

Transmisión vertical de VIH-1

Rafael Contreras*¹

Fabio Aristizábal*²

Resumen

Las hipótesis y los parámetros que facilitan y/o previenen la transmisión vertical *in utero* del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) son revisados comentando los últimos hallazgos. Se describen las probables rutas de acceso del virus al feto, así como los mecanismo propuestos de entrada a las células placentales: mediante receptores, endocitosis o transcitosis. Igualmente se describen los parámetros como citoquinas placentales, retrovirus endógenos y otros que posiblemente regulan la replicación o latencia viral. En conclusión se sugiere que la infección ocurre preferiblemente a partir de células maternas infectadas siendo el paso transplacental un excelente modelo para explicar la transmisión vertical.

Palabras clave: VIH-1 – Trofoblastos – Macrófagos placentales – Placenta – SIDA

Summary

HIV-1 Vertical transmission

Possible pathways followed by the virus to reach the fetus and cell entry mechanisms endocytosis or transcytosis are presented here. Additionally data regarding placenta cytokine and endogenous retrovirus regulation of infection, replication and viral latency were also displayed. Over all the information suggested that HIV vertical transmission infection preferentially occurs from maternal infected cells by transplacental passage.

Key words: HIV-1 – Trophoblasts – Placental Macrophages – Placenta – AIDS

Recibido para evaluación: Octubre de 2001

Aceptado para publicación: Octubre de 2002

* Universidad Nacional de Colombia, Departamento de Farmacia, A.A. 14490, Bogotá, D.C., Colombia.

1 E-mail: rafcont@hotmail.com

2 E-mail: fabioaris@ibun.unal.edu.co

Introducción

Las principales rutas de transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) obedecen a contacto sexual íntimo y a sangre contaminada. Más aún, es evidente que personas que reciben transfusiones o personas hemofílicas podrían contraer la enfermedad a partir de sangre o productos derivados. A su vez, la madre puede transferir a sus hijos el agente causante de la enfermedad, hecho conocido como transmisión vertical o perinatal.

Se define como transmisión vertical del VIH-1 a la que ocurre *in utero* (durante el embarazo), *intrapartum* (en el parto) o durante la lactancia (1,2). Se estima que un tercio de los niños que adquieren la enfermedad vía transmisión madre-hijo se infectan *in utero* y dos tercios *intrapartum*. La tasa de transmisión maternofetal (TMF) se encuentra entre un 15% y 20%, viéndose reducida a un 8%, con la administración a las madres infectadas, de 3'-azido-3'-deoxitimidina (AZT) (3), acompañando el tratamiento con un procedimiento de parto por cesárea (1,3,4). La transmisión vertical residual puede ser debida a una infección temprana o tardía de la unidad placentar y a su vez del feto (4). Estudios epidemiológicos indican que tanto la carga viral como los anticuerpos maternos juegan un papel crucial en la transmisión del virus al infante (5). Sin embargo, el entendimiento de los mecanismos exactos que gobiernan la transmisión de VIH-1 *in utero*, sigue siendo un reto por esclarecer.

La placenta

La placenta es un órgano estructural complejo, donde la circulación fetal y la materna establecen una relación íntima, permitiendo un intercambio de gases y sustancias nutritivas. La unidad funcional de la placenta se denomina cotiledón (Figura 1). En esta arborización de capilares fetales, se distingue un sin número de

ramas que se expanden en la zona de la placenta corial fetal, cuyas células se encuentran bañadas en un mar de sangre materna circulando por el espacio intervilloso. La sangre proviene de la arteria espiral materna, entra en el espacio intervilloso, a través de los orificios de los vasos maternos para posteriormente percolar a través del árbol vellosos, permaneciendo gran parte de ella en este medio poroso antes de abandonarlo a través de las venas endometriales (1).

La fuerza de la sangre arterial en el espacio intervilloso ayuda al flujo posterior en dirección a la placa del sincitiotrofoblasto, que corresponde a la placa de células multinucleadas normalmente no interrumpida, que se extiende sobre la superficie de la vellosidad corial de todos los árboles vellosos o cotiledones, igual que como sobre las partes de la superficie interna de las placas corial y basal, separando así las estructuras feto-placentales de la sangre materna que fluye a través de estos espacios intervillosos. La subsecuente capa trofoblástica consiste en una capa de células individuales de citotrofoblastos que recubren el núcleo fibrovascular que contiene capilares fetales delimitados por células dendríticas y macrófagos placentales llamados células de Hofbauer. Los macrófagos placentales representan el 40% de las células de la placa corial en la vellosidad terminal, región adyacente a la cavidad amniótica y al feto (1) (Figura 1).

Transmisión vertical del virus HIV

Para que ocurra la transmisión de HIV de la madre al feto en gestación (transmisión vertical) el virus debe cruzar la capa trofoblástica, constituida por el sincitiotrofoblasto y el citotrofoblasto. La primera condición para que pueda ocurrir tal proceso será la existencia del virus de manera libre, en el plasma materno o de que

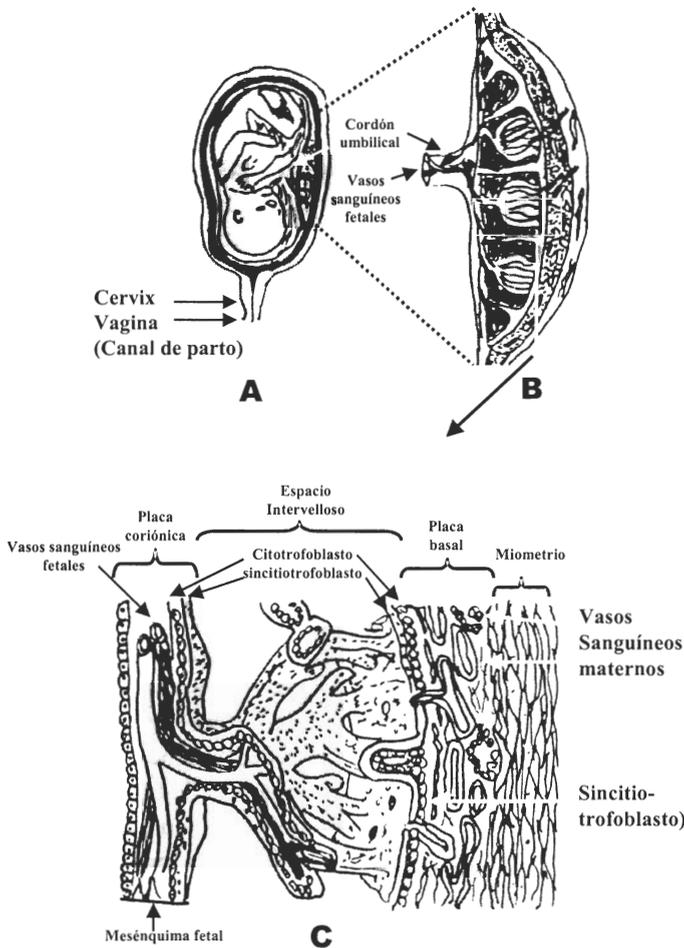


Figura 1. (A) Se muestra un feto humano a término, in utero; se observa en este corte placentar, el amnios, el corion, la pared uterina, el cordón umbilical, el cérvix con un tapón de moco en el canal cervical y la pared rugosa de la vagina. Nótese la arborización de los vasos fetales en la región corial. (B) Presenta una porción del cotiledón de un primate, la unidad funcional de la placenta. Las ramas del villi coriónico de los vasos fetales, están bañadas por la sangre materna en el espacio intervelloso. La sangre arterial materna entra en el espacio intervelloso a través de una arteria espiral y se percola a través del árbol veloso, permaneciendo en su mayoría en este medio poroso, antes de abandonarlo a través de las venas endometriales. (C) Se observa la unidad funcional de la placenta, el cotiledón y la disposición de los tejidos placentarios. Obsérvese la placa coriónica, basal y el espacio intervelloso. Las superficies cortadas muestran la disposición de los vasos sanguíneos fetales y maternos, el epitelio amniótico, las capas celular y sincitial del trofoblasto y la compleja unión de tejidos maternos y fetales en la placa basal.

éste sea transportado por las células sanguíneas de la madre. Así, si la viremia en la madre está asociada a células, el virus infeccioso podría entrar al sincitiotrofoblasto y al citotrofoblasto por contacto o acercamiento célula-célula, o quizá estas células sanguíneas maternas infectadas podrían cruzar la capa de trofoblástica de manera intacta. Fundamentados en estas dos posibilidades pero sin tener en claro las estructuras de la placenta involucradas en la infección fetal, se han propuesto dos rutas posibles.

1. Hipótesis de paso transanexial

Esta ruta sugiere el paso directo del virus o de células sanguíneas maternas infectadas a través de la barrera placentar; involucraría el paso de monocitos o linfocitos T maternos a través de lesiones placentales; mas aún, aunque el paso de células maternas a la cavidad amniótica, donde se tiene contacto directo con el feto, es limitado, este tráfico se ha demostrado que existe (2).

La corioamnionitis es definida como la presencia de neutrófilos maternos en el amnios fetal. Pero de manera inequívoca esta enfermedad está directamente relacionada con la ruptura de las membranas fetales, bajo tal condición la infección podría suceder al existir exposición de las membranas mucosas de la orofaringe fetal con sangre materna y/o secreciones cervicales infectadas, dejando a su vez un contacto directo

de VIH con la mucosa respiratoria y gastrointestinal fetal (6). Afortunadamente tal condición es muy poco relacionada con la transmisión vertical del virus de inmunodeficiencia humana.

2. Hipótesis de paso transplacental

Involucra el paso del VIH-1 a través de las células que conforman la placenta hasta llegar a los capilares fetales. Para tal fin, virus libres o células maternas infectadas en sangre materna se encuentran en contacto íntimo con células placentales denominadas trofoblastos. Una vez que el virus cruce el sincitiotrofoblasto, el citotrofoblasto y la membrana basal trofoblástica, éste podría alcanzar células adyacentes como los macrófagos placentales, fibroblastos y células endoteliales, todas ellas limitantes de los capilares fetales (1). Esta hipótesis parece ser la más acertada ya que ha sido posible detectar la infección de gran parte de estas células *in vivo* (7), quedando por establecer los posibles mecanismos de infección de los trofoblastos.

Posibles Mecanismos de entrada del VIH-1 en células placentales

El receptor CD4, la principal molécula conocida que permite la entrada del VIH-1 a la célula blanco es expresado en cantidades significantes en macrófagos placentales (3), células muy susceptibles a la infección. Sin embargo, hay resultados contradictorios dado que algunos investigadores han detectado que se expresa cerca del límite de detección en trofoblastos normales (8,9) lo cual no ha sido reproducible (4,9,10), pero por otro lado no ha sido posible su detección en líneas celulares trofoblásticas (11). Por tal razón y gracias a resultados de infección positivos tanto en líneas celulares trofoblásticas como en estudios de bloqueo en

trofoblastos normales empleando anticuerpos anti-CD4, se sugiere que el virus entra a los trofoblastos por un mecanismo independiente que no involucra este receptor (4,12).

Los receptores de quimoquinas CXCR-4, CCR-5 y CCR-3 parecen participar en la entrada de VIH-1, aún en células CD4 negativas (2). Estos co-receptores se expresan en células trofoblásticas (4,13), en líneas celulares derivadas de carcinomas (13) y en macrófagos placentales (14). En estas últimas células se observa una infección productiva *in vitro* y se sugiere que el virus entra por unión a receptor CD4 y co-receptores CCR-5/CXCR-4 (14,15). Hecho contrario sucede con células trofoblásticas, en donde estudios de bloqueo con anticuerpos anti CCR-5 y anti CXCR-4, con cócteles de quimoquinas (4) y estudios de entrada de aislados primarios con diferente tropismo (12) muestran que el VIH-1 consigue infectar estas células, incluso en líneas celulares que no expresan su co-receptor. Igualmente está el hecho de que en los trofoblastos existe un rápido turnover de los receptores de quimoquinas en la superficie, siendo detectados hasta las 48 horas de cultivo. Por tal motivo se sugiere que estos co-receptores son alternativos mas no indispensables para la unión y entrada del VIH-1 (4,12). Aún así, es necesario desarrollar estudios que bloqueen el receptor CCR-3 para descartar completamente su papel en la infección (12,16) y aclarar la idea de que la presencia de los receptores quimoquinicos en los trofoblastos podría ser una ruta alternativa, mas no indispensable para facilitar la entrada del virus.

Otra ruta potencial para el transporte del VIH-1 es a través del receptor Fc, expresado tanto en trofoblastos como en macrófagos placentales (3,8,12). Este receptor permite la transferencia de inmunoglobulina G (IgG) materna al feto y de esta forma, podría transferir viriones de VIH, si previamente se encuentra

formando complejos inmunes (IgG – virion) (3,12).

Algunos autores sugieren que la forma de transmisión vertical se muestra como más probable cuando es a partir de células infectadas y no de viriones libres (12,17,18). Por ejemplo mediante la endocitosis de viriones a través de hendiduras revestidas de la membrana trofoblástica (*coated pits*) en la cual viriones salen por gemación de linfocitos infectados atraídos por células trofoblásticas, las cuales endocitan los virus formando endosomas y seguidamente lisosomas. Tal mecanismo ha sido sugerido como posible vía de entrada para el VIH si se establece un acercamiento, mas no contacto, previo entre células sanguíneas maternas infectadas y trofoblastos. Es de resaltar que mediante esta vía se demostró la transmisión de VIH, mediante co-cultivo entre linfocitos infectados y células BeWo (línea celular trofoblástica derivadas de cariocarcinoma) (19).

Finalmente un mecanismo de entrada de células infectadas a células trofoblásticas es mediante transcitosis, en la cual se propone la transmisión viral mediante contacto directo entre células y posterior infección productiva, sin que se requiera la mediación de receptores.

Parámetros que afectan la infección de VIH-1

La red de citoquinas placentales involucradas en la gestación normal pueden a su vez controlar la regulación de la integración viral o su replicación. El factor de crecimiento transformante β (TGF- β) es un agente antiviral que puede retardar la proliferación del VIH-1 placentar. Los trofoblastos producen interleuquina 2 (IL-2), CSF-1 y gamma-interferón; sustancias que pueden inhibir el VIH-1. De igual forma la presencia de IL-2, 3 y 6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) pueden aumentar la

producción viral en macrófagos placentales, así como el TNF- α y el IFN pueden inducir la expresión del receptor Fc en trofoblastos, facilitando la unión del virus a estas células (3,20). Por lo anterior se puede pensar que las modificaciones en el balance de la red de citoquinas de la placenta pueden promover la replicación viral o inducir su latencia.

El factor inhibitorio de leucemia (LIF) expresado ampliamente tanto en células placentales como en la decidua materna, suprime potentemente la replicación del VIH-1 (12,21).

La exfoliación de los trofoblastos es un mecanismo que explica potencialmente cómo la placenta protege al feto de la infección por VIH en un 80% a 90% de los casos. La unión virus-célula y la integración dentro del DNA trofoblástico podría producir la remoción o exfoliación de células infectadas a la circulación materna (3).

Una vez que el virus haya logrado infectar productivamente las células trofoblásticas en contacto directo con la sangre materna, éste debe gemarse o transferirse a células adyacentes para continuar así la transmisión vertical. Los retrovirus endógenos que constituyen más del 1% del genoma humano y se expresan en trofoblastos, podrán mediar esta función por su capacidad para formar pseudotipos con viriones de VIH-1. Luego de infectada la célula, la fusión del VIH-1 con la glicoproteína de envoltura de retrovirus endógenos permitiría conferir tropismo viral a otras células trofoblásticas, facilitando de esta forma la infección de células adyacentes CD4 negativas (12). Sin embargo, los provirus endógenos en la placenta normal podrían inhibir la unión del VIH exógeno en madres infectadas. La placenta tiene una ventaja ontogénica en ensamblar retrovirus. Desde una perspectiva evolutiva, esto según Maverick, es crítico para proteger el DNA humano de mutaciones inducidas por

retrovirus que podrían arriesgar la supervivencia de las especies (3).

Es de importancia anotar que los trofoblastos parecen interferir con la inserción del VIH-1 en su genoma y afectan de alguna manera su estabilidad una vez insertado, dado que estas células son susceptibles mas no permisivas a este virus (12). Por lo tanto, se sugiere que el VIH cruzaría los trofoblastos mediante un sistema de paso tipo pasivo (no se replicaría en tales tipos celulares), en donde este virus lograría acceso al feto solo si la población viral materna es alta. Sin embargo sería necesario desarrollar estudios que evalúen esta hipótesis y cuantifique la replicación viral en estas células para esclarecer este mecanismo.

Es importante destacar que esta información podría ser una importante contribución conceptual para el desarrollo de estrategias de cura contra el VIH, capaces de inducir latencia viral e incluso eliminación del mismo, en una persona infectada y a su vez para esclarecer los factores asociados con la desintegración viral en las células trofoblásticas para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para combatir el VIH-1. Sigue siendo necesario establecer el rol de los retrovirus endógenos en la infección, así como el de otras citoquinas placentales.

Bibliografía

1. R. Contreras, Z. Sánchez, "Susceptibilidad de los trofoblastos a la infección con aislados primarios de VIH-1", Tesis de Grado, Carrera de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, 2001, pp. 1-34.
2. M. Moussa, B. Mognetti, S. Dubanchet, E. Menu, P. Roques, G. Gras, D. Dormont, F. Barré-Sinoussi, G. Chaouat, Vertical transmission of HIV: Parameters which might affect infection of placental trophoblasts by HIV-1: A review. *AJRI*, **41**, 312 (1999).
3. V.M. Anderson, The placental barrier to maternal HIV infection. *Obs. Gynecol. Clin. N. Amer.*, **24**, 797 (1997).
4. B. Mognetti, M. Moussa, J. Croitoru, E. Menu, D. Dormont, P. Roques, G. Chaouat, HIV-1 co-receptor expression of trophoblastic cells from early placentas and permissivity to infection by several HIV-1 primary isolates. *Clin. Exp. Immunol.*, **119**, 486 (2000).
5. M.J. Mayaux, S. Blanche, C. Rouzioux, C.J. Le, V. Chambrin, G. Firtion, M.C. Allemon, E. Vilmer, M.C. Vignemale, J. Tricoire, Maternal factors associated with perinatal HIV-1 transmission. The French Cohort Study: 7 years of follow up observation. The French paediatric HIV infection study group. *JAMA*, **275**, 606 (1995).
6. S.H. Landesman, L.A. Kalish, D.N. Burns, Obstetrical factors and the transmission of the Human Immunodeficiency Virus type 1 from mother to child. *N. Eng. J. Med.*, **334**, 1617 (1996).
7. A. Sheikh, B. Polliotti, R. Miller, Human immunodeficiency virus infection: In situ polymerase chain reaction localization in human placentas after in utero and in vitro infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **182**, 207 (2000).
8. F. David, B. Autran, H. Tran, E. Menu, M. Raphael, P. Debre, T. Wegman, F. Barré-Sinoussi, G. Chaouat, Human trophoblast cells express CD4 and are permissive for productive infection with HIV-1. *Clin. Exp. Immunol.*, **88**, 10 (1992).
9. F. David, H. Tran, N. Serpente, B. Autran, C. Vaquero, V. Djian, E. Menu, F. Barré-Sinoussi, G. Chaouat, HIV infection

- of choriocarcinoma cell lines derived from human placenta: The role of membrane CD4 and Fc-Rs into HIV Entry. *Virology*, **208**, 784 (1995).
10. N. Amirhessami-Aghili, S. Spector, Human Immunodeficiency Virus type 1, infection of human placenta: Potential route for fetal infection. *J. Virol.*, **65**(5): 2231 (1991).
 11. A. Bourinbaïar, R. Nagorny, Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection of choriocarcinoma-derived trophoblasts. *Acta. Virol.*, **37**, 21 (1993).
 12. R.A. Contreras, Z.Y. Sanchez, V. M. García, E. Sánchez, M. A. Arroyo, Loyda M. Meléndez-Guerrero, Susceptibility of trophoblasts to infection with HIV-1 primary isolates, *Placenta*. In press (2002).
 13. M. Ishii, Hayakawa, Miki-Karasaki-Susuki, N. Yoshino, N. Honda, S. Nishinarita, F. Chishima, M. Nagaishi, K. Sato, Expression of functional chemokine receptors of human placental cells, *AJRI*, **44**, 365 (2000).
 14. G. Torres, V. García, B. Patterson, L.M. Meléndez-Guerrero, Expression of CCR5 and CXCR4 on placental macrophages. *Trophobl. Res*, in press (2002).
 15. L.M. Meléndez-Guerrero, R. Holmes, *In vitro* infection of Hofbauer cells with a monocyte-tropic strain of HIV-1. *Trophobl. Res.*, **8**, (1994).
 16. I. Athanassakis, L. Papadimitriou, E. Koumantakis, S. Vassiliadis. Th1- and Th2-type Lymphokine-assisted induction and release of chemokine receptors from primary human trophoblast cells. *Hum. Immunol.*, **61**, 651 (2000).
 17. S. Lagaye, M. Derrien, E. Menu, C. Coito, E. Tresoldi, P. Mauciere, G. Scarlatti, G. Chaouat, F. Barre-Sinoussi, M. Bomsel, The European Network for the Study of In Utero Transmission of HIV-1. Cell-to-cell contact results in a selective translocation of maternal human immunodeficiency virus type 1 quasispecies across a trophoblastic barrier by both transcytosis and infection. *J. Virol.*, **75**, 4780 (2001).
 18. G. Douglas, G. Fry, T. Thirkill, E. Holmes, H. Hakin, M. Jennigs, B. King, Cell-mediated infection of human placental trophoblast with HIV in vitro. *AIDS. Res. Hum. Retro.*, **7**, 735 (1989).
 19. D. Philips, X. Tan, HIV-1 Infection of the trophoblast cell line BeWo: A study of virus uptake. *AIDS. Res. Hum. Retro.* **8**, 1683 (1992).
 20. B.N. Lee, N. Ordonez, E. Popek, J.G. Lu, A. Helfgott, N. Eriksen, H. Hammill, C. Kozinetz, M. Doyle, M. Kline, C. Langston, W. Shearer, J. Reuben, Inflammatory Cytokine Expression is correlated with the level of human immunodeficiency virus (HIV). Transcripts in HIV-infected placental trophoblastic Cells. *J. Virol*, **71**, 3628 (1997).
 21. B. Patterson, H. Behbahani, W. Kabat, Y. Sullivan, M. O'Gorman, A. Landay, Z. Flener, N. Khan, R. Yogev, J. Anderson, Leukemia inhibitory factor inhibits HIV-1 replication and is upregulated in placenta from nontransmitting women. *J. Clin. Invest.* **107**, 287 (2001).