

# Mimetismo molecular en el Síndrome del Complejo demencial del SIDA

José Roberto Trujillo, Claudia Ramírez Rodríguez

Laboratorio de Neurovirología y Biología Celular, Physiology Program  
Harvard University School of Public Health, Boston Massachusetts

## INTRODUCCION: LA EPIDEMIA DEL SIDA

Desde que la epidemia del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) se describió por primera vez en 1981<sup>(1)</sup>, ha llegado a ocupar proporciones epidémicas por encima de 34 millones a nivel mundial. De acuerdo con el "Joint United Nations Programme on HIV-1/AIDS (UNAIDS)", actualmente 34.3 millones de adultos y niños en el mundo están infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1)<sup>(2)</sup>. La pandemia del SIDA es más severa en el sub-Sahara de Africa. Se estima que 24.5 millones de individuos están infectados con el VIH-1 y el 9% de la población adulta oscila entre la edad de 15 a 49 años. La UNAIDS y la Organización de las Naciones Unidas (ONU) estiman que en 7 países Africanos más de una persona por cada 5 entre los 14 y 59 años de edad, está infectada por el VIH-1. Al dispersarse el SIDA en el mundo, la diversidad genética del VIH-1 se incrementa. En los países más poblados de Latinoamérica y del Caribe, la epidemia del SIDA sigue aumentando, principalmente en las poblaciones heterosexuales y de drogadictos intravenosos. Por ejemplo, Haití tiene una prevalencia del 5%, la más alta fuera de los países africanos<sup>(2)</sup>. La enfermedad del SIDA afecta todos los sistemas del organismo pero el sistema nervioso central (SNC) es afectado tempranamente. Por lo tanto, al continuar con la infección del VIH, la frecuencia de las complicaciones neurológicas se va incrementando.

El propósito de esta revisión es describir la complicación neurológica más común que ocurre en el SIDA, el Complejo Demencial del SIDA (CDS), y su etiopatogenia, así como el mimetismo molecular, que se refiere a la homología que existe entre un virus [en este caso el VIH-1] y proteínas del huésped [en este caso las neuronas]. Revisaremos cual es el papel del mimetismo molecular en la neuropatogenia del VIH-1.

## COMPLICACIONES NEUROLOGICAS DEL SIDA

Las complicaciones neurológicas se presentan muy frecuentemente en el SIDA. Aproximadamente de 30 a 60% de pacientes con SIDA tienen síntomas neurológicos y en el 80 a 90% se pueden encontrar anomalías neuropatológicas en la autopsia<sup>(3,4,5)</sup>. Las complicaciones neurológicas en general se dividen en 2 tipos: Las primarias directas del VIH y las complicaciones secunda-

rias a infecciones oportunistas y neoplasias. Las complicaciones directas o primarias incluyen: el complejo demencial de SIDA (CDS), la mielopatía vacuolar, la meningitis aséptica, la neuropatía periférica y la miopatía.

El complejo demencial de SIDA es la complicación más común en el SIDA; del 40 a 60% de pacientes con SIDA padecen déficits neurológicos y más del 90% tienen cambios neuropatológicos<sup>(3,4)</sup>. El CDS es la complicación neurológica más común en pacientes adultos con SIDA. Clínicamente se caracteriza por pérdida de la memoria, incapacidad para la concentración, apatía y lentitud psicomotora; se presentan anomalías motoras focales y cambios en el estado de ánimo. En el 80% de los pacientes afectados los síntomas progresan rápidamente, con el desarrollo del CDS en un año<sup>(6)</sup>. El líquido cefalorraquídeo (LCR) y los exámenes neurorradiológicos generalmente muestran cambios no específicos. En la Resonancia Magnética se encuentran áreas de desmielinización difusas o locales en los hemisferios cerebrales y cambios en ganglios basales entre otras, lesiones que se correlacionan con los cambios anatomopatológicos característicos<sup>(6)</sup>.

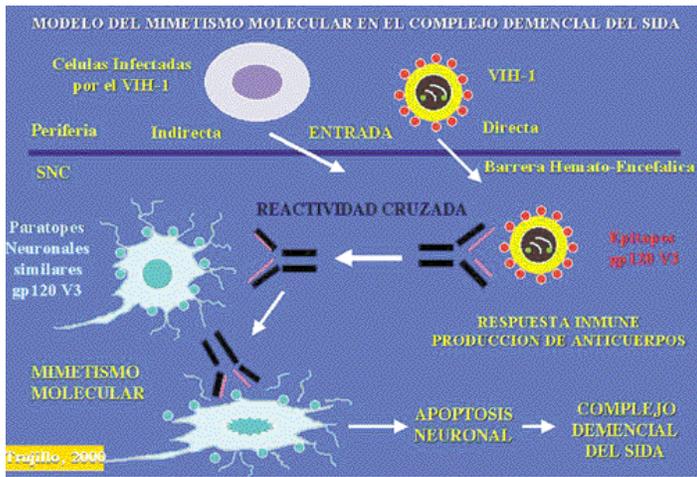
## ESTUDIOS NEURO PATOLOGICOS DEL CDS

Las características histopatológicas del CDS más importantes incluyen: gliosis de núcleos subcorticales y de la corteza cerebral; necrosis focal de la sustancia gris y blanca, inflamación perivascular, elongamiento atípico de los núcleos de los oligodendrocitos, la formación de nódulos microgangliares y células gigantes multinucleadas y la desmielinización en la sustancia blanca<sup>(3,5,6)</sup>.

Varios estudios apoyan la evidencia del papel directo del VIH-1 en el CDS<sup>(7-14)</sup>. Los estudios iniciales<sup>(7)</sup> reportaron la detección del ADN y ARN del VIH-1 por medio de experimentos de hibridación "southern" e hibridación in situ respectivamente, en 5 de 15 cerebros de pacientes con el CDS. Posteriormente otros investigadores<sup>(8-9)</sup>, aislaron el VIH-1 de los cerebros y del LCR de pacientes con el CDS. Varios investigadores han demostrado también la producción intratecal de inmunoglobulinas específicas del VIH en pacientes con el CDS<sup>(10)</sup>. También se han visualizado directamente partículas del VIH 1 en los tejidos de cerebros afectados<sup>(11)</sup>. Estos datos del VIH-1 son muy similares con otros lentivirus [por ejemplo, el virus visna, el virus de la encefalitis-artritis de los caprinos y el virus de la inmunodeficiencia en simios]<sup>(12,13,14)</sup> que también pueden inducir degeneración del SNC. Esto apoya el principio de que el VIH 1 es el agente causal del CDS.

Múltiples estudios han identificado los macrófagos/monocitos como el tipo de células más predominantes

Correspondencia y reimpresos: José Roberto Trujillo  
Physiology Program, Department of Environmental Health  
Harvard University School of Public Health,  
665 Huntington Avenue I-1304 Boston, MA 02115.  
phone (617) 432 2095 Fax (617) 432 4710  
e-mail: jtrujill@hsph.harvard.edu.



en el sistema nervioso central infectado con VIH-1<sup>(15-18)</sup>. Otros investigadores han encontrado *in vivo* las células de la glía infectadas con VIH-1<sup>(11,17)</sup>, hallazgos consistentes con estudios *in vitro* donde se demuestra la infección de las células gliales y las líneas celulares del glioma<sup>(19,20)</sup>. En un caso con CDS severo<sup>(17)</sup>, algunas neuronas fueron encontradas con partículas virales del VIH-1. Estudios de Biología Molecular del VIH-1 realizados en nuestro laboratorio han demostrado que la región V3 del gp120 es importante en el neurotropismo del VIH-1<sup>(21)</sup>.

### NEUROPTOGENESIS DEL COMPLEJO DEMENCIAL DEL SIDA

Los mecanismos específicos para la patogénesis del CDS no están muy claros. Los datos actuales sugieren que el VIH-1 pueden inducir degeneración y disfunción neurológica por mecanismos más indirectos que por la infección directa con lisis de células neuronales. Un estudio<sup>(22)</sup> ha mostrado que la proteína gp120 del VIH-1 y la proteína recombinante gp120 produce una muerte neuronal significativa en cultivos del hipocampo disociados derivados de ratones fetales. Otros estudios<sup>(23)</sup> han demostrado también que la proteína recombinante gp120 del VIH-1 incrementa el calcio libre intracelular y produce daño en los ganglios de la retina del roedor y las neuronas hipocámpicas en cultivo. A pesar de que los hallazgos de estos experimentos *in vitro* son muy interesantes, su relevancia *in vivo* es incierta.

Otra observación fascinante fue hecha en 1986<sup>(24,25)</sup>, cuando describieron un factor neurotrópico de 56-kDa en neuronas sensoriales y espinales, llamado Neuroleucina (NLK). La secuencia de aminoácidos de la NLK es particularmente homóloga a una región altamente conservada de la membrana externa de la proteína del VIH-1 (residuos de NLK 403-447, VIH-1 gp120 residuos 238-282). Estudios posteriores<sup>(26)</sup> describen que tanto el VIH-1 como el SIV inhiben a las neuronas sensoriales de los ganglios raquídeos en un medio contenido de NLK. Esta inhibición por el VIH fue debida a la envoltura de la proteína gp 120. La secuencia homóloga entre la gp120 y NLK forman parte de la propiedad inhibitoria de la gp 120.

Controversialmente, en 1988 varios estudios demostraron<sup>(27,28)</sup> que la NLK no era una proteína nueva sino que tenía más del 90% de homología a la fosfohexosa isomerasa (PHI). Esta enzima cataliza la conversión de

glucosa-6-fosfato a fructuosa-6-fosfato, un paso obligatorio durante la glucólisis. Estos resultados muestran que la NLK es la fosfohexosa isomerasa. En conclusión, existe una notable homología entre gp 120 del VIH-1 y NLK o PHI. Se deben llevar a cabo estudios a futuro acerca del Mimetismo Molecular para entender las implicaciones que existen en la patogénesis del CDS.

### AUTOINMUNIDAD EN EL COMPLEJO DEMENCIAL DEL SIDA: MIMETISMO MOLECULAR

Las infecciones retrovirales pueden inducir una respuesta autoinmune por el incremento de la proliferación de las células B capaces de reaccionar con antígenos propios, o a través del sistema ant-idiotípico (alteraciones de células infectadas que exponen o cambian sus propios antígenos); la integración retroviral puede alterar la estructura y función de los genes del huésped; además el MIMETISMO MOLECULAR puede ocurrir si existe homología o semejanza entre las proteínas de los virus y del huésped<sup>(29)</sup>.

Los anticuerpos monoclonales de proteínas virales pueden unirse con los componentes celulares del huésped<sup>(29,30)</sup>. En un estudio donde se utilizaron más de 600 anticuerpos monoclonales antivirales de 11 diferentes virus, se encontró que el 3.5 % de células específicas reaccionaban con los anticuerpos de órganos de ratones no infectados<sup>(31)</sup>. En otro estudio con un péptido de la polimerasa del virus de la hepatitis B, se encontró homología (mimetismo molecular) entre 6 aminoácidos consecutivos de este péptido con el región encefalítogena de la proteína básica de mielina en el conejo y ésta fue capaz de iniciar una enfermedad autoinmune<sup>(32)</sup>.

Se han encontrado que las secuencias de los retrovirus oncogénos se asemejan a las secuencias del ADN de todos los organismos eucariotes. Estas secuencias son importantes en la biología relacionada con retrovirus exógenos y quizás también jueguen un papel en la función celular. En otro estudio<sup>(33)</sup> encontraron secuencias (péptidos) endógenas humanas que fueron similares a las secuencias de la proteasa del VIH-1 y de las proteínas Rev y de la glicoproteína 41. Además, se han descrito que los retrovirus presentan mimetismo molecular con las neurotoxinas<sup>(34-37)</sup>. Por ejemplo, la proteína Nef de los lentivirus de los primates y secuencias de la envoltura del VIH-1 son similares a las neurotoxinas del escorpión<sup>(36)</sup>. Las secuencias de la proteína Tat de varios lentivirus (primates) tienen mimetismo molecular con el veneno de las víboras<sup>(35)</sup>.

Los mecanismos autoinmunes intervienen de manera importante en la patogénesis del SIDA<sup>(38-40)</sup> y en las enfermedades neurológicas relacionadas<sup>(41-44)</sup>. Se ha encontrado que los anticuerpos monoclonales anti- gp 41 (péptidos sintéticos) del VIH-1 tienen una reactividad cruzada con los astrocitos humanos y de los ratones<sup>(45)</sup>. En este mismo estudio, mostraron que los anticuerpos de pacientes con CDS también reaccionan con los astrocitos. Otros investigadores han observado resultados muy parecidos utilizando astrocitos primarios y líneas celulares de astrocitos (astrocitomas)<sup>(46)</sup>.

En nuestra experiencia en el Massachusetts General Hospital de la Universidad de Harvard, encontramos que

la mayor parte de los pacientes con el CDS tienen anticuerpos anti-VIH-1 gp 120<sup>(47)</sup>. En este estudio, en los pacientes con el CDS más severo observamos anticuerpos de la envoltura gp120 del VIH a niveles más altos en el LCR respecto al suero. Es llamativo que estos pacientes no presentaban una carga viral productiva de VIH-1 ni hubo detección de la gp120. Por lo tanto investigamos si la presencia de estos altos niveles de anticuerpos gp120 podrían tener un efecto patológico a través de mecanismos como es el mimetismo molecular. Utilizando proteínas de cerebros humanos (postmortem) no infectados con el VIH-1 estudiamos si se presentaba una reacción cruzada con los anticuerpos de la gp120. Interesantemente encontramos que la región de la envoltura gp120 del VIH-1, denominada V3, presentaba mimetismo molecular con 3 proteínas humanas cerebrales de un peso molecular de aproximadamente 35, 55, y 110 kDa<sup>(48)</sup>. Utilizando pruebas de bloqueo con proteína recombinante de gp120, demostramos que las 3 proteínas cerebrales eran específicas a la secuencia o péptido de la región V3 de la gp120. Posteriormente, utilizando pruebas inmunológicas en secciones de tejidos del SNC humano no infectados con el VIH-1 incluidos en parafina, encontramos que las neuronas expresan más comúnmente la proteína similar a la región V3 de la gp120<sup>(49)</sup>. Además, observamos que los pacientes con demencia severa (n=7/21) presentaron anticuerpos en su LCR que reaccionaban con las mismas proteínas endógenas cerebrales<sup>(49)</sup>. La reactividad cruzada de anticuerpos específicos del VIH-1 con proteínas celulares sugieren la existencia de autoinmunidad en el SIDA. Utilizando experimentos similares observamos el mimetismo molecular entre la región V3 de la gp 120 del VIH-1 y los linfocitos CD4+ activados<sup>(50)</sup>. De acuerdo con estos hallazgos de mimetismo molecular sugerimos una teoría autoinmune en la cual los anticuerpos anti-V3 pueden ocasionar daño a las células del SNC que presentan epítopes parecidos a la región V3 y contribuyen en la neuropatogénesis del CDS (ver Figura 1). De la misma forma, los hallazgos del mimetismo molecular de los linfocitos CD4+, pueden explicar la disminución de los linfocitos CD4+ en los pacientes con SIDA por un mecanismo indirecto.

Para estudiar el origen de las proteínas derivadas del SNC que presentan mimetismo molecular con la región V3 de la gp120 del VIH, se analizó en un Banco de Análisis de Secuencias, la similitud con el péptido V3. Interesantemente identificamos 5 aminoácidos consecutivos, GPGRA, en el proto-oncogene humano N-myc. Los análisis del ADN del N-myc confirmaron la región homóloga V3. Además los anticuerpos anti-N-myc y anti-V3 reaccionaron (Western blot) con la proteína N-myc. Esta proteína de un peso molecular 65 kDa fue expresada en proteínas de los cerebros humanos y líneas celulares neuronales<sup>(51)</sup>. Estudios al futuro nos ayudarán a dilucidar el papel que juega el proto-oncogene N-myc en el CDS.

Quizás el hallazgo final más importante en la patogénesis de la demencia asociada al VIH es la pérdida de las neuronas a través de un mecanismo llamado apoptosis. Los mecanismos por los cuales se induce la muerte neuronal y/o la apoptosis se desconoce. Basándonos en nuestros hallazgos de mimetismo molecular entre las neuronas y la región V3 de la gp120 del VIH-1, exploramos la posibilidad de que la presencia de anticuerpos

anti-V3 pueda inducir daño a la membrana neuronal. Utilizando estudios de apoptosis en las neuronas in vitro encontramos que los anticuerpos anti-V3 inducen apoptosis<sup>(52)</sup>. Estos cambios apoptóticos ocurren en minutos después de la presencia de anticuerpos en el medio de las neuronas.

En conclusión, nuestros estudios sugieren la existencia de MIMETISMO MOLECULAR entre la región V3 de la gp120 del VIH y las proteínas en la superficie de las neuronas. Si existe una respuesta inmunológica en contra del VIH la cual genera anticuerpos, éstos pueden unirse a las neuronas no infectadas, mecanismo denominado reactividad cruzada. Este puede ser un mecanismo autoinmune por el cual el VIH-1 indirectamente induce muerte neuronal a través de la apoptosis (ver Figura 1). Estudios a futuro serán esenciales para descubrir la naturaleza de las proteínas similares a la región V3 y conocer los mecanismos específicos e internos que inducen la apoptosis.

## REFERENCES

- Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. *Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency.* N Engl J Med. 1981;305:1425-31.
- Schwartzlander B, Garnett G, Walker N, Anderson R. *AIDS in a New Millennium.* Science 2000, 289:64-67.
- Navia BA, Jordan BD, Price RW. *The AIDS dementia complex, I clinical features.* Ann Neurol 1986;19:517-24
- Navia BA, Cho ES, Petito CK, Price RW. *The AIDS dementia complex II. Neuropathology.* Ann Neurol 1986;19:525-35
- Ho DD, Bredesen DE, Vinters HV and Daar ES. *AIDS Dementia Complex Ann Int Med 1989, 111:5:400-410*
- Price RW, Sidtis JJ, Navia BA, Pumarola S, Ornitz DB. *The AIDS Dementia Complex.* In: Rosenblum ML, Levy RM, Bredesen DE, eds. *AIDS and the Nervous System.* Raven Press, New York, 1988, chapter 10.
- Shaw GM, Harper ME, Hahn BH, Epstein L, Gajdusek DC, Price RW, Navia BA, Petito CK, O'hara CJ, Groopman JE, Cho ES, Oleske JM, Wong-Stall F, Gallo RC. *HTLV-III infection in brains of children and adults with AIDS encephalopathy.* Science 1985;227:177-82
- Ho DD, Rota TR, Schooley RT, Kaplan JC, Allan JD, Groopman JE, Resnik L, Felsestein D, Andrews CA, Hirsch MS. *Isolation of HTLV-III from cerebro-spinal fluid and neural tissues of patients with neurologic syndromes related to the acquired immune deficiency syndrome.* N Eng J Med 1985;313:1493-7
- Levy JA, Shimabukuro J, Hollander H, Mills J, Kaminsky L. *Isolation of AIDS-associated retrovirus from cerebro-spinal fluid and brain of patients with neurological symptoms.* Lancet 1985;2:586-8
- Resnick L, diMarzo-Veronese F, Schupbach J, Tourtellote WW, Ho DD, Müller F, Shapshak P, Vogt M, Groopman JE, Markham PD, Gallo RC. *Intra-blood brain barrier synthesis of HTLV-III specific IgG in patients with neurologic symptoms associated with AIDS or AIDS-related complex.* N Engl J Med 1985;313:1498-504.
- Gyorkey F, Melnick JL, Gyorkey P. *HIV in brain biopsies of patients with AIDS and progressive encephalopathy.* J Infect Dis 1987;155:870-6
- Gonda MA, Wong-Staal F, Gallo RC et al. *Sequence homology and morphologic similarity of HTLV-III and visna virus, a pathogenic lentivirus.* Science 1895;227:173-7
- Sonigo P, Alizon M, Staskus K et al. *Nucleotide sequence of the visna lentivirus: relationship to the AIDS virus.* Cell 1985;42:369-82.

14. Letvin NL, Daniel MD, Sehgal PK, et al Induction of AIDS-like disease in macaque monkeys with T cell-tropic retrovirus STLV-III. *Science* 1985;230:71-3
15. Gabuzda DH, Ho DD, de la Monte SM, Hirsch MS, Rota TR, Sobel RA. Immunohistochemical identification of HTLV-III antigen in brain of patients with AIDS. *Ann Neurol* 1986;20:289-95
16. Koenig S, Gendelman HE, Orenstein JM, Dal Canto MC, Pezeshkpour GH, Yungbluth M, Janotta F, Aksanit A, Martin MA, Fanci AS. Detection of AIDS virus in macrophages in brain tissues from AIDS patients with encephalopathy. *Science*. 1986;233:1089-93.
17. Wiley CA, Schrier RD, Nelson JA, Lampert PW, Oldstone MB. Cellular localization of HIV infection within the brains of AIDS patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986;83:7089-93.
18. Gartner S, Markovits P, Markovits DM et al The role of mononuclear phagocytes in HTLV-III/LAV infection. *Science* 1986;233:215-9
19. Koyanagi Y, Miles S, Mitsuyasu Merrill JE, Vinters HV, Chen ISY. Dual infection of the CNS by AIDS viruses with distinct cellular tropism. *Science* 1987; 236: 819-22
20. Cheng-Mayer C, Rutka JT, Rosenblum ML, McHugh T, Stites DP, Levy JA. HIV can productively infect cultured human glial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:3526-30
21. Trujillo JR, Wang WK, Essex M, Lee TH. Identification of Envelope V3 loop as a determinant of CD4-negative Neuronal Cell Tropism for HIV-1. *Virology*, 1996, 217:613-617
22. Brenneman DE, Westbrook GL, Fitzgerald SP, Ennist DL, Elkins KL, Ruff MR, Pert CB. Neuronal cell killing by the envelope protein of HIV and its prevention by vasoactive intestinal peptide. *Nature*, 1988, 335: 639-642.
23. Dreyer EB, Kaiser PK, Offermann JT and Lipton SA. HIV-1 Coat Protein Neurotoxicity Prevent by Calcium Channel Antagonists. *Science* 1990;248:364-367.
24. Gurney ME, Heinrich SR, Lee MR, Yin HS. Molecular Cloning and Expression of Neuroleukin, a Neurotrophic Factor for Spinal and Sensory Neurons. *Science*, 1986: 234: 566-574.
25. Gurney ME, Apatoff BR, Spear GT, Baumel MJ, Antel JP, Bania B, Reder AT. Neuroleukin: A Lymphokine Product of Lectin-Stimulated T Cells. *Science*, 1986: 234; 574-581.
26. Lee MR, Ho DD, Gurney ME. Functional interaction and Partial Homology Between Human Immunodeficiency Virus and Neuroleukin. *Science* 1987, 237: 1047-1051.
27. Chaput M, Claes V, Portetelle D, Cludts I, Cravador A, Burny A, Gras H, Tartar A. The neurotrophic factor neuroleukin is 90% homologous with phosphohexose isomerase. *Nature* 1988, 332:454-455.
28. Faik P, Walker JI, Redmill AA, Morgan MJ. Mouse glucose-6-phosphate isomerase and neuroleukin have identical 3' sequences. *Nature* 1988, 332: 455-457.
29. Fujinami R.S., and M.B.A. Oldstone. Molecular mimicry as a mechanism for virus-induced autoimmunity. *Immunol. Res.* 1989 8:3-15.
30. Dales, S., R. S. Fujinami, M. B. A. Oldstone. Infection with vaccinia favors the selection of hybridomas synthesizing autoantibodies against intermediate filaments, one of them cross-reacting with the virus hemagglutinin. *J. Immunol.* 1983 131:1546-1553.
31. Srinivasappa J., J. Saegusa, B.S. Prabhakar, M.K. Gentry, M.J. Buchmeier, T.J. Wiktor, H. Koprowski, M.B. Oldstone, and A.L. Notkins. Molecular mimicry: frequency of reactivity of monoclonal antiviral antibodies with normal tissues. *J. Virol.* 1986 57: 397-401.
32. Fujinami R.S., and M.B.A. Oldstone. Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: mechanism for autoimmunity. *Science* 1985 230:1043-45.
33. Horwitz M.S., M.T. Boyce-Jacino, and A.J. Faras. Novel human endogenous sequences related to human immunodeficiency virus type 1. *J. Virol.* 1992 66:2170-2179.
34. Garry R.F., J.J. Kort, F. Koch-Nolte, and G. Koch. Similarities of viral protein to toxins that interact with monovalent cation channels. *AIDS* 1991 5:1381-1384.
35. Garry R.F., and G. Koch. Tat contains a sequence related to snake neurotoxins. *AIDS* 1992 6:1541-1560.
36. Tran M.K.G., G. Fredj, and G. Maurisson. Molecular mimicry between HIV-1 gp120 third variable loop V3 and arthropod (scorpion and spider) neurotoxins, whose receptor is a sodium channel [abstract]. Presented at the 4th International Workshop on Therapeutic Trials in Cancer and AIDS. Paris, September 1991.
37. Werner T., Ferroni S., Saermark T., R. Brack-Werner, R.B. Banati, R. Mager, L. Steinaa, G.W. Krueutzberg, and V. Erfle. HIV-1 Nef protein exhibits structural and functional similarity to scorpion peptides interacting with K<sup>+</sup> channels. *AIDS* 1991 5:1301-1308.
38. Hoffmann G.W., T.A. Kion, and M.D. Grant. An idiotypic network model of AIDS immunopathogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1991 88:3060-64.
39. Kion T.A., and G.W. Hoffmann. Anti-HIV and anti-anti-MHC antibodies in alloimmune and autoimmune mice. *Science* 1991 253:1138-1140.
40. Matsiota P., S. Chamaret, L. Montagnier, and S. Avrameas. Detection of natural autoantibodies in the serum of anti-HIV-positive individuals. *Ann. Inst. Pasteur Immunol.* 1987 138:223-233.
41. Kumar M., L. Resnick, D.A. Loewenstein, J. Berger, and C. Eisdorfer. Brain-reactive antibodies and the AIDS dementia complex. *J. Acq. Immun. Defic. Syndr.* 1989 2:469-471.
42. Price R.W., B. Brew, J. Sidtis, M. Rosenblum, A.C. Scheck, and P. Cleary. 1988. The brain in AIDS: central nervous system HIV-1 infection and AIDS dementia complex. *Science*, 1988 239:586-592.
43. Silverman M.S., A. Nath, and I. MacLean. Autoantibodies to neural antigens in CSF of patients with HIV infection [Abstract 405P]. *Neurology* 1992 42 (suppl 3):255.
44. Trujillo J.R., B. Navia, L. Benowitz, M.F. McLane, J. Worth, T.H. Lee, and Essex M. Evaluation of Autoantibodies to human brain proteins in patients with AIDS dementia complex. *J AIDS* 1994, 7:103-108.
45. Yamada M., A. Zurbriggen, M.B.A. Oldstone, and R.S. Fujinami. 1991. Common immunologic determinant between human immunodeficiency virus type 1 gp41 and astrocytes. *J. Virol.* 65:1370-1376.
46. Spehar T, Strand M. Cross-Reactivity of Anti-Human Immunodeficiency Virus Type 1 gp41 Antibodies with Human Astrocytes and Astrocytoma Cell Lines. *J Virol* 1994, 68:6262-6269.
47. Trujillo JR, Navia BA, McLane MF, Worth J, Lucey DR, Lee TH, Essex M. Higher levels of anti-HIV-1 envelope antibodies in Cerebrospinal Fluid of patients with AIDS Dementia Complex. *J AIDS and Hum Retrov*, 1996, 12:19-25.
48. Trujillo JR, McLane MF, Lee TH, Essex M. Molecular Mimicry Between Human Immunodeficiency virus Type 1 gp120 V3 loop and Human brain proteins. *J Virology*, 1993, 67: 7711-7715.
49. Trujillo, J.R., McLane M.F., delaMonte S., Navia B., Brain J.D., Essex, M. Molecular Mimicry in HIV-1 Neuropathogenesis: Human antibodies that bind to gp120 V3 loop and Human Brain Proteins. *J Neurovirology* 1996, 2:21.
50. Trujillo JR, Rogers RA, Brain JD. . Share Antigenic Epitopes on the V3 loop of HIV-1 gp120 and Proteins on Activated Human T-Cells. *Virology*, 1998 246:53-62.
51. Trujillo JR, McLane MF, Essex M. Molecular Mimicry between the V3 loop of HIV-1 gp120 and the Neuronal Proto-oncogene N-Myc. *Neurology*, 1994, 44 (suppl 2) 396.
52. Trujillo JR, Essex M, Brain JD. HIV-1 Molecular Mimicry and Neuronal Apoptosis. *J Neurovirology*, 2000, 6:257.