

TEMAS DE ACTUALIZACIÓN

Facultad de Estomatología
Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto"

FENÓMENOS OXIDATIVOS ASOCIADOS CON LA INFECCIÓN POR VIH/SIDA

Lic. Carmen Soto Febles, Lic. Carmen Febles Fernández, Dr. Alberto Saldaña Bernabeu y Dra. Bárbara Elena García Triana

RESUMEN

Se reportaron las evidencias de la participación del estrés oxidativo en la infección por el virus de inmunodeficiencia humana, en cuya patogénesis y evolución pudieran estar involucradas las especies reactivas del oxígeno. La formación de estas especies es una consecuencia de la ocurrencia de reacciones bioquímicas esenciales que se encuentra normalmente balanceada por la existencia de mecanismos antioxidantes. El estrés oxidativo se produce a partir de un desbalance entre estos procesos que conduce a la acumulación de prooxidantes, por lo que muchas enfermedades han sido relacionadas con el estrés oxidativo.

DeCS: ESTRÉS OXIDATIVO; ESPECIES DEL OXÍGENO REACTIVO; ANTIOXIDANTES; INFECCIONES POR VIH; SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA.

La formación de especies reactivas del oxígeno (EROs) es consecuencia de una variedad de reacciones bioquímicas esenciales. La producción continua de oxidantes en el organismo está balanceada por un ajustado sistema de defensa antioxidante.¹ El estrés oxidativo se produce

por causa de un desbalance entre estos procesos, lo que provoca una acumulación de los oxidantes. Se ha informado en la literatura la presencia de estrés oxidativo asociado a diferentes enfermedades entre las que se encuentra la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).² Se

conoce que el estrés oxidativo en esta enfermedad se debe tanto a la superproducción de EROs como a la deficiencia de las defensas antioxidantes.³ Diversos estudios se han dirigido en los últimos años a investigar las consecuencias de este fenómeno bioquímico sobre la evolución de la enfermedad, a partir de su influencia sobre la replicación viral, así como sobre el fracaso del sistema inmune en este proceso patológico.

El propósito de los autores es abordar estos aspectos y las posibles aplicaciones terapéuticas basadas en estos conocimientos.

Producción de EROs y sistemas antioxidantes en células infectadas por VIH

La infección por el VIH tipo 1 (VIH-1) causa una inflamación crónica, que ha sido demostrada, por los elevados niveles plasmáticos de citocinas que participan en la inflamación y por la producción de EROs en individuos seropositivos.⁴ El estrés oxidativo tiene lugar al comienzo de la enfermedad y se ha evidenciado por una superproducción de H_2O_2 por los leucocitos polimorfonucleares, una elevada concentración de malondialdehído (MDA) y una disminución en los sistemas antioxidantes.⁵

Los sistemas antioxidantes que controlan fisiológicamente la producción de EROs se encuentran localizados tanto en el interior de las células como en el líquido extracelular y son esencialmente enzimas y otros compuestos.⁶

En los pacientes infectados por VIH existe un déficit de estos sistemas de protección⁷ porque se ha detectado:

- Déficit en las enzimas citosólicas superóxido dismutasa (SOD), catalasa y glutatión peroxidasa (GSHPx).⁷
- Déficit de glutatión reducido porque se ha asociado a una disminución de

NAD^+ ($NADP^+$) que ocasiona una reducción de la producción de ATP y/o un déficit de NADPH.⁷

En los pacientes infectados por VIH existe una síntesis disminuida de GSH por:

- Una deficiencia de la tioredoxina, enzima que participa en la reducción de los tioles intracelulares.⁶
- Una disminución de la Cis⁸ debido al síndrome de mala absorción.
- Una disminución de ATP.⁸
- Requerimiento de tioles por parte de la producción viral.⁹
- Carencia en oligoelementos, vitaminas y aminoácidos sulfurados.⁷

Esto es por causa del síndrome de mala absorción intestinal y la diarrea causada por el VIH y otros agentes patógenos. Se ha observado un déficit de zinc (Zn^{+2}), selenio (Se), vitaminas A, C y E, cisteína (Cis), cistina y metionina (Met).

La disminución de Zn^{+2} plasmático provoca una disminución de la actividad de la enzima SOD debido a que este oligoelemento constituye un estabilizador de la enzima. La presencia de este mineral también es necesaria para la acción de la timulina, una hormona que participa en la diferenciación de las células *natural killer* (NK).¹⁰

El Se sérico es indispensable para la activación de las células NK y es un protector indirecto de la peroxidación lipídica al formar parte de la estructura de la enzima GPX.⁶ La disminución de la concentración de Se puede ser producto tanto del síndrome de mala absorción como de la captura del mineral por parte de las proteínas virales que lo requieren para su actividad y para la replicación del VIH. La deficiencia en este oligoelemento ha sido asociada con una disminución en la supervivencia de los pacientes infectados.¹¹

El Cu^{+2} , por su parte, se encuentra aumentado en estos pacientes, lo cual es característico de los procesos inflamatorios.⁶

La vitamina A es un antioxidante cuya deficiencia al inicio de la infección se correlaciona con un incremento de la mortalidad. Esto se debe a que esta vitamina desactiva al oxígeno singlete, una de las EROs. Una disminución del contenido de esta vitamina ha sido asociada también con la atrofia de algunos tejidos linfoides y con una disminución de leucocitos en sangre, así como con una respuesta productora de anticuerpos disminuida.¹²

El α -tocoferol, la forma activa de la vitamina E, tiene entre sus funciones, inhibir la propagación de la peroxidación lipídica de las membranas biológicas, lo cual disminuye la lisis celular⁶ y la activación transcripcional del VIH.¹³

La vitamina C reduce al radical tocoferilo y lo convierte en α -tocoferol.¹³ Un déficit provoca una disminución de esta función, pero también disminuye la acción de la vitamina en la inhibición de la replicación viral⁶ por disminución de la actividad de la transcriptasa inversa del virus.¹²

Los aminoácidos sulfurados también desempeñan un papel importante en la actividad antioxidante.⁶ La Cis, la Cistina y la Met son ejemplos de ello. Una disminución en su concentración trae como consecuencia la disminución en la síntesis del glutatión reducido (GSH), uno de los principales antioxidantes intracelulares. La síntesis de este compuesto se lleva a cabo a partir de ácido glutámico (Glu), glicina (Gli) y Cis en presencia de ATP y Mg^{+2} . La Cis que es el aminoácido limitante no puede ser sustituido por su forma oxidada, la cistina.⁶

Consecuencias del estrés oxidativo sobre el sistema inmune

En la infección por VIH se observa una disminución progresiva e irreversible de las células T CD_4^+ , lo cual se encuentra relacionado con un aumento en la carga viral plasmática.¹⁴

Esto puede deberse a un incremento en la apoptosis de estas células que pudiera ser explicado por una disminución de los sistemas antioxidantes intracelulares.

Varios agentes parecen ser capaces de dirigir la apoptosis en linfocitos T CD_4^+ , incluidas las proteínas virales (gp120, TAT), la secreción inapropiada de citocinas inflamatorias por macrófagos activados (TNF- α) y toxinas producidas por microorganismos oportunistas. Como el estrés oxidativo también es capaz de inducir apoptosis, pudiera plantearse la hipótesis de que este mecanismo puede inducir la apoptosis de las células T observadas en la infección por VIH. Algunas de las observaciones que apoyan esta hipótesis son:

- Depleción de factores antiapoptóticos y de antioxidantes. Durante la evolución de la enfermedad aumenta la peroxidación de los lípidos de las membranas y como resultado se forman peróxidos lipídicos, los que son responsables de una autocatálisis en la cadena de propagación de las EROs. La degradación de estos peróxidos al MDA que constituye el principal marcador del estrés oxidativo en pacientes seropositivos.¹⁵
- Disminución de la apoptosis con tratamientos antioxidantes.
- Presencia de citocinas y factores proapoptóticos producidas por macrófagos activados en pacientes infectados.

La alteración de la permeabilidad de la membrana, por la peroxidación lipídica parece inducir alteraciones en el transporte iónico. La pérdida de la homeostasia del calcio (Ca^{+2}) producto del estrés oxidativo es originada por la activación del sistema inductor Ca^{+2} /calmodulina de diferentes enzimas. Esto conduce a la activación de las endonucleasas que provocan la fragmentación del ADN (ácido desoxirribonucleico), característica de la apoptosis. La alteración del ADN se produce por la acción de las EROs, que oxidan los nucleótidos y rompen las cadenas de ADN por creación de sitios abásicos.

Se conoce que la proteína viral TAT estimula la apoptosis inducida por FAS y por TNF a través de la inhibición de la síntesis de la Mn-SOD.¹⁶

Consecuencias del estrés oxidativo en la expresión del genoma viral

Los radicales libres parecen favorecer la multiplicación del VIH¹⁹ tanto al nivel de la transcripción como de la replicación.

El evento principal es la activación del factor nuclear de transcripción NF- κ B, el cual está presente en las células de la línea T y en los macrófagos. Este factor tiene la capacidad de estimular la transcripción del VIH mediante la transactivación de las secuencias terminales del genoma (LTR). El NF- κ B está compuesto por 2 subunidades y en el citoplasma celular se encuentra inactivo por causa de su interacción con inhibidores denominados I κ Bs.

Por la estimulación de moléculas de superficie como son los receptores a antígenos o a citocinas, se induce la degradación de I κ Bs, lo que provoca la translocación de NF- κ B hacia el núcleo donde interactúa con las secuencias LTR en 2 sitios de unión específicos para el NF- κ B. Estos sitios son los facilitadores de la transcripción.¹⁷ Las EROs también pueden inducir la degradación de I κ Bs y en este sentido se ha podido demostrar la partici-

pación directa del H_2O_2 en los linfocitos y macrófagos, lo cual favorece la replicación del virus. Otras EROs favorecen la secreción de diversas citocinas como el TNF- α y las interleucinas 1 y 6 (IL-1 e IL-6) de los monocitos y macrófagos, los cuales activan también al NF- κ B. Esta hipótesis ha sido descrita en el desarrollo de diversas enfermedades oportunistas que activan por estimulación antigénica a los leucocitos polimorfonucleares y al sistema monocito-macrófago e inducen la producción de EROs que favorecen a su vez la producción de citocinas. La inhibición de este factor por el empleo de antioxidantes corrobora esta hipótesis.¹⁸

Se ha sugerido que todo estímulo que cause la activación del NF- κ B produce EROs que a su vez actúan como segundos mensajeros para mediar la activación del NF- κ B y la transcripción del genoma viral. Entre estos segundos mensajeros se encuentra el H_2O_2 que ha sido nombrado segundo mensajero universal para la señalización de las células T.¹⁷

En las células hematopoyéticas ha sido demostrado que el estrés oxidativo facilita pero no media la actividad del NF- κ B. Sin embargo, este no es el caso de los linfocitos, estos son sensibles a la luz ultravioleta o al H_2O_2 porque inducen la activación del NF- κ B.²

Con respecto a la participación del estrés oxidativo en la replicación del VIH se ha podido demostrar que las EROs como radical superóxido, H_2O_2 y radical hidroxilo pueden promover este proceso. Se plantea que la activación de NF- κ B también tiene importancia en este sentido. Diversos estudios han demostrado que el empleo de antioxidantes como SOD, dimetiltiourea, ditiocarbamatos y quelantes de hierro inhiben la replicación del VIH en los macrófagos.¹⁹

Terapias antioxidantes utilizadas en la infección por VIH/SIDA

Como la infección por VIH/SIDA es una enfermedad que afecta al sistema inmune, se han empleado nuevas estrategias que incorporan nutrientes específicos para mejorar su función. Estudios en humanos han demostrado que una suplementación de vitamina E provoca un aumento del conteo de linfocitos totales y de la actividad de las células NK, así como el mejoramiento de otras reacciones de la inmunidad humoral y celular.¹⁹ En animales se ha observado un incremento en la producción de IL-2 y una actividad estimulada de las células NK. También se ha visto una restauración de la proliferación de los linfocitos T y B.²⁰

Estudios realizados en humanos utilizando β -carotenos demuestran que la suplementación con ellos puede aumentar el conteo total de leucocitos y de linfocitos T CD4⁺.²¹

El suplemento de vitaminas C y E demostró una disminución del estrés oxidativo por la acción del ascorbato en la inhibición de la replicación viral.¹²

Otros sistemas antioxidantes como el GSH y la N-acetilcisteína parecen modular la expresión del virus.¹³

Una de las limitaciones del empleo de la terapia antioxidante *in vivo* es que la replicación viral pudiera ser mantenida en los macrófagos tisulares y por lo tanto, no ser dañada por los antioxidantes. Además, la obtención de las concentraciones necesarias para prevenir la activación del factor NF-kB se dificulta. También hay que tener en cuenta la dosis empleada, pues se ha observado que varias moléculas antioxidantes como por ejemplo la vitamina E, tienen efectos bimodales sobre la transcripción del VIH, lo cual es otra limitación al empleo de antioxidantes.¹³

Se puede concluir que el estrés oxidativo se encuentra implicado en la infección por VIH y tiene una participación destacada tanto en la transcripción y replicación del virus, como en los trastornos inmunológicos característicos. Sin embargo, el empleo terapéutico de antioxidantes aún es limitado pues se requieren de estudios que profundicen más en su efectividad en esta enfermedad.

SUMMARY

Some evidences of the participation of the oxidative stress in the HIV infection, in whose pathogenesis and evolution the reactive oxygen species may be involved, were reported. The formation of these species is a consequence of the occurrence of essential biochemical reactions that are normally balanced due to the existence of antioxidant mechanisms. The oxidative stress is produced by an unbalance between these processes that lead to the accumulation of prooxidants. That's why many diseases have been connected with the oxidative stress.

Subject headings: OXIDATIVE STRESS; REACTIVE OXYGEN SPECIES; ANTIOXIDANTS; HIV INFECTION; ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thomas JA. Oxidative stress, oxidant defense and dietary constituents. En: Shils ME, Olson JA, Shike E, eds. *Modern nutrition in health and disease*. 8 ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1994:501-12.

2. Masutani H. Oxidative stress response and signaling in hematological malignancies and HIV infection. *Int J Hemat* 2000;71:25-32.
3. Greenspan HC, Aruoma OI. Oxidative stress and apoptosis in HIV infection: a role for plant-derived metabolites with synergistic antioxidant activity. *Immunol Today* 1994;15:209-13.
4. Emilie D, Fior R, Jarrousse B, Marfaing KA, Merriren D, Devergne O, *et al.* Cytokines in HIV infection. *Int J Immunopharmacol* 1994;16:391-6.
5. Revillard JP, Vincent CM, Favier AC, Richard MJ, Zittoun M, Kazatchkine MD. Lipid peroxidation in human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992;5:637-8.
6. Rabaud CH, Tronel H, Fremont S, May T, Canton P, Nicolas JP. Radicaux libres et infection par le VIH. *Ann Biol Clin* 1997;55:565-71.
7. Rabaud CH, Maignan M, Amiel C, Alfandari S, May T, Canton P. Dénutrition et infection par le VIH. *Rev Med Intern* 1996;17:992-1002.
8. Foote CS, Denny RW. Chemistry of singlet oxygen, VII Quenching by B-carotene. *J Am Chem Soc* 1968;90:6233-5.
9. Eck HP, Stahl-Hennig C, Hunsmann G. Metabolic disorder of early consequence of simian immunodeficiency virus infection in rhesus macaques *Lancet* 1991;1:346-7.
10. Tang AM, Graham NM, Kirby AJ, McCall LD, Willett WC, Saah AJ. Dietary micronutrient intake and risk of progression of AIDS in HIV₁ infected homosexual men. *Am J Epidemiol* 1993;138:937-51.
11. Taylor R. Hormones and nutrition for HIV and AIDS. *Seattle Gay News Online*.
12. Chan G, Collins J. Antioxidants may still have a role in HIV treatment. *GMHC: Don't forget to take your vitamins*. 1997.
13. Israël N, Gougerot-Pocidallo MA. Oxidative stress in human immunodeficiency virus infection. *Cell Mol Life Sci* 1997;53:864-70.
14. Hod D, Moudgil T, Alam M. Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 in the blood of infected persons. *N Engl J Med* 1989;321:1621-5.
15. Sonnerborg A, Carlin G, Akerlund B, Jarstrand C. Increased production of malondialdehyde in patients with HIV infection *Scand J Infect Dis* 1988;20:87-90.
16. Roulston A, Marcellus RC, Branton PE. Viruses and apoptosis. *Annu Rev Microbiol* 1999;53:577-628.
17. Ginn-Pease ME, Whisler RL. Redox signal and NF-kB activation in T cells. *Free Rad Biol Med* 1998;25:346-61.
18. Stall FJT, Roederer M, Raju PA, Anderson M, Ela SW, Herzenberg LA. Antioxidants inhibit stimulation of HIV transcription. *AIDS Res Human Retrov* 1993;9:299-306.
19. Aillet F, Gougerot PM, Virelizier JL, Israël N. Appraisal of potential therapeutic index of antioxidants on the basis of their *in vitro* effects on HIV replication in monocytes and interleukin 2- induced lymphocyte proliferation. *AIDS Res Hum Retrov* 1994;10:405-11.
20. Wnag Y, Huang DS, Eskelson CD, Watson RR. Long-term dietary Vitamin E. Retards development of retrovirus-induced dysregulation in cytokine production. *Clin Immunol Immunopathol* 1994;72:70-5.
21. Gerewal HS, Ampel NM, Watson RR, Prabhala RH, Dols CL. A preliminary trial of beta-carotene in subjects infected with the human immunodeficiency virus. *J Nut* 1992;122:728-32.

Recibido: 11 de octubre de 2001.

Aprobado: 8 de marzo de 2002.

Lic. *Carmen Soto Febles*. Facultad de Estomatología de La Habana. Calle Salvador Allende esq. Ayestarán. Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba. Teléfonos: 78-3054 y 79-6365.