ARTÍCULO DE REVISIÓN

Revista Mexicana de Neurociencia
Enero-Febrero, 2009; 10(1): 44-48

El receptor manosa: la vía no infecciosa de VIH-1

Jileta Alida,* Trujillo J. Roberto*

RESUMEN

Los receptores proteicos de la membrana plasmática involucran el inicio de la infección productiva que caracteriza el VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia adquirida tipo 1); sin embargo, se conoce muy poco la interacción entre receptores de carbohidratos y el VIH-1. En esta revisión describimos el rol de un receptor de carbohidrato, el receptor manosa de los macrófagos (RM), y su rol en la entrada y asociación con el VIH-1. Nuestros estudios sugieren que el VIH ingresa al macrófago a través del RM, esta vía no permite la infección productiva de VIH-1. Por lo tanto, la caracterización de la vía no infecciosa mediada por la fagocitosis del RM puede ayudar no sólo al diseño de una vacuna contra el SIDA, pero al entendimiento de la patogénesis del VIH-1/SIDA y las defensas del hospedero.

Palabra clave: receptores proteicos, membrana plasmática, macrófago, fagocitosis.

The mannose receptor: the non-infectious HIV-1 pathway

ABSTRACT

Although protein receptors on the plasma membrane involved in the initial steps of productive HIV-1 infection have been well characterized, little is known about interactions between cellular carbohydrate receptors and HIV-1. Here, in this review we described the involvement of a carbohydrate receptor, the macrophage mannose receptor (MR), and its role in supporting HIV-1 binding and entry. Our studies suggest that while MR may serve as a binding and an entry site, the MR-mediated pathway does not lead to productive HIV-1 infection. Therefore, characterization of the HIV-1 non-infectious MR-mediated phagocytic pathway may foster advances in HIV-1 vaccine design and an improved understanding of HIV-1/AIDS pathogenesis and host defenses.

Key words: *protein receptors, plasmatic membrane, macrophage, phagocytosis.*

RECEPTORES CELULARES DEL VIH-1

Durante los últimos 25 años se ha progresado considerablemente identificando los receptores celulares proteicos del VIH. Por ejemplo, el primer receptor identificado del VIH-1, la molécula del CD4, estuvo implicada en la infección de VIH-1 por parte de los linfocitos T ayudadores (virus T trópicos), como también los monocitos/macrófagos (virus M trópicos).[1,2] Posteriormente se demostró que miembros de la familia de los receptores de las quimokinas también pueden actuar en combinación con el CD4 como co-receptores de la fusión y entrada del HIV-1.[3-9] Específicamente, el virus VIH-1 T trópico utiliza el receptor de quimiokina CXCR4 como receptor,[8] así como virus VIH-1 M trópico utiliza el CCR5 y el CCR3.[3-7,9] Nuestro grupo de investigación y otros investigadores hemos demostrado que el VIH-1 puede infectar diferentes tipos de células que no expresen el receptor CD4, incluyendo células del epitelio colónico, células glíales y células neuronales.[10-12] En estas células, el glicolípido GalCer se ha probado que es un receptor de VIH-1.[13]

CONSTITUCIÓN MOLECULAR DE LA ENVOLTURA GP120 DEL VIH

El gen de la envoltura del VIH-1 (*Env*) tiene como precursor la glicoproteína, gp 160, que se codifica intracelularmente en su forma madura en dos glicoproteínas: gp120 y gp41.[14-16] Se ha establecido la selectividad y la diferencia del tropismo del VIH-1 con los diferentes tipos de células y están regulados por las interacciones entre la envoltura viral y receptores celulares. Específicamente, el CD4 y los co-receptores de quimokinas, interactúan con el gp120 del VIH-1. La envoltura gp120 del VIH-1 está constituida por una porción proteica y otra porción glicosilada. Interesantemente, la porción proteica del gp120 constituye 50% de su peso molecular, y el otro 50% está constituido por carbohidratos.[17-21] Estudios han demostrado que el tratamiento con endoglicosidasa reduce la envoltura gp120 a una proteína de peso molecular de 60kDa.[17-21] La importancia funcional de la glicosilación masiva de VIH-1 es que bloquea la neutralización de los anticuerpos sin bloquear el receptor del VIH-1.[22] Otros estudios han de-

* Laboratory of Neurovirology, Institute of Human Virology, University of Maryland Medical School, Baltimore MD 21201, USA.

mostrado que el grupo de moléculas de manosa del VIH-1 son reconocidas por la lectina del suero, la cual se le conoce como la proteína que se une a la manosa.[23,24] A través de su RM, los macrófagos facilitan la transmisión de VIH-1 en los linfocitos T.[25]

EL *PNEUMOCYSTIS CARINII* Y EL RECEPTOR MANOSA

El patógeno *Pneumocystis carinii* (PC) contiene en su superficie glicoproteínas con el peso molecular de 120 kDa (gpA/gp120).[26] El gp 120 de PC está compuesto predominantemente de azúcares tipo manosa, las cuales se unen al RM.[27] El RM es una proteína de un peso molecular de 175 kDa, la cual tiene varios dominios: el dominio terminal amino de cisteína; el dominio de fibronectina tipo II; una serie repetida de ocho dominios para el reconocimiento de carbohidratos (CDRs); el dominio de la transmembrana; y el dominio terminal carboxílico.[28,29] El RM se expresa en la superficie de monocitos diferenciados, macrófagos, células de Langerhans y células endoteliales.[19,28] El RM utiliza todos los grupos de manosa que expresan en la superficie los agentes infecciosos y juega un papel importante en los mecanismos de endocitosis, fagocitosis y presentación de antígenos.[19,28,30] El RM ha demostrado su actividad esencial como regulador de la homeostasis de las glicoproteínas del suero.[31]

ANALOGÍA ENTRE EL VIH-1 Y EL *PNEUMOCYSTIS CARINII*

Tomando en consideración la similitud en composición de la envoltura gp120 en carbohidratos de VIH-1 y PC, examinamos la hipótesis si el gp120 VIH-1 puede interactuar con el RM como un proceso análogo al gp120 de PC. Por lo tanto, investigamos si el gp120 del VIH-1 se une al RM de los macrófagos inhibiendo la fagocitosis como previamente se ha establecido con el PC.[27] En nuestros estudios de microscopia de fluorescencia demostramos que la proteína recombinante del gp120 del VIH-1 inhibe la fagocitosis del PC a través del RM de los macrófagos.[32] Por lo tanto, nuestros experimentos demostraron que el RM de los macrófagos sirve también como receptor del gp120 del VIH-1.

FAGOCITOSIS DEL VIH-1 Y EL RECEPTOR MANOSA

La fagocitosis mediada por el RM es la primera línea de defensa utilizada por los macrófagos y las células presentadoras de antígenos en contra de numerosos microorganismos que expresan manosa en sus superficies.[28] En nuestros experimentos publicados en el *Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 2007,* demostramos que el RM de los macrófagos sirve como receptor del gp120 del VIH-1.[32] Interesantemente, descubrimos que a pesar de que el VIH-1 entra en el citoplasma de los macrófagos a través del RM, no observamos replicación viral.[32] Extraordinariamente al no existir replicación viral del VIH-1 por esta vía, descubrimos que no existe integración retroviral del VIH-1 en el ADN de los macrófagos. Estos estudios sugieren que el RM es el receptor para la entrada no infecciosa de VIH-1. Esta conclusión es consistente con la función principal del receptor manosa MR, la cual es relacionada con la fagocitosis.

MODELO: VÍA NO INFECCIOSA DEL VIH

Tradicionalmente la porción proteica del VIH-1 gp120 interactúa con receptor proteicos celulares para la selectividad de infección de células blanco. Estas interacciones de proteínas entre el gp120, el CD4 y el receptor de quimokinas, inician el ciclo infeccioso del HIV-1, como resultado trae la producción de partículas virales infecciosas. Con los nuevos hallazgos del RM, la porción glicosilada de VIH-1 gp120 inicia la entrada fagocítica, la cual no resulta en replicación viral. Ante esta evidencia, proponemos expandir el modelo de entrada no infeccioso de VIH-1 (Figura 1). Independientemente las dos vías pueden coexistir en los macrófagos/microglía; la ruta infecciosa con receptores de proteínas de la membrana plasmática, y la vía no infecciosa, la ruta fagocítica mediada por el MR. Este modelo está basado en un modelo previamente publicado sobre el mycobacterium lipoglicano lipoarabinomannan (LAM) y el monocito presentador del antígeno.[33-35] En nuestro modelo el RM al fagocitar el VIH-1 es ingerido por el endosoma, cual es degradado, y los antígenos virales del VIH-1 son presentados por las moléculas del CD1b. Estas moléculas de Cd1b son mediadoras para la presentación de antígenos en el sistema celular inmunitario. Nuestro modelo es apoyado por los hallazgos de microscopia electrónica, la cual nos muestra la presencia de partículas virales en los endosomas de las células expuestas al VHI-1.[32]

Se ha demostrado que las células dendríticas y los macrófagos procesan los epitopes del VIH-1 a través de la vía exógena MHC-1.[36] Este proceso produce la activación de linfocitos T citotóxicos (CTL) en ausencia de la síntesis de proteínas viral. Por lo tanto, basándonos en nuestros hallazgos, proponemos la hipótesis en la cual las células presentadoras de antígeno capturan el VIH-1 a través del RM (fagocitosis), lo cual da lugar a la respues-

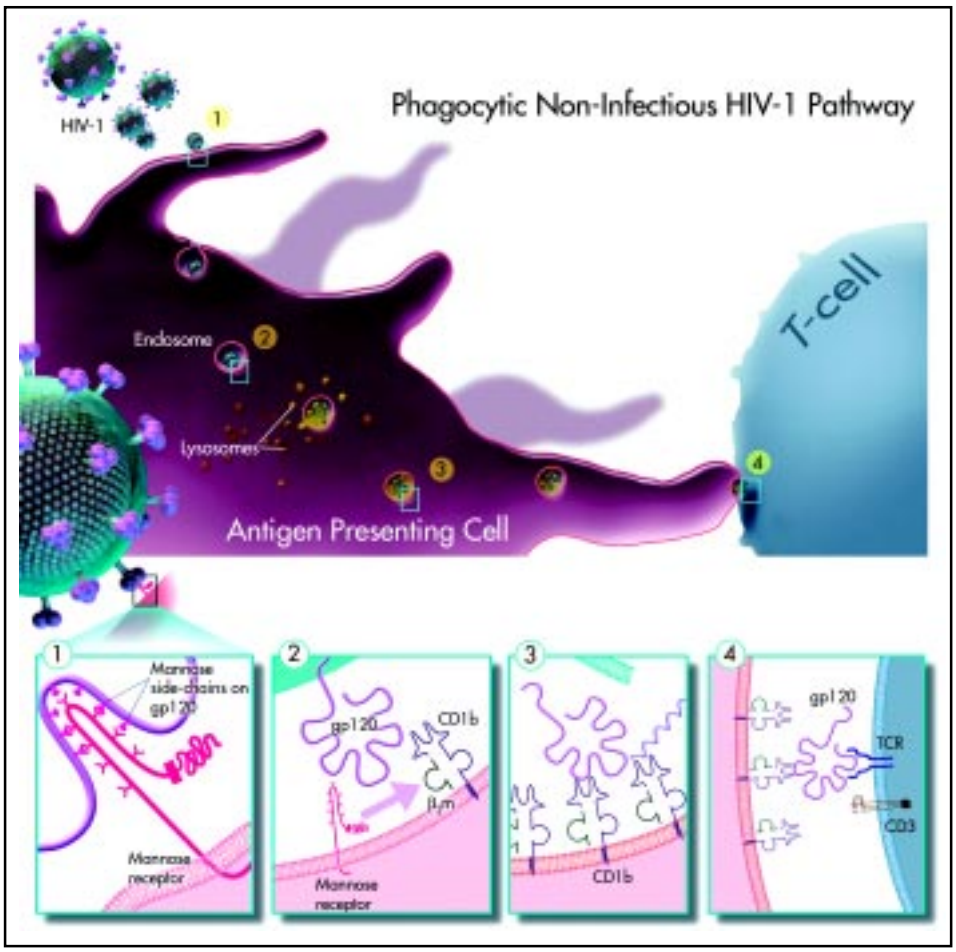

Figura 1. Modelo de la vía no infecciosa del VIH en los receptores manosa de los macrófagos. La unión entre los receptores manosa de los macrófagos y los carbohidratos de manosa en la envoltura gp120 del VIH, se inicia la fagocitosis de la molecular viral. Esta vía de defensa natural del sistema inmunológico, utiliza otra molecular CD1b, la cual induce inmunidad celular sin la integración del VIH en los cromosomas.

ta celular inmune (CTL). Estudios al futuro serán necesarios para confirmar si la ruta de entrada MR por el VIH-1 puede generar una respuesta efectiva de CTL que confieran una inmunidad viral efectiva.

VACUNA CONTRA EL SIDA Y EL RECEPTOR MANOSA

Basándonos en nuestros hallazgos, proponemos el diseño de una vacuna contra el SIDA que explora la vía de entrada no infecciosa mediante el RM, la cual tiene varias ventajas. En primer lugar, la mayoría de los sitios de glicosilación (manosa) del gp120 del VIH-1 se encuentra en regiones conservadas de la envoltura.[37] Interesantemente la conservación de estas secuencias glicosiladas se encuentra en todos los subtipos del VIH-1, por lo tanto, en teoría esta vacuna universal puede utilizarse para combatir la pandemia del SIDA. En segundo lugar, esta vacuna mediante el RM, la fagocitosis del VIH-1, y la presentación de antígenos virales a través del CD1b induce una respuesta de inmunidad celular, la cual es crítica para la eliminación viral. En tercer lugar, las modificaciones del gp120 pueden interferir con el receptor de proteínas, la cual bloquean la vía infecciosa del VIH-1. En cuarto lugar, la modificación de la porción de proteínas del gp120 podrá eliminar epitopes que inducen el mimetismo molecular, los cuales evitan respuestas autoinmunes.[38,39] La estrategia de utilizar vacunas a través del RM puede ser de gran utilidad para otros patógenos como los virus de la familia alpha virus, flavi virus, así como el virus de la influenza, la cual requieren para su fusión (endosomas) condiciones bajas de pH.

MICROGLÍA, ASTROCYTOS Y EL RECEPTOR MANOSA

La expresión del RM en las células de la microglía tiene una relación directamente con la patogénesis en VIH-1 asociada con el complejo demencial del SIDA. Las células de la microglía constituyen la mayoría de las células del sistema nervioso infectadas por el VIH-1. La característica patognomónica de la infección del VIH-1 en la

presencia de células multinucleadas gigantes.[40] A pesar que se conoce bien la vía infecciosa del VIH-1 en las células de la microglía;[9] sin embargo, se desconoce la vía utilizando el RM. Previamente se ha reportado la presencia de RM en células de la microglía de los ratones y ratas.[41,42] En nuestro estudio del 2007, demostramos por primera vez la fagocitosis del VIH-1 por parte de las células de la microglía provenientes del cerebro humano, sin la replicación ni integración retroviral.[32] Encontramos, además, la presencia de antígenos virales como el p24 del VIH-1 en las células microglíales sin evidencia de infección productiva. Por lo tanto, la presencia de células multinucleadas gigantes en cerebros de pacientes con el complejo demencial del SIDA, no necesariamente reflejan la infección del VIH-1.

Los astrocitos, los cuales son células susceptibles a la infección de HIV-1, sirven como células reguladoras del sistema inmune en el sistema nervioso. Estudios han demostrado la expresión del RM en astrocitos murinos, la cual es regulada por componentes antiinflamatorios.[42-44] Un estudio *in vitro*[45] describió la presencia de infección productiva del VIH-1 en los astrocitos; sin embargo, la infección fue mínima, y no se demostró la infección continua ni la presencia de una infección uniforme. Consecuentemente, futuros estudios del RM serán necesarios para determinar el rol de los astrocitos, en la infección del VIH-1 y la presentando de antígeno y/o fagocitosis.

CONCLUSIONES

En resumen, demostramos que el RM de los macrófagos/microglía sirve como receptor del gp120 del VIH-1. A pesar de la entrada del VIH-1 en el citoplasma de los macrófagos no observamos replicación viral, por lo tanto, descubrimos que no existe integración retroviral en esta vía fagocitaria. Nuestros estudios sugieren que el RM es el receptor para una entrada fagocitaría no infecciosa de VIH-1, la cual es consistente con la función principal del RM, la fagocitosis. En general, la investigación de RM tiene implicaciones para el diseño de una vacuna contra el SIDA y al entendimiento de mecanismos de defensa del hospedero y la dinámica de HIV-1/AIDS patogénesis, particularmente en el sistema nervioso.

REFERENCIAS

1. *Dalgleish AG, Beverley PC, Clapham PR, Crawford DH, Greaves MF, Weiss RA. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. Nature 1984; 312: 763-7.*
2. *Klatzmann D, Champagne E, Chamaret S, et al. T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. Nature 1984; 312: 767-8.*
3. *Alkhatib G, Combadiere C, Broder CC, et al. CC CKR5: a RANTES, MIP-1alpha, MIP-1beta receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. Science 1996; 272: 1955-8.*
4. *Choe H, Farzan M, Sun Y, et al. The beta-chemokine receptors CCR3 and CCR5 facilitate infection by primary HIV-1 isolates. Cell 1996; 85: 1135-48.*
5. *Deng H, Liu R, Ellmeier W, et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. Nature 1996; 381: 661-6.*
6. *Doranz BJ, Rucker J, Yi Y, et al. A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the beta-chemokine receptors CKR-5, CKR-3, and CKR-2b as fusion cofactors. Cell 1996; 85: 1149-58.*
7. *Dragic T, Litwin V, Allaway GP, et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. Nature 1996; 381: 667-73.*
8. *Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. Science 1996; 272: 872-7.*
9. *He J, Chen Y, Farzan M, et al. CCR3 and CCR5 are co-receptors for HIV-1 infection of microglía. Nature 1997; 385: 645-9.*
10. *Clapham PR, Weber JN, Whitby D, et al. Soluble CD4 blocks the infectivity of diverse strains of HIV and SIV for T cells and monocytes but not for brain and muscle cells. Nature 1989; 337: 368-70.*
11. *Trujillo JR, Goletiani NV, Bosch I, et al. T-tropic sequence of the V3 loop is critical for HIV-1 infection of CXCR4-positive colonic HT-29 epithelial cells. J Acquir Immune Defic Syndr 2000; 25: 1-10.*
12. *Trujillo JR, Wang WK, Lee TH, Essex M. Identification of the envelope V3 loop as a determinant of a CD4-negative neuronal cell tropism for HIV-1. Virology 1996; 217: 613-17.*
13. *Harouse JM, Bhat S, Spitalnik SL, et al. Inhibition of entry of HIV-1 in neural cell lines by antibodies against galactosyl ceramide. Science 1991; 253: 320-3.*
14. *Allan JS, Coligan JE, Barin F, et al. Major glycoprotein antigens that induce antibodies in AIDS patients are encoded by HTLV-III. Science 1985; 228: 1091-94.*
15. *Robey WG, Safai B, Oroszlan S, et al. Characterization of envelope and core structural gene products of HTLV-III with sera from AIDS patients. Science 1985; 228: 593-5.*
16. *Veronese FD, DeVico AL, Copeland TD, Oroszlan S, Gallo RC, Sarngadharan MG. Characterization of gp41 as the transmembrane protein coded by the HTLV-III/LAV envelope gene. Science 1985; 229: 1402-5.*
17. *Leonard CK, Spellman MW, Riddle L, Harris RJ, Thomas JN, Gregory TJ. Assignment of intrachain disulfide bonds and characterization of potential glycosylation sites of the type 1 recombinant human immunodeficiency virus envelope glycoprotein (gp120) expressed in Chinese hamster ovary cells. J Biol Chem 1990; 265: 10373-82.*
18. *Matthews TJ, Weinhold KJ, Lyerly HK, Langlois AJ, Wigzell H, Bolognesi DP. Interaction between the human T-cell lymphotropic virus type IIIB envelope glycoprotein gp120 and the surface antigen CD4: role of carbohydrate in binding and cell fusion. Proc Natl Acad Sci U S A 1987;84:5424-5428.*
19. *Takahashi K, Donovan MJ, Rogers RA, Ezekowitz RA. Distribution of murine mannose receptor expression from early embryogenesis through to adulthood. Cell Tissue Res 1998; 292: 311-23.*
20. *Geyer H, Holschbach C, Hunsmann G, Schneider J. Carbohydrates of human immunodeficiency virus. Structures of oligosaccharides linked to the envelope glycoprotein 120. J Biol Chem 1988; 263: 11760-7.*
21. *Mizuochi T, Spellman MW, Larkin M, Solomon J, Basa LJ, Feizi T. Carbohydrate structures of the human-immunodeficiency-virus (HIV) recombinant envelope glycoprotein gp120 produced in Chinese-hamster ovary cells. Biochem J 1988; 254: 599-603.*
22. *Wei X, Decker JM, Wang S, et al. Antibody neutralization and escape by HIV-1. Nature 2003; 422: 307-12.*
23. *Ezekowitz RA, Kuhlman M, Groopman JE, Byrn RA. A human serum mannose-binding protein inhibits in vitro infection by the human immunodeficiency virus. J Exp Med 1989; 169: 185-196.*
24. *Larkin M, Childs RA, Matthews TJ, et al. Oligosaccharide-mediated interactions of the envelope glycoprotein gp120 of HIV-1 that are independent of CD4 recognition. Aids 1989; 3: 793-8.*
25. *Nguyen DG, Hildreth JE. Involvement of macrophage mannose receptor in the binding and transmission of HIV by macrophages. Eur J Immunol 2003; 33: 483-93.*

26. *Stringer JR, Keely SP. Genetics of surface antigen expression in Pneumocystis carinii. Infect Immun 2001; 69: 627-39.*
27. *Ezekowitz RA, Williams DJ, Koziel H, et al. Uptake of Pneumocystis carinii mediated by the macrophage mannose receptor. Nature 1991; 351: 155-8.*
28. *Stahl PD, Ezekowitz RA. The mannose receptor is a pattern recognition receptor involved in host defense. Curr Opin Immunol 1998; 10: 50-5.*
29. *Wileman TE, Lennartz MR, Stahl PD. Identification of the macrophage mannose receptor as a 175-kDa membrane protein. Proc Natl Acad Sci U S A 1986; 83: 2501-5.*
30. *Fearon DT, Locksley RM. The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. Science 1996; 272: 50-3.*
31. *Lee SJ, Evers S, Roeder D, et al. Mannose receptor-mediated regulation of serum glycoprotein homeostasis. Science 2002; 295: 1898-901.*
32. *Trujillo JR, Rogers R, Molina RM, et al. Noninfectious entry of HIV-1 into peripheral and brain macrophages mediated by the mannose receptor. Proc Natl Acad Sci U S A 2007; 104: 5097-102.*
33. *Prigozy TI, Naidenko O, Qasba P, et al. Glycolipid antigen processing for presentation by CD1d molecules. Science 2001; 291: 664-7.*
34. *Prigozy TI, Sieling PA, Clemens D, et al. The mannose receptor delivers lipoglycan antigens to endosomes for presentation to T cells by CD1b molecules. Immunity 1997; 6: 187-97.*
35. *Sieling PA, Chatterjee D, Porcelli SA, et al. CD1-restricted T cell recognition of microbial lipoglycan antigens. Science 1995; 269: 227-30.*
36. *Buseyne F, Le Gall S, Boccaccio C, et al. MHC-I-restricted presentation of HIV-1 virion antigens without viral replication. Nat Med 2001; 7: 344-9.*
37. *Lee WR, Syu WJ, Du B, et al. Nonrandom distribution of gp120 N-linked glycosylation sites important for infectivity of human immunodeficiency virus type 1. Proc Natl Acad Sci U S A 1992; 89: 2213-17.*
38. *Trujillo JR, McLane MF, Lee TH, Essex M. Molecular mimicry between the human immunodeficiency virus type 1 gp120 V3 loop and human brain proteins. J Virol 1993; 67: 7711-15.*
39. *Trujillo JR, Rogers RA, Brain JD. Shared antigenic epitopes on the V3 loop of HIV-1 gp120 and proteins on activated human T cells. Virology 1998; 246: 53-62.*
40. *Trujillo JR, Garcia-Ramos G, Novak IS, Rivera VM, Huerta E, Essex M. Neurologic manifestations of AIDS: a comparative study of two populations from Mexico and the United States. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1995; 8: 23-9.*
41. *Marzolo MP, von Bernhardi R, Inestrosa NC. Mannose receptor is present in a functional state in rat microglíal cells. J Neurosci Res 1999; 58: 387-95.*
42. *Melzer P, Savchenko V, McKanna JA. Microglía, astrocytes, and macrophages react differentially to central and peripheral lesions in the developing and mature rat whisker-to-barrel pathway: a study using immunohistochemistry for lipocortin1, phosphotyrosine, s100 beta, and mannose receptors. Exp Neurol 2001; 168: 63-77.*
43. *Burudi EM, Regnier-Vigouroux A. Regional and cellular expression of the mannose receptor in the post-natal developing mouse brain. Cell Tissue Res 2001; 303: 307-17.*
44. *Burudi EM, Riese S, Stahl PD, Regnier-Vigouroux A. Identification and functional characterization of the mannose receptor in astrocytes. Glia 1999; 25: 44-55.*
45. *Liu Y, Liu H, Kim BO, et al. CD4-independent infection of astrocytes by human immunodeficiency virus type 1: requirement for the human mannose receptor. J Virol 2004; 78: 4120-33.*

Correspondencia: J. Roberto Trujillo M.D. Ph.D.
President, Pan-American Society of Neurovirology
1250 Connecticut Av. Suite 200
Washington, DC 20036, USA
Baltimore, MD 21201
Phone: (240) 7534-007
E-mail: trujillo@ pasnv.org