

# Artículos originales

(<http://www.sicisalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos originales aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

## 1 - Patogenia de la Nefropatía Infantil Asociada al VIH

Pingato Tang, Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

**Función que desempeña:** Director Renal Research Program, Children's Research Institute, and Children's National Medical Center, Washington DC, EE.UU.

**Otro trabajo de su autoría:** Ray PE, Tassi E, Liu XH, Wellstein A. Role of fibroblast growth factor-binding protein (FGF-BP) in the pathogenesis of HIV-associated hemolytic uremic syndrome. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 290:R105-113, 2006

**Página del autor:** [sicisalud.com/dat/dat053/07625000a.htm](http://www.sicisalud.com/dat/dat053/07625000a.htm)

(\*) Artículo breve escrito por el autor para Trabajos Distinguidos edición en papel.



El artículo amplio escrito por el autor para SIIC En Internet: se edita en: [www.sicisalud.com/dat/dat053/07625000.htm](http://www.sicisalud.com/dat/dat053/07625000.htm)

### Abstract

*African Americans infected with the human immunodeficiency virus (HIV-1) are at risk of developing a renal syndrome named HIV-associated nephropathy (HIVAN). HIVAN is characterized by the presence of heavy proteinuria and rapid progression to end stage renal disease. Renal autopsy and biopsy studies showed large edematous kidneys with a combination of focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) and tubulointerstitial lesions with microcystic tubular dilatation. This article will discuss relevant concepts related to the pathogenesis of childhood HIVAN. HIV-1 infection appears to play a key role in the pathogenesis of HIVAN, at least partially by affecting the growth and differentiation of renal epithelial cells, and by enhancing the renal recruitment of inflammatory cells and circulating heparin binding growth factors. However, to date, the exact role that HIV-1 plays in the pathogenesis of HIVAN is not completely understood. Several genetic and environmental factors, in addition to HIV-1, seem to play a key role in this process. More research is needed to elucidate the relative contribution of each of these factors. Highly active anti-retroviral therapy (HAART) appears to be the most promising treatment to prevent the progression of childhood HIVAN. Hopefully, better prevention and treatment programs will lead to the eradication of this renal disease in children.*

Artículo completo en inglés: [www.sicisalud.com/dat/dat053/07625000i.htm](http://www.sicisalud.com/dat/dat053/07625000i.htm)

### Resumen

Los afroamericanos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) corren riesgo de presentar un síndrome renal denominado nefropatía asociada al VIH. Esta nefropatía se caracteriza por la presencia de proteinuria importante y por la rápida progresión hasta la enfermedad renal terminal. Estudios renales de necropsia y biopsia mostraron riñones grandes y edematosos con una combinación de glomerulosclerosis focal y segmentaria, y lesiones tubulointersticiales con dilatación tubular microquística. Este artículo examinará los conceptos relevantes relacionados con la patogenia de la nefropatía infantil asociada al VIH. La infección por VIH-1 parece desempeñar un papel clave en la patogenia de la nefropatía asociada al VIH, al menos parcialmente, al afectar el crecimiento y la diferenciación de las células epiteliales renales y al aumentar el reclutamiento de las células inflamatorias y los factores de crecimiento circulantes que fijan la heparina. Sin embargo, hasta la fecha no se conoce totalmente el papel exacto que desempeña el VIH-1 en la patogenia de la nefropatía asociada al VIH. Varios factores genéticos y ambientales, además del VIH-1, parecen desempeñar un papel clave en este proceso. Se necesita más investigación para dilucidar la contribución clave de cada uno de estos factores. La terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) parece ser la alternativa más promisoría para prevenir la progresión de la nefropatía infantil asociada al VIH. Es de esperar que mejores programas de prevención y tratamiento conduzcan a la erradicación de esta enfermedad renal en los niños.

### Introducción

Aproximadamente el 65% de todos los niños con infección por VIH-1 o sida en los Estados Unidos son afroamericanos.<sup>1,2</sup> Durante la era previa a la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) más del 40% de los afroamericanos infectados por VIH experimentaba mayor cantidad de complicaciones renales que conducían a un lento crecimiento y a la progresión de la infección por VIH-1.<sup>3-15</sup> Los pacientes infectados por VIH-1 corren riesgo de presentar insuficiencia renal aguda, glomerulopatías asociadas con trastornos inmunes, microangiopatías trombóticas

asociadas al VIH y un síndrome renal denominado nefropatía asociada al VIH (NAVH).<sup>3-7</sup> Esta nefropatía fue descrita inicialmente en 1984 en pacientes infectados por VIH provenientes de Nueva York y Miami<sup>4,5</sup> y se convirtió en una causa frecuente de enfermedad renal terminal (ERT) en los afroamericanos jóvenes.<sup>6-14</sup> Esta nefropatía produce un impacto clínico adverso importante sobre la calidad de vida de los pacientes infectados por VIH. Lamentablemente, a pesar de los nuevos tratamientos antirretrovirales eficaces, seguimos viendo niños con diagnóstico reciente de NAVH en los Estados Unidos. Por todas estas razones es necesario conocer los mecanismos básicos responsables de la patogenia de la NAVH y prevenir esta enfermedad. En esta revisión, analizaremos las cuestiones patogénicas más pertinentes y los aspectos controversiales relacionados con la patogenia de la nefropatía infantil asociada al VIH.

**Participó en la investigación:** Patricio E. Ray. Children's Research Institute, Children's National Medical Center, Washington DC, EE.UU.

**Patrocinio:** Este estudio fue financiado por los subsidios de los National Institutes of Health RO-1 DK-49419 y RO-1 HL 55605 y la Fundación Argentina para el Desarrollo Infantil, Buenos Aires, Argentina.

## Definición

Esta nefropatía se caracteriza clínicamente por la presencia de proteinuria importante, síndrome nefrótico y rápida progresión hasta la insuficiencia renal crónica y se observa típicamente en pacientes afroamericanos.<sup>6,7</sup> Al inicio, estos pacientes no muestran edema ni hipertensión importante a pesar de la proteinuria considerable y de la enfermedad glomerular. No obstante, se puede observar a menudo edema e hipertensión durante los estadios tardíos de la enfermedad renal. La histología renal muestra glomérulos con esclerosis focal y segmentaria, hipertrofia e hiperplasia de las células epiteliales viscerales y lesiones tubulointersticiales caracterizadas por túbulos microquísticos llenos de material proteináceo y células mononucleares infiltrantes.<sup>9-13</sup> Estos cambios tubulares microquísticos conducen a agrandamiento renal, hallazgo que contrasta con los pequeños riñones fibróticos observados en los casos típicos de pacientes con nefropatía crónica de otra etiología. Otro rasgo considerado característico de la NAVIH es la presencia de una glomerulopatía colapsante focal asociada con inclusiones tubuloreticulares en las células endoteliales y pérdida de diferenciación o proliferación de las células epiteliales glomerulares.<sup>9-11</sup> Sin embargo, los niños pueden mostrar sólo hiperplasia mesangial combinada con la dilatación tubular microquística al inicio de la proteinuria nefrótica.<sup>11-14</sup> Más aún, al parecer, la enfermedad renal en los niños con pruebas histológicas de hiperplasia mesangial podría progresar a ritmo más lento cuando es comparada con aquella que muestra pruebas iniciales de glomerulosclerosis focal y segmentaria (GEFS).<sup>12,13</sup> No se determinó aún si la hiperplasia mesangial es el primer paso hacia la GEFS o, como alternativa, puede evolucionar como un proceso patogénico independiente asociado con la infección viral.

## El virus VIH-1

Algunos artículos anteriores de revisión analizaron con gran detalle varios conceptos fundamentales relacionados con la estructura del virus VIH-1.<sup>1,2</sup> Aquí sólo revisaremos algunas ideas importantes relacionadas con el genoma del VIH-1 que son necesarias para comprender los conceptos analizados en esta revisión. Se considera el virus VIH-1 un retrovirus porque lleva ARN y, como tal, es necesario que invierta el flujo de la información genética en las células infectadas para generar ADN, transcritos de ARN viral y proteínas virales. El genoma del VIH-1 contiene por lo menos nueve genes que producen proteínas virales.<sup>1,2</sup> Estas proteínas están divididas en proteínas estructurales, reguladoras y accesorias. Tres proteínas estructurales forman la microcápside viral, producen enzimas involucradas en la transcripción del VIH o producen glucoproteínas de superficie que participan en la unión a la célula y la entrada en ella. Estas proteínas estructurales se denominan Gag, Pol y Env, respectivamente.<sup>1,2</sup> Dos proteínas reguladoras denominadas Tat y Rev, son esenciales para la infección por VIH, su replicación, y para la regulación del corte y empalme de los transcritos de ARN del VIH.<sup>1,2</sup> Por último, cuatro proteínas accesorias, denominadas Nef, Vif, Vpr y Vpu, desempeñan papeles esenciales en la replicación del VIH y la infección de las células.<sup>1,2</sup> La patogenia de la enfermedad renal ha sido relacionada desde el punto de vista patogénico por lo menos con cuatro de estas proteínas, Env, Tat, Nef y Vpr.<sup>16-25</sup> Explicaremos luego con más detalle su papel en la patogenia de la NAVIH.

## Cambios proliferativos en el epitelio renal inducidos por el VIH-1

Como se explicó antes, un rasgo característico de la NAVIH es la presencia de riñones agrandados con microquistes renales y proliferación de las células epiteliales de los túbulos y los glomérulos.<sup>4,5,10-15</sup> Sin embargo, los mecanismos patogénicos responsables de estas lesiones no se conocen de forma completa y han sido tema de muchos estudios y controversias. Una de las principales hipótesis actuales para explicar el modo en que el VIH-1 induce proliferación de las células epiteliales renales

propone que el VIH-1 puede inducir una infección productiva de los podocitos y las células epiteliales renales,<sup>26-29</sup> y que la expresión de *nef* o *vpr* en estas células conduce a la estimulación directa de vías de señalización del huésped que llevan a la proliferación celular.<sup>20-22</sup> Sin embargo, esta hipótesis se basa en estudios *in vitro* realizados en el podocito murino inmortalizado condicionalmente y no está claro cómo se pueden aplicar estos hallazgos a la situación humana.<sup>20-22</sup> Algunos estudios más recientes han sugerido que las células epiteliales parietales glomerulares son células en proliferación en el paciente que presenta una glomerulopatía colapsante asociada al VIH.<sup>15</sup> Además, quedan varios interrogantes sin respuesta. Se desconoce el modo en que el VIH-1 puede inducir una infección productiva de las células epiteliales renales humanas *in vivo*. Algunos investigadores no pudieron detectar transcritos de ARN de HIV-1 en células epiteliales renales provenientes de pacientes con NAVIH.<sup>30-33</sup> Tampoco está claro de qué modo los bajos niveles y el patrón focal de la infección por VIH-1 detectados en cortes renales de la NAVIH<sup>26-29</sup> pueden explicar los cambios epiteliales proliferativos difusos observados en estos pacientes.

## Proliferación de células epiteliales renales en ratones transgénicos para VIH (VIH-Tg)

La observación clave inicial que sugirió que los genes del VIH-1 eran responsables de inducir cambios proliferativos directos en células epiteliales renales se generó en el modelo VIH-Tg.<sup>34</sup> Estos ratones poseen una estructura defectuosa de ADN proviral de VIH-1, d1443, que carece de una secuencia de 3 kb que superpone las secuencias *gag* y *pol*,<sup>35,36</sup> por lo tanto el VIH-1 no puede replicarse en estos ratones. Los ratones VIH-Tg<sub>26</sub> nacen con riñones normales y muestran transcritos de ARN de VIH-1 en las células epiteliales glomerulares y tubulares.<sup>34-36</sup> Las ratas VIH-Tg que tienen una estructura similar del ARN de VIH-1 también presentan cambios renales similares.<sup>37-38</sup> Sobre la base de estos hallazgos, se utilizaron estos modelos transgénicos para explorar los mecanismos básicos por medio de los cuales el VIH-1 induce la proliferación de células epiteliales renales e identificar los productos virales involucrados en este proceso.<sup>19-22,34-39</sup> Sin embargo, se obtuvieron diferentes resultados según se utilizaran células epiteliales renales primarias o inmortalizadas provenientes de estos modelos.<sup>20-22,35-40</sup>

Nosotros observamos que el primer estadio de la enfermedad renal se caracteriza por la presencia de lesión del epitelio tubular renal correlacionado con los altos niveles de expresión de los genes del VIH-1 en estas células.<sup>34,38</sup> Además, nuestros hallazgos en células primarias apoyan la hipótesis de que los cambios proliferativos del epitelio renal constituyen un acontecimiento tardío en la patogenia de la enfermedad renal.<sup>34,38</sup> Estos cambios proliferativos tardíos parecen ser impulsados, al menos en parte, por el aumento de los proteoglicanos de heparán sulfato renales y la acumulación de factores de crecimiento que fijan heparina.<sup>34,38</sup> En concordancia con la idea de que el VIH-1 induce primero lesión renal, Brugemman y col. comunicaron que la activación de la expresión de los genes del VIH-1 mediante irradiación ultravioleta inducía apoptosis en células del epitelio tubular de VIH-Tg<sub>26</sub>.<sup>39</sup> En conjunto, estos estudios sugieren firmemente que la activación directa de genes de HVI-1 en el epitelio tubular primario de VIH-Tg<sub>26</sub> disminuye su velocidad de crecimiento o induce apoptosis.

Por oposición a estos hallazgos, los podocitos y las células epiteliales renales inmortalizadas condicionalmente tomadas de ratones VIH-Tg<sub>26</sub> endogámicos con ratones *immortomouse*, que portan el antígeno T SV-40 termosensible [ts-SV-40-T] inducible por interferón, tuvieron cambios proliferativos notables siempre que se activaban genes VIH-1.<sup>20-22</sup> Además, estos estudios identificaron al gen *nef* como causa de los cambios proliferativos.<sup>20-22</sup> Sin embargo, incluso bajo estas condiciones, los efectos promotores del crecimiento del gen *nef* requieren cofactores adicionales presentes en el suero o la matriz extracelular de células confluentes. Globalmente, quedan varias preguntas por responder para validar la hipótesis de que el gen *nef* induce cambios proliferativos directos en las células

epiteliales renales humanas. Por ejemplo, no está claro si las células epiteliales renales humanas expresan niveles importantes de la proteína Nef y si las células epiteliales renales primarias humanas responden al gen *nef* de forma similar a las células epiteliales murinas inmortalizadas condicionalmente.

Finalmente, algunos estudios recientes en ratones transgénicos sugirieron que la expresión de los genes del VIH-1 en los podocitos aislados puede conducir al espectro completo de la NAVIH.<sup>25</sup> Sin embargo, estos estudios deben ser interpretados con precaución dado que estos ratones transgénicos expresan niveles muy altos de genes del VIH-1, y no se sabe si tales niveles de expresión del gen del VIH representan verdaderamente la situación clínica de los pacientes infectados por VIH. Por último, la presencia de microquistes tubulares en niños infectados por VIH sin evidencia histológica de lesión de los podocitos sugiere firmemente que las células epiteliales del túbulo renal podrían ser afectadas de modo independiente de los cambios en los podocitos.

### **Papel de los factores renales locales en la patogenia de la NAVIH**

Se cita a menudo un estudio crítico de Bruggeman y col. como prueba firme de que los factores renales locales por sí solos son suficientes para la presentación de la NAVIH.<sup>39</sup> Este estudio muestra que los riñones de ratones VIH-Tg<sub>26</sub> trasplantados a ratones silvestres evolucionan a NAVIH, mientras que los riñones de ratones silvestres trasplantados a ratones VIH-Tg<sub>26</sub> no presentan la nefropatía.<sup>39</sup> Sin embargo, debemos señalar que este estudio no descarta la posibilidad de que algunos factores circulantes puedan desempeñar un papel en la patogenia de la NAVIH. En todos los modelos de VIH-Tg, se pasa por alto el proceso infeccioso inicial y la respuesta inmune del huésped y, por lo tanto, las células renales intrínsecas no sufren el impacto de la respuesta inmune sistémica. Además, las células endoteliales del ratón parecen no ser permisivas para la expresión de transcritos de ARN de VIH-1,<sup>40,41</sup> y los ratones VIH-Tg<sub>26</sub> no presentan inclusiones tuborreticulares en las células endoteliales renales, lesión característica observada en los seres humanos con NAVIH, que se sabe es producida por la respuesta endotelial inmunitaria del huésped al virus. Más aun, los ratones VIH-Tg<sub>26</sub> no liberan proteínas virales en la circulación y sus células mononucleares no producen las proteínas Env o Tat del VIH.<sup>34-36</sup>

En conjunto, estos hallazgos sugieren que el endotelio de los ratones VIH-Tg<sub>26</sub> no es afectado por la presencia de transcritos virales, proteínas virales circulantes ni la respuesta inmune del huésped al VIH-1. Esta situación contrasta mucho con la situación clínica observada en los niños infectados por VIH, que frecuentemente presentan una lesión endotelial progresiva secundaria a la respuesta inmune del huésped, infecciones oportunistas o el reclutamiento renal de células infectadas por VIH y proteínas virales circulantes.<sup>42-46</sup> Por lo tanto, los riñones de ratones silvestres normales trasplantados en animales VIH-Tg<sub>26</sub> no están expuestos a los efectos tóxicos potenciales de los productos virales circulantes, o las células mononucleares activadas o infectadas. Además, las células epiteliales renales de animales VIH-Tg<sub>26</sub> pueden sufrir las consecuencias directas de la expresión de los genes del VIH-1 aun en ausencia de otros factores que son esenciales para permitir la infección o la lesión de las células epiteliales humanas.

Por último, vale la pena mencionar que no todos los ratones que expresan altos niveles de genes del VIH-1 en las células epiteliales renales presentan nefropatía. Gharavi y col. elaboraron híbridos F1 de VIH-Tg<sub>26</sub> FVB/N con otras cinco cepas de ratones endogámicos y observaron una notable variación del fenotipo renal de los ratones VIH-Tg<sub>26</sub>.<sup>47</sup> Estos hallazgos demuestran una fuerte influencia genética que modula el resultado del fenotipo de la NAVIH en los ratones transgénicos y apoyan la idea de que además de los genes del VIH-1, otros factores genéticos o ambientales todavía desconocidos son esenciales para el desarrollo del fenotipo completo de la NAVIH en los seres humanos.<sup>48</sup> Existe poco desacuerdo en la comunidad científica en relación con el concepto de que los antecedentes genéticos

desempeñan un papel clave en la patogenia de la NAVIH. En resumen, muchos datos experimentales sugieren firmemente que los factores renales locales por sí solos no son suficientes para inducir el fenotipo completo de la NAVIH.

### **Papel de las proteínas virales circulantes y los factores de crecimiento fijadores de heparina**

La activación y la disfunción de las células mononucleares o endoteliales infectadas por el VIH son eventos patogénicos importantes en la progresión del sida.<sup>42-46</sup> Los niños infectados por VIH a menudo desarrollan una lesión endotelial progresiva y crónica secundaria a la respuesta inmunitaria del huésped y a la presencia de infecciones oportunistas. Estos cambios aumentan la activación y la adhesión de las células mononucleares a las células endoteliales. Ambos tipos celulares pueden liberar numerosas citocinas y proteínas virales en la circulación sistémica o el riñón y estos factores circulantes pueden inducir una lesión renal por sí solos. Por ejemplo, Shirai y col. mostraron que los ratones VIH-Tg<sub>26</sub> inmunizados con gp160 purificada recombinante mostraban una disminución del edema, la proteinuria y las concentraciones de BUN en suero.<sup>16</sup> Estos autores sugirieron que su esquema de inmunización protegía a estos ratones contra los efectos adversos renales potenciales de gp160;<sup>16,17</sup> sin embargo, hasta lo que sabemos, esta interesante hipótesis no ha sido probada y sus hallazgos con la inmunización no han sido reproducidos por otros grupos.

Como alternativa, los niveles circulantes del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF-2) básico están aumentados en los pacientes infectados por VIH-1 y se correlacionan con la progresión del sida<sup>45</sup> y el desarrollo de la NAVIH.<sup>46</sup> El FGF-2 es miembro de la familia de los factores de crecimiento de los fibroblastos que fijan heparina y ha sido implicado en la patogenia del sarcoma de Kaposi del sida.<sup>49,50</sup> Algunos estudios anteriores mostraron que el FGF-2 participa en el desarrollo renal, la angiogénesis, la regeneración tubular y la progresión de varias nefropatías en seres humanos y roedores.<sup>50-62</sup> El FGF-2 es producido por casi todos los tipos de células renales intrínsecas<sup>50,59-62</sup> y por los linfocitos T y los macrófagos.<sup>53</sup> El FGF-2 carece de un péptido señal para la secreción, pero puede ser liberado por mecanismos no convencionales,<sup>49,50</sup> que incluyen lesión celular, apoptosis, citocinas y proteasas liberadas por células infectadas por VIH o activadas. Una vez que el FGF-2 es liberado en el espacio extracelular, su actividad biológica es disminuida por su estrecha unión a los proteoglicanos de heparán sulfato.<sup>50</sup> De esta forma, el FGF-2 se puede acumular potencialmente en el tejido renal y puede ser protegido de la degradación proteolítica. Tanto las células endoteliales lesionadas como las células mononucleares infectadas por VIH pueden liberar FGF-2 en la circulación de los pacientes infectados por VIH.<sup>45,46</sup>

En 1994, nosotros informamos una acumulación importante de FGF-2 en el túbulo-intersticio de ratones VIH-Tg<sub>26</sub> con enfermedad renal en estadio tardío.<sup>34</sup> Estos cambios se asociaron con un aumento de los proteoglicanos de heparán sulfato y el desarrollo de notables lesiones proliferativas del epitelio tubular renal.<sup>34</sup> Estos hallazgos proporcionaron la primera prueba clara de que los riñones infectados por VIH podían actuar como una pileta que atrapaba factores de crecimiento fijadores de heparina liberados en la circulación o por células que infiltraban el riñón. Así, los proteoglicanos de heparán sulfato pueden actuar como un reservorio bioactivo que potencia la acumulación y la actividad de los factores de crecimiento fijadores de heparina en el riñón; cortes renales provenientes de niños con NAVIH muestran un aumento considerable de los proteoglicanos de heparán sulfato renales y acumulación de FGF-2.<sup>46</sup> Más recientemente, Tang y col. mostraron que el FGF-2 aumenta el reclutamiento renal y la fijación de las células mononucleares infectadas por VIH a las células epiteliales del túbulo renal *in vivo*,<sup>62</sup> y que el FGF-2 aumenta la unión de las células mononucleares infectadas por VIH a células epiteliales del túbulo renal primarias cultivadas obtenidas de niños con infección por VIH y nefropatía.<sup>62</sup>

En conjunto, estos estudios sugieren que el FGF-2 puede tener un nuevo papel inmunomodulador y de infectividad renal en la patogenia de la nefropatía infantil asociada al VIH. En apoyo de este concepto, Conaldi y col. mostraron que la proteína Tat del VIH aumenta la proliferación de los podocitos humanos cultivados al inducir la liberación de FGF-2 de su superficie celular.<sup>18</sup> Estos hallazgos apoyan firmemente la hipótesis de que los proteoglicanos de heparán sulfato, VIH-Tat y FGF-2 desempeñan papeles sinérgicos en la patogenia de la nefropatía infantil asociada al VIH. Otro mecanismo que puede liberar tanto FGF-2 como VIH-Tat de sus sitios de almacenamiento de proteoglicanos de heparán sulfato es la digestión de los glucosaminoglicanos por proteasas y heparinasas.<sup>50,60,61</sup> Estas enzimas son liberadas por las células mononucleares de sangre periférica infectadas por VIH o activadas, pero se desconoce su papel en la patogenia de la NAVIH.

Más recientemente, describimos que FGF-2 puede ser liberado por su unión a una proteína fijadora del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF-BP-1) que está aumentada en las células epiteliales del túbulo renal de niños con NAVIH.<sup>63-64</sup> En conjunto, al menos cuatro mecanismos diferentes pueden explicar la acumulación de FGF-2 en el riñón de niños infectados por VIH con nefropatía: 1) la liberación de FGF-2 en la circulación por las células endoteliales lesionadas o las células inflamatorias activadas, 2) la unión del factor de crecimiento que fija heparina a los proteoglicanos de heparán sulfato renales, 3) la liberación de FGF-2 de las membranas basales y las células del túbulo renal en regeneración, 4) el aumento de FGF-BP-1 en las células epiteliales tubulares en proliferación y las células mononucleares que infiltran el riñón.

#### **Papel de los proteoglicanos de heparán sulfato en la infección por VIH**

En 1998 proporcionamos la primera prueba de que se podía provocar una infección productiva *in vitro* de las células epiteliales del túbulo renal humano obtenidas de niños infectados por VIH cuando eran expuestas a aislamientos de VIH-1 primarios obtenidos de niños con NAVIH.<sup>65</sup> Sin embargo, es necesario señalar que se requirió una carga viral elevada para infectar estas células y no pudimos identificar un correceptor importante del VIH-1 que participara en este proceso. Conaldi y col. confirmaron nuestros hallazgos en células epiteliales del túbulo renal obtenidas de pacientes VIH-negativos, pero atribuyeron el proceso infeccioso a la presencia de altos niveles de proteína CD4 sobre la superficie de estas células.<sup>66</sup> En los estudios de seguimiento, ni otros autores ni nosotros pudimos detectar niveles importantes de receptores CD4 sobre las células epiteliales del túbulo renal y, por lo tanto, no quedan claros los mecanismos por medio de los cuales el VIH-1 entra en las células epiteliales del túbulo renal humano.<sup>67-71</sup> Es tentador especular que los proteoglicanos de heparán sulfato pueden facilitar el ingreso del VIH-1<sup>72-74</sup> a las células epiteliales renales a través de vías endocíticas, como se demostró en células endoteliales cultivadas.<sup>77</sup> Los proteoglicanos de heparán sulfato también pueden aumentar la infectividad del VIH-1 al facilitar la unión de este virus a la superficie celular.<sup>74-84</sup> La afinidad de la proteína de la envoltura del VIH-1 gp120 por la heparina depende de la conservación de su bucle V3 y está influida firmemente por la carga del bucle V3.<sup>76</sup> Por lo tanto, el VIH-1 puede utilizar los proteoglicanos de heparán sulfato como receptores de unión de baja afinidad para rastrear en la superficie celular receptores específicos para la entrada.<sup>79,80</sup> En apoyo de este concepto, algunos polianiones solubles como heparina, sulfato de dextrán y polisulfato de pentosán pueden neutralizar la infección por VIH-1 *in vitro*.<sup>75,76</sup> La infección por virus X4 parece ser más sensible a la inhibición por sulfato de dextrán que la infección por virus R5.<sup>73-76</sup> Como alternativa, otras quimiocinas involucradas en la patogenia del sida (p. ej., SDF-1alfa, RANTES y M1F1-beta) también pueden unirse a proteoglicanos de heparán sulfato y modular el proceso de infección por VIH.<sup>71,78-85</sup> El VIH-Tat también puede imitar la acción de estas quimiocinas, puede unirse a la heparina con una afinidad similar a FGF-2<sup>83-84</sup> y

requiere proteoglicanos de heparán sulfato para la internalización.<sup>85</sup> Globalmente, es tentador especular que los proteoglicanos renales pueden actuar como una piletta que atrapa quimiocinas y VIH-1 de la circulación y de esta forma podría acelerar la progresión de la NAVIH.

#### **Papel del VIH-Tat y los proteoglicanos de heparán sulfato en la NAVIH**

El producto genético Tat es un factor de transcripción,<sup>86</sup> pero también puede ser liberado en la circulación por células infectadas y captado por células no infectadas.<sup>87</sup> El Tat liberado en el espacio extracelular (ecTat) puede inducir la proliferación de muchos tipos celulares.<sup>88-90</sup> Como señalamos antes, los proteoglicanos de heparán sulfato pueden actuar como receptores para la captación de ecTat. Este evento podría conducir a la activación del VIH-1 en las células mononucleares.<sup>71</sup> Se sabe que todas las actividades biológicas de Tat *in vitro*, como inducción de crecimiento celular, migración e invasión, son aumentadas por las bajas concentraciones de heparina e inhibidas por sus altas concentraciones, como se demostró para FGF-2 y otros factores de crecimiento que fijan heparina.<sup>88-90</sup> De forma similar, las citocinas liberadas por las células infectadas por VIH (es decir, interferón gamma, factor de necrosis tumoral alfa e interleuquina 2) pueden inducir la síntesis o la liberación de FGF-2 y VEGF-A, un poderoso factor de crecimiento angiogénico y de permeabilidad.<sup>90-92</sup> Estos factores actúan sinérgicamente con Tat, probablemente a través de la activación de las integrinas alfa<sub>5</sub>beta<sub>3</sub> y alfa<sub>5</sub>beta<sub>1</sub> y las metaloproteinasas (MMP) MMP-2 y MMP-9.<sup>90-93</sup> Una vez activadas, las MMP pueden desplazar el FGF-2 ligado a los proteoglicanos de heparán sulfato e inducir la proliferación de células.<sup>92</sup> Debemos señalar que los podocitos, al contrario de las células epiteliales del túbulo renal, tienen una capacidad *in vivo* limitada para sufrir división nuclear y citocinesis en respuesta al FGF-2.<sup>93-94</sup>

Muchas de estas células pueden mantenerse en la fase G1 tardía del ciclo celular.<sup>94</sup> Por lo tanto, es tentador especular que cuando los podocitos diferenciados son inducidos a volver a entrar en el ciclo celular bajo la influencia de VIH-Tat o FGF-2, podrían sufrir cambios en el citoesqueleto que conducen a su desprendimiento, desdiferenciación, proliferación o muerte celular.<sup>94</sup> De esta forma, VIH-ecTat puede alterar aun más la capacidad de los podocitos para responder a FGF-2. Los podocitos de afroamericanos infectados por VIH o de pacientes con predisposición genética a la nefropatía<sup>48</sup> pueden ser más sensibles a los efectos de FGF-2 y VIH-Tat. Los estudios futuros deben identificar los factores genéticos y ambientales que podrían aumentar potencialmente los efectos adversos de las proteínas del VIH y los factores de crecimiento que fijan heparina en los pacientes infectados por VIH.

#### **Pronóstico y futuro**

En la era previa a la TARGA, los niños con NAVIH progresaban muy rápidamente hasta la enfermedad renal terminal o morían en menos de 2 años.<sup>12,13</sup> Actualmente, la institución temprana de TARGA conduce a la reducción de la carga viral y mejora el pronóstico de todas las enfermedades marcadoras del sida y prolonga la vida de los niños infectados por VIH.<sup>14</sup> Aproximadamente el 5% de los niños afroamericanos infectados por VIH tratados con TARGA en nuestra institución, localizada en Washington DC, muestran pruebas clínicas o histológicas de NAVIH.<sup>14</sup> La TARGA parece ser un tratamiento promisorio para prevenir el desarrollo o disminuir la progresión de la nefropatía.<sup>95,96</sup> Debido a la TARGA algunos de estos niños pueden tolerar las pérdidas de proteínas en la orina sin presentar edema ni enfermedad renal terminal.<sup>14</sup> Además, el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) puede proporcionar beneficios terapéuticos adicionales.<sup>97</sup> Por lo tanto, si los adelantos terapéuticos conducen a una mejoría importante en las tasas de supervivencia, la prevalencia de la NAVIH en los pacientes infectados puede aumentar siempre que estos niños se tornen resistentes a la TARGA o no adhieran al tratamiento. El aumento de la prevalencia de pacientes

infectados por VIH que se encuentran en la etapa previa a la enfermedad renal terminal o en ella en los Estados Unidos podría convertirse en un problema importante de salud pública. Estos pacientes correrán un riesgo elevado de morir por infecciones relacionadas con el VIH y complicaciones cardiovasculares y se desconocen las consecuencias cardiovasculares a largo plazo del uso de TARGA en los niños.

Por último, los resultados promisorios comunicados en los receptores de trasplante renal infectados por VIH son alentadores.<sup>98,99</sup> Sin embargo, hasta ahora, se sometieron a trasplante principalmente pacientes con otros tipos de nefropatías asociadas al VIH y no está claro si los pacientes con NAVIH responderán de forma similar. Además, sólo se consideran para el trasplante renal pacientes infectados por VIH muy seleccionados.<sup>98,99</sup> Estos pacientes mostraban una adhesión

excelente a la TARGA, ausencia de inmunosupresión grave (CD4 > 200 células/μl), viremia no detectable (< 50 copias de ARN de VIH-1/ml), ausencia de enfermedad marcador de sida, tuvieron una reconstitución inmune exitosa después de la TARGA y no presentaron infecciones virales activas por lo menos durante los seis meses previos al trasplante renal.

Lamentablemente, estos pacientes no son representativos de la población de infectados por VIH que se someten a diálisis en los Estados Unidos. Más aun, en la población pediátrica será difícil encontrar pacientes con NAVIH que reúnan estos criterios estrictos para el trasplante renal. Por lo tanto, la rápida identificación y el tratamiento inmediato de las mujeres embarazadas infectadas por VIH debe seguir siendo una prioridad absoluta para prevenir la transmisión infantil del VIH-1 y la nefropatía infantil asociada al VIH.

El autor no manifiesta «conflictos de interés».

## Bibliografía

- Fauci SA. HIV and AIDS. 20 years of science. *Nature Med* 9:839-843, 2003.
- Gallo RC. Human retrovirus after 20 years; a perspective from the past and prospects for their future control. *Immunol Rev* 185:236-265, 2002.
- Rao TKS, Friedman EA, Nicastrì AD. The types of renal disease in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 16:1062-1068, 1987.
- Rao TK, Filippone EJ, Nicastrì AD, Landesman SH, Frank S, Chen CK, Friedman EA. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 310:669-673, 1984.
- Pardo V, Aldana M, Colton RM, Fischl MA, Jaffe D, Moskowitz L, et al. Glomerular lesions in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 101:429-434, 1984.
- Pardo V, Meneses R, Ossa L, Jaffe DJ, Strauss J, Roth D, et al. AIDS-related glomerulopathy. Occurrence in specific risk groups. *Kidney Int* 31:1167-1173, 1987.
- Kopp JB, Winkler C. HIV-associated nephropathy in African Americans. *Kidney Int* 83:S43-S49, 2003.
- Freedman BI, Soucie JM, Stone SM, Pegram S. Familial clustering of end stage renal disease in blacks with HIV-associated nephropathy. *Am J Kidney Dis* 34:254-258, 1999.
- Barisoni L, Kriz W, Mundel P, D'Agati V. The dysregulated podocyte phenotype: A novel concept in the pathogenesis of collapsing idiopathic focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 10:51-61, 1999.
- Bourgoignie JJ, Pardo V. The nephropathology in HIV-1 virus infection. *Kidney Int* 40(35):S19-S23, 1991.
- D'Agati V, Appel GB. HIV infection and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 8:138-152, 1997.
- Strauss J, Abitol C, Zilleruelo G, Scott G, Paredes A, Malaga S, et al. Renal disease in children with acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 321:625-630, 1989.
- Ray PE, Rakusan T, Loechelt BJ, Selby DM, Liu XH, Chandra RS. HIV-1 associated nephropathy in children from the Washington, D.C. area: 12 years' experience. *Semin Nephrol* 18:396-405, 1998.
- Ray PE, Xu L, Rakusan T, Liu XH. A 20-year history of childhood HIV-associated nephropathy. *Pediatr Nephrol* 19:1075-1092, 2004.
- Dijkman HB, Weening JJ, Smeets B, Verrijck KC, Van Kuppevelt TH, Assmann KK, et al. Proliferating cells in HIV and pamidronate-associated collapsing focal segmental glomerulosclerosis are parietal epithelial cells. *Kidney Int* 70:388-344, 2006.
- Shirai A, Klinman DM. Immunization with recombinant gp160 prolongs the survival of HIV-transgenic mice. *AIDS Res and Hum Retroviruses* 9:979-983, 1993.
- Singhal PC, Sagar S, Chandra D, Garg P. Human immunodeficiency virus-1 gp120 and gp160 envelope proteins modulate mesangial cell gelatinolytic activity. *Am J Pathol* 147:25-32, 1995.
- Conaldi PG, Botelli A, Baj A, Serra C, Fiore L, Federico G, et al. Human Immunodeficiency virus-1 Tat induces hyperproliferation and dysregulation of renal glomerular epithelial cells. *Am J Pathol* 161:53-61, 2002.
- Hanna Z, Kay DG, Rebai N, Guimond A, Jothy S, Jolicoeur P. Nef harbors a major determinant of pathogenicity for an AIDS-like disease induced by HIV-1 in transgenic mice. *Cell* 95:163-175, 1998.
- Husain M, Gussella GL, Klotman ME, Gelman IH, Ross MD, Schwartz EJ, et al. HIV-1 Nef induces proliferation and anchorage-independent growth in podocytes. *J Am Soc Nephrol* 13:1806-1815, 2002.
- Sunamoto M, Husain M, He JC, Schwartz EJ, Klotman PE. Critical role for Nef in HIV-1 induced podocyte dedifferentiation. *Kidney Int* 64:1695-1701, 2003.
- He JC, Husain M, Sunamoto M, D'Agati VD, Klotman ME, Iyengar R, et al. Nef stimulates proliferation of glomerular podocytes through activation of Src-dependent Stat3 and MAPK1,2 pathways. *J Clin Invest* 114:643-651, 2004.
- Dickie P, Roberts A, Uwiera R, Witmer J, Sharma K, Kopp JB. Focal glomerulosclerosis in proviral c-fms transgenic mice links Vpr expression to HIV-associated nephropathy. *Virology* 322:69-81, 2004.
- Jowett JB, Planelles V, Poon B, Shah NP, Chen ML, Chen IS. The human immunodeficiency virus type 1 vpr gene arrests infected T cells in the G2 + M phase of the cell cycle. *J Virol* 69:6304-6313, 1995.
- Zhong J, Zuo Y, Ma J, Fogo AB, Jolicoeur P, Ichikawa I, et al. Expression of HIV-1 genes in podocytes alone can lead to the full spectrum of HIV-1 associated nephropathy. *Kidney Int* 68:1048-1060, 2005.
- Cohen AH, Sun NCJ, Shapshak P, Imagawa DT. Demonstration of human immunodeficiency virus in renal epithelium in HIV-associated nephropathy. *Mod Pathol* 1:87-97, 1989.
- Bruggeman LA, Ross MD, Tanji N, Cara A, Dikman S, Gordon RE, et al. Renal epithelium is a previously unrecognized site of HIV-infection. *J Am Soc Nephrol* 11:2089-2087, 2000.
- Marras D, Bruggeman LA, Gao F, Tanji N, Mansukhani MM, Cara A, et al. Replication and compartmentalization of HIV-1 in the kidney epithelium of patients with HIV-associated nephropathy. *Nat Med* 8:522-526, 2002.
- Winton JA, Bruggeman LA, Ross MD, Jacobson L, Ross L, D'Agati VD, et al. Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection. *N Engl J Med* 344:1979-1984, 2001.
- Di Belgiosjoso GB, Genderini A, Vago L, Parravicini C, Bertoli S, Landriani N. Absence of HIV antigens in renal tissue from patients with HIV-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 5:489-492, 1990.
- Alpers CR, McClure J, Bursten SL. Human mesangial cells are resistant to productive infection by multiple strains of human immunodeficiency virus types 1 and 2. *Am J Kidney Dis* 19:126-130, 1992.
- Eitner F, Cui Y, Hudkins KL, Anderson DM, Schmidt A, Morton WR, Alpers CE. Chemokine receptor (CCR5) expression in human kidneys and in the HIV infected macaque. *Kidney Int* 54:1945-1954, 1998.
- Eitner F, Cui Y, Hudkins KL, Stokes MB, Segerer S, Mack M, et al. Chemokine receptor CCR5 and CXCR4 expression in HIV-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 11:856-867, 2000.



## Papelnet SIIC

Resúmenes de artículos originales recientemente aprobados que, por razones de espacio, no pudieron publicarse en la presente edición.

Las versiones completas de Papelnet SIIC pueden consultarse libremente, hasta el 31 de octubre de 2007, en las páginas de [www.siic.info](http://www.siic.info) que se indican al pie de cada resumen.


Los logotipos que acompañan los títulos son publicados por solicitud expresa de los autores y de las instituciones participantes en los estudios.

### a - Cómo tratar la cistinuria pediátrica



**Patrick Krombach**, Columnista Experta de SIIC  
Institución: Urologische Klinik, Klinikum Mannheim, Mannheim, Alemania

La cistinuria, un trastorno autosómico recesivo del transportador de aminoácidos del túbulo renal, es la causa de hasta el 10% de los cálculos renales observados en los niños. Los cálculos están formados por cistina, que es relativamente insoluble al pH urinario ácido fisiológico. Se conocen diversos métodos preventivos, pero su efectividad varía de mediocre a mala. Para la metafilaxis médica, los resultados a largo plazo son malos debido a la eficacia insuficiente y a la baja adhesión de los pacientes. Hasta el 70% de los enfermos presentará deterioro renal como consecuencia de la formación recurrente de cálculos y las intervenciones repetidas. Sin embargo, los exámenes de seguimiento regulares y la farmacoterapia óptima en pacientes con elevada adhesión prolongan significativamente los intervalos libres de cálculos y minimizan el número de intervenciones requeridas, con la consiguiente mejora en su vida social. La metafilaxis médica se basa principalmente en la hiperhidratación y la alcalinización de la orina. Si esto es insuficiente, pueden agregarse agentes sulfhidrilos como la tioponina. La formación recurrente de cálculos conlleva la necesidad de intervenciones urológicas repetidas, con el riesgo de deterioro consecutivo de la función renal; aunque estas intervenciones son hoy en su mayoría mínimamente invasivas. En los adultos, los cálculos de cistina son menos sensibles a la litotricia extracorpórea por ondas de choque; así como a algunas litotricias intracorpóreas endoscópicas, como es el caso de los niños. En casos con una gran carga de litos, se prefieren la nefrolitotricia percutánea o, en casos seleccionados, la nefrolitotomía quirúrgica a cielo abierto. Esta reseña analiza los mecanismos patogénicos subyacentes y brinda una norma para el diagnóstico, la terapia y la metafilaxis de la cistinuria sobre la base de las recomendaciones del Consorcio Internacional de Cistinuria y la Asociación Europea de Urología.


 **Artículo completo:** [www.siic.info/trabajosdistinguidos/pediatria/111/110.htm](http://www.siic.info/trabajosdistinguidos/pediatria/111/110.htm)  
Extensión aproximada: 11 páginas

### b - Exposición Prenatal a Hormonas Endógenas y Exógenas, y Riesgo de Cáncer Testicular

**Paul B. English**, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Environmental Health Investigations Branch, California Department of Health Services, Oakland, EE.UU.

El cáncer testicular es una neoplasia infrecuente; sin embargo, la información disponible indica que en todo el mundo se incrementó en un 60% y que, en la actualidad, es el cáncer más frecuente en los hombres jóvenes de raza blanca. La exposición a hormonas exógenas o a factores que interfieren con el sistema endocrino (como los estrógenos de indicación médica, los pesticidas y los ftalatos) durante el embarazo se asoció con criptorquidia (el factor de riesgo más importante conocido para

el cáncer testicular), tanto en estudios sobre animales como en humanos. Con el fin de investigar el efecto del retraso de crecimiento, el embarazo pretérmino y los marcadores de exposición a estrógenos endógenos, comparamos 1 645 casos del *California Cancer Registry* con sus respectivos certificados de nacimiento y seleccionamos 4 445 controles. Mediante análisis de regresión logística múltiple condicional hallamos que los neonatos con retraso de crecimiento tenían 2.7 veces más probabilidades de padecer seminoma testicular en comparación con los que no tenían retraso de crecimiento. También hallamos que cada año de incremento en la edad materna se asocia con un aumento del 3% en el riesgo de cáncer testicular de la progenie; las mujeres primíparas o aquellas con escasa cantidad de hijos tuvieron mayor riesgo, en comparación con las multiparas con muchos hijos. Debido a que el retraso de crecimiento intrauterino ha sido propuesto como uno de los factores de riesgo más constantes para la criptorquidia y las hipospadias, posiblemente exista exposición común relacionada con estos aspectos, el retraso de crecimiento y el cáncer testicular.

 **Artículo completo:** [www.siic.info/trabajosdistinguidos/pediatria/111/111.htm](http://www.siic.info/trabajosdistinguidos/pediatria/111/111.htm)  
Extensión aproximada: 9 páginas

### c - La detección de *Streptococcus agalactiae* en embarazadas mejora la prevención de sepsis neonatal temprana



**Jordi Bosch Mestres**, Columnista Experta de SIIC  
Institución: Hospital Clínico de Barcelona, Barcelona, España.

Estudiamos la colonización vagino-rectal por *Streptococcus agalactiae* (EGB) en embarazadas, comparando el porcentaje de colonización y la eficacia de la profilaxis de la sepsis neonatal temprana (SNT) por EGB con los observados en estudios anteriores. Entre 2002 y 2005 se procesaron 5 670 hisopados vagino-rectales de mujeres embarazadas para la detección de EGB. El cultivo se realizó en *New GBS medium* y en caldo selectivo Todd-Hewitt. El cultivo fue positivo para EGB en 1 028 muestras (18.1%); el crecimiento se detectó en *New GBS medium* en el 87.9% de los casos y solamente en el caldo selectivo en el 12.1% restante. Se constató un incremento en la detección de portadoras de EGB desde el 6.9%-9.4% cuando se utilizaba agar sangre con antibióticos, al 13%-14.2% cuando se añadió caldo selectivo, y hasta el 16.2%-18.1% al realizar además cultivo rectal. Los resultados del programa de prevención de la SNT por EGB mejoraron con la introducción del cultivo en caldo selectivo y del cultivo vagino-rectal, disminuyendo su incidencia hasta 0.13 casos por mil recién nacidos vivos. La adecuada detección de EGB en las gestantes influye decisivamente en la eficacia de las medidas de prevención de la SNT por EGB.

 **Artículo completo:** [www.siic.info/trabajosdistinguidos/pediatria/111/112.htm](http://www.siic.info/trabajosdistinguidos/pediatria/111/112.htm)  
Extensión aproximada: 9 páginas