blanco infectadas con virus HTLV-1 o con el VIH, así como que los LTC sólo fueron efec-

tivos contra el HTLV-1 (en contraste con lo reportado por Walker et al y Plata et al²⁵⁻²⁷) y que los linfocitos citotóxicos naturales de estos donantes sanos podían ser infectados por el VIH³⁸.

RESUMEN PROSPECTIVO

Sin duda, el avance en el conocimiento de la inmunopatología de la infección humana por el VIH ha sido dramático, no sólo por los datos acumulados sino por haberse realizado en tan escaso tiempo. Muchos interrogantes permanecen sin ser aclarados. Es necesario determinar la historia natural del compromiso de los compartimientos de LTC y de células citotóxicas naturales en el encuentro inicial y en el posible control de la infección en los lapsos donde la misma es detectable por medios inmunológicos, en ausencia de manifestaciones clínicas. Por otra parte, será necesario confirmar observaciones que, como la del grupo de Bonavida, otorgan un poder lítico a los linfocitos citotóxicos naturales contra linfocitos CD4. Máxime cuando nuestras observaciones sobre la depleción selectiva de estos linfocitos permitiría explicar la ausencia de este poderoso mecanismo de control. Asimismo, no se tiene una explicación satisfactoria de la exagerada función de los linfocitos B en pacientes infectados con VIH (hipergammaglobulinemia, altos títulos de complejos inmunológicos circulantes) en presencia de una disminución progresiva de linfocitos CD4+. Todo ello, a su vez, debe permitir contar con un panorama más claro y concreto, que eventualmente abriese caminos a nuevos enfoques terapéuticos.

Bibliografía

1. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosa *Candidiasis* in previously healthy homosexual men. N Engl J Med 1981; 305:1.425-1.431.

2. Barre-Sinoussi F, Cherman JC, Rey F et al. Isolation of T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome. Science 1983; 220:868-871.

3. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC. Detection, isolation, and continuous productions of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and Pre-AIDS. Science 1984; 224:497-500.

4. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. Science 1984; 224:500-502.

5. Seligmann M, Pinching AJ, Rosen FS et al. Immunology of human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Int Med 1987; 107:234-242.

6. Ho DD, Pomerantz RJ, Kaplan JC. Pathogenesis of infection with human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1987; 317:278-286.

7. Koenig S, Rosenberg ZF. Immunology of infection with the human immunodeficiency virus (HIV). Ann Int Med 1987; 107:409-412.

8. Mariscal D, Gateil JM. Evolución de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Inmunología 1988; 7:1-7.

9. Vuillier F, Lapresle C, Dighiero G. Comparative analysis of CD4-4B4 and CD4-2H4 lymphocyte subpopulations in HIV negative homosexual, HIV seropositive and healthy subjects. Clin Exp Immunol 1988; 71:8-12.

10. Vuillier F, Bianco N, Montagnier L, Dighiero G. Selective depletion of low density CD8+, CD16+ lymphocytes during HIV infection. AIDS Research and Human Retroviruses 1988; 4:121-129.

11. Sánchez-Madrid F, Vives J, Garrido F. Informe sobre el III Taller Internacional de Antígenos de Diferenciación de Leucocitos Humanos. Inmunología 1987; 6:34-43.

12. Morimoto C, Letvin NL, Boyd AW et al. The isolation and characterization of the human helper inducer T cell subset. J Immunol 1985; 134:3.762-3.768.

13. Morimoto C, Letwin NL, Distaso JA et al. The isolation and characterization of the human suppressor inducer T cell subset. J Immunol 1985; 134:1.508-1.515.

14. Takeuchi T, Dimaggio M, Levine H et al. CD11 molecule defines two types of suppressor cells within the T8+ population. Cell Immunol 1988; 111:398-409.

15. Janeway CA, Carding S, Jones B et al. CD4+ T cell: specificity and function. Imm Rev 1988; 101:39-80.

16. Clement LT, Grossi CE, Gartland GL. Morphologic and phenotypic features of the subpopulation of Leu 2+ cells that suppresses B cell differentiation. J Immunol 1984; 133:2.461-2.468.

17. Lanier L, Phillip JH. Evidence for three types of human cytotoxic lymphocytes. Immunol Today 1986; 7:132-135.

18. Lanier L, Phillip JH. A map of the cell surface antigens expressed on resting and activated human natural killer cells. En: Leukocyte typing II. Reinherz E et al, ed. Berlín, Springer-Verlag, 1986; 157-170.

19. Klatzman D, Barre-Sinoussi F, Nugeyre MT et al. Selective tropism of lymphadenopathy associated virus (LAV) for helper-inducer T lymphocytes. Science 1984; 225:59-66.

20. Fauci A. The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis. Science 1988; 239:617-622.

21. Jackson GG, Paul DA, Falk LA et al. Human immunodeficiency virus (HIV) antigenemia (P24) in the acquired immunodeficiency syndrome and the effect of treatment with zidovudine (AZT). Ann Intern Med 1988; 108:175-180.

22. Polk BG, Fox R, Brookmeyer R et al. Predictors of the acquired immunodeficiency syndrome developing in a cohort of seropositive homosexual men. N Engl J Med 1987; 316:61-67.

23. Gupta S. Subpopulations of CD4+ (T4+) cells in homosexual/bisexual men with persistent generalized lymphadenopathy. Clin Exp Immunol 1987; 68:1-4.

24. Walker CM, Moody DJ, Stites D, Levy JA et al. CD8+ lymphocytes can control HIV infection *in vitro* by suppressing virus replication. Science 1986; 234:1.563-1.566.

25. Walker BD, Chakrabarti S, Moss B et al. HIV specific cytotoxic T-lymphocytes in seropositive individuals. Nature 1987; 328:345-348.

26. Walker BD, Flexner CH, Paradis T et al. HIV-I reverse transcriptase is a target for cytotoxic T lymphocytes in infected individuals. Science 1988; 240:64-66.

27. Plata F, Autran B, Pedroza ML et al. Aids virus specific cytotoxic T-lymphocytes in lung disorders. Nature 1987; 328:348-351.

28. Kannagi M, Chalifoux LV, Lord CI, Letvin NL. Suppression of simian immunodeficiency virus replication *in vitro* by CD8+ lymphocytes. J Immunol 1988; 140:2.237-2.242.

29. Herberman R et al. Lymphokine activated killer cell activity. Immunol Today 1987; 8:178-181.

30. Lanier LL, Le AM, Civin CI et al. The relationship of CD16 (Leu11) and

- Leu-19 (NKH-1) antigen expression on human peripheral blood NK cells and cytotoxic T cells. *J Immunol* 1986; 136:4.480-4.486.
31. Nicholson JKA, Echenberg DF, Jones BM et al. T-cytotoxic suppressor cell phenotypes in a group of asymptomatic homosexual men with and without exposure to HTLV-III/LAV. *Clin Immun Immunopathol* 1986; 40:505-511.
32. Ranki A, Krohn M, Allain JP et al. Long latency precedes overt seroconversion in sexually transmitted human immunodeficiency virus infection. *Lancet* 1987; II:589-593.
33. Alcocer-Varela J, Alarcón-Segovia D, Abid-Mendoza C. Immunoregulatory circuits in the acquired immune deficiency syndrome and related complex. Production of and absence to interleukin 1 and 2, NK function and its enhancement by interleukin 2 and kinetics of the autologous mixed lymphocyte reaction. *Clin Exp Immunol* 1985; 60:31-38.
34. Poli G, Introna M, Zariaboni F et al. Natural killer cells in intravenous drug abusers with lymphadenopathy syndrome. *Clin Exp Immunol* 1985; 62:128-134.
35. Bonavida B, Katz J, Gottlieb M. Mechanisms of defective NK cell activity in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex. I. Defective trigger on NK cells for NKCF production by target cells and partial restoration by IL2. *J Immunol* 1986; 137:1.157-1.164.
36. Katz JD, Mitsugasu R, Gottlieb MS et al. Mechanism of defective NK cell activity in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex. II. Normal antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) mediated by effector cells defective in natural killer cytotoxicity. *J Immunol* 1987; 139:55-60.
37. Katz JD, Nishamian P, Bonavida B. Antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) mediated destruction of HIV coated CD4+ T lymphocytes by effector cells from AIDS patients. *FASEB J* 1988; 2:1.471-1.477.
38. Ruscetti FW, Mikovits JA, Kalyanavaman VS et al. Analysis of effector mechanisms against HTLV-I and HTLV-III/LAV infected lymphoid cells. *J Immunol* 1986; 136:3.619-3.624.