

Virus neurotrópicos: el virus JC y la leucoencefalopatía multifocal progresiva

Cedeno F,¹ Penalva de Oliveira AC,^{2,3} Vidal JE,⁴ Trujillo JR¹

RESUMEN

La Neurovirología es la rama de las ciencias médicas que se dedica al estudio de agentes virales que afectan al sistema nervioso. El virus JC es un virus neurotrópico del tipo ADN que causa la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). El 80% de la población general demuestra anticuerpos dirigidos contra el virus JC; sin embargo, la seroconversión es producto de una enfermedad asintomática. Los casos de LMP han ido en aumento paralelamente al brote de la epidemia de SIDA y a la era de la inmunosupresión por trasplantes y terapia antitumoral. La rápida evolución del deterioro cognitivo, motor y visual y la súbita muerte que condiciona en ausencia de tratamiento, convierten a la LMP en una enfermedad atractiva para su estudio y en un área de oportunidad poco explorada para el desarrollo de nuevas y efectivas formas de terapia. En esta revisión, describimos la biología molecular del virus JC, su neuropatogénesis, manifestaciones clínicas y las formas más recientes de diagnóstico y terapia. Además, describimos prospectos en terapia génica y vacunas.

Palabras clave: virus JC, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), neurotropismo.

Rev Mex Neuroci 2006; 7(1): 46-54

Neurotropic viruses: JC virus and the progressive multifocal leukoencephalopathy

ABSTRACT

Neurovirology is that branch of the medical sciences that studies viruses which affect the nervous system. JC virus is a typical DNA neurotropic virus that causes a demyelinating disorder, termed Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML). Approximately 80% of general population shows antibodies directed against JC virus; however, seroconversion is mainly asymptomatic. PML cases have been lately recognized with a higher frequency that parallels the increased number of AIDS cases and also the immunosuppression era due to transplants and antitumoral therapy. The rapid evolution of cognitive, motor and visual impairment and the sudden death in absence of treatment turns PML into an attractive disease to study and in a timely and hardly explored area for the development of new and more effective forms of therapy. In this review, we describe the molecular biology of JC virus, its neuropathogenesis, clinical manifestations and the newest diagnosis and therapy advances. In addition, we describe prospects in genetic therapy and vaccines.

Key words: JC virus, progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), neurotropism.

Rev Mex Neuroci 2006; 7(1): 46-54

INTRODUCCIÓN

En 1958, Astrom, et al.¹ describieron en un paciente con leucemia linfocítica crónica una enti-

dad neuropatológica muy similar a la que se describió en la literatura en 1930 y que consistía en la siguiente tríada: demencia de muy rápida progresión, así como disfunción motora y pérdida de la visión que conducía a la muerte en cuestión de meses.² En el análisis *post mortem* de dichos pacientes encontraron múltiples lesiones focales con desmielinización de la sustancia blanca del cerebro, astrocitos gigantes y oligodendrocitos con núcleos alargados, lo que aunado a los hallazgos clínicos permitieron que se le llamara a esta entidad única, LMP.

Por muchos años la enfermedad pasó por el anonimato hasta que a principios de los ochenta, con el advenimiento del brote del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y de la era de los trasplantes se registraron más casos, y por medio del análisis por microscopía electrónica de los oligodendrocitos dañados se demostró la presencia de un virus,³ el cual fue llamado virus JC, signifi-

1. Institute of Human Virology. University of Maryland Biotechnology Institute, Baltimore, Md. 21201, USA.
2. Departamento de Neurología del Instituto de Enfermedades Infecciosas Emilio Ribas, São Paulo, Brasil.
3. Unidad de Investigación Clínica en Retrovirus Humanos, Universidad de Campinas, São Paulo, Brasil.
4. Departamento de Enfermedades Infecciosas del Instituto de Enfermedades Infecciosas Emilio Ribas, São Paulo, Brasil.

Correspondencia: J. Roberto Trujillo, M.D., Ph.D.
Director, Latin America Research in Virology & Neuroscience.
Chief, Laboratory of Neurovirology.
Assist. Professor Institute of Human Virology.
University of Maryland Biotechnology Institute UMD.
725 W Lombard Street.
Baltimore, Md. 21201.
Phone (410) 706 7443.
Fax (410) 706 1952.
Correo electrónico: trujillo@umbi.umd.edu

cando las iniciales del primer paciente en quien se aisló el virus.⁴

Aproximadamente 60 a 80% de la población adulta en el mundo tiene anticuerpos contra el virus JC;⁵⁻⁷ no obstante, la LMP es raramente diagnosticada. Se piensa que la primoinfección con el virus JC se lleva a cabo antes de la adolescencia sin causar enfermedad clínica.^{8,9} La viruria asintomática ocurre principalmente en pacientes inmunocomprometidos y en mujeres embarazadas y carece de valor diagnóstico.

En un estudio conducido en los Estados Unidos de Norteamérica entre 1979 y 1994, se observó que la LMP tiene una incidencia entre la población de pacientes diagnosticados con infección por VIH de 1.6%, mas el autor pensó que los casos estaban subrepresentados debido a que solamente incluían los diagnosticados *ante mortem* y no los nuevos casos descubiertos en autopsia. Los reportes mostraron un incremento significativo de los casos de LMP de 1974 (1.5/10 millones) a 6.1/10 millones en 1987.¹⁰ Otra estadística indica que 80% de los pacientes con LMP son atribuidos a infección por HIV,¹¹ siguiendo los grupos de pacientes trasplantados y los inmunosuprimidos por terapia antitumoral. Vale la pena mencionar que en un estudio realizado en Brasil con una muestra de 56 pacientes con SIDA, los cuales mostraban lesiones multifocales en la sustancia blanca, 48% de ellos demostraron ADN de virus JC positivo por la reacción de la cadena de polimerasa {PCR} del LCR.¹²

En este artículo exploraremos un poco de la biología molecular del virus, su neuropatogénesis, así como las formas de diagnóstico y tratamiento y las perspectivas a futuro. Cabe mencionar que con la aparición de la terapia antirretroviral la sobrevivencia de los pacientes con LMP ha aumentado considerablemente; sin embargo, solamente 50% de los pacientes responden al tratamiento, razón por la cual esta enfermedad representa el modelo perfecto para la investigación terapéutica de ésta y otras enfermedades desmielinizantes.

BIOLOGÍA MOLECULAR

El virus JC pertenece a la familia de los Polyomaviruses, miembros del conjunto de los Papovaviridae. Este virus, así como el virus BK y el virus de los simios SV40 son virus pequeños, circulares, de DNA de doble cadena. Su genoma tiene aproximadamente 5,000 pares de bases¹³ y se puede dividir en tres regiones: la región temprana, que codifica para varias proteínas no estructurales pero multifuncionales (T, t, T'135, T'136, T'165); la región tardía, que codifica para tres proteínas de la cápside (VPA-VP3) y para una proteína conocida como agnoproteína,¹⁴ y una región no codificadora, que contiene el origen de la replicación, los si-

tios que se ligan al antígeno T y otros elementos reguladores de la transcripción (Figura 1).

La proteína T grande también interactúa con el P53,¹⁵ llevando a la célula a la apoptosis. Algunos estudios han mostrado la acumulación de la proteína p53 en pacientes con LMP¹⁶ y se cree que la apoptosis juega un papel importante en el proceso de desmielinización observado en la sustancia blanca de los pacientes con LMP.¹⁷

El papel de la proteína t pequeña aún no se conoce, mas existe evidencia de su participación en la transformación de células de roedores infectados y de células de primates no humanos.¹⁸

La proteína VP1 es la más grande de la cápside y es capaz de autoensamblarse en partículas icosaédricas, independiente de VP2 y VP3.¹⁹ La VP1 contiene además epitopes para la inducción y reconocimiento de anticuerpos, así como se han descrito sus habilidades de transportador potencial en la terapia génica y en el desarrollo de la vacuna específica para la LMP.²⁰ Las proteínas T'135, T'136, T'165 tienen función en la replicación del DNA del virus y su interacción con varias proteínas celulares que juegan papeles en la interferencia con ciertas funciones del antígeno-T.²¹

La agnoproteína es un polipéptido de 71 aminoácidos que tiene actividad en la supresión del crecimiento y de la proliferación celular por medio de la desregulación de la progresión del ciclo celular a nivel de la fase G2/M.²² Se ha observado que la agnoproteína interactúa con la proteína T para retroalimentar negativamente la replicación del DNA viral, así como juega un papel importante en el ensamblaje de la cápside.²³ Estudios recientes han demostrado que el virus JC expresa residuos alfa 2-6 ligados al ácido siálico para su anexión a la membrana celular de varios tipos celulares.²⁴ Los viriones

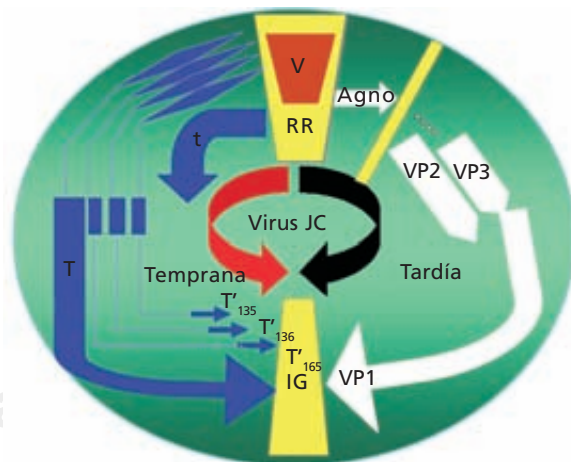


Figura 1. Diagrama esquemático del virus JC. Se observa el Virus JC con su región temprana y su región tardía, la proteína T grande, la t chica, las proteínas T'135, T'136, T'165, la agnoproteína, así como las proteínas de la cápside VP1, VP2 y VP3.

se transportan al núcleo por medio de endocitosis dependiente de clatrina.²⁵

El papel que juegan las proteínas ligadoras del DNA, específicamente la NF-1 ha sido estudiada y dividida en cuatro subclases, la A, B, C y D o X. La proteína NF-1 tiene varios sitios de unión en la región reguladora del virus JC y contribuye a perpetuar la infección por JCV.²⁶ La proteína NF-1X se expresa en niveles más altos que las otras clases en células susceptibles a la infección por JCV,²⁷ lo cual la hace un marcador importante del tropismo celular.

Tropismo celular

A los virus que tienen la capacidad de infectar el sistema nervioso se les atribuyen tres cualidades propias; la neuroinvasividad, el neurotropismo y la neurovirulencia.²⁸ Un virus es neuroinvasivo si tiene la capacidad de invadir el sistema nervioso central a partir de sitios periféricos. Neurotropismo se define como la capacidad del virus de infectar el sistema nervioso periférico o sitios específicos del sistema nervioso central. La neurovirulencia se refiere a la capacidad del virus para causar daño al SNC a un grado clínicamente detectable.

El virus JC anteriormente se describía como estrictamente neurotrópico;^{29,30} sin embargo, se ha descubierto recientemente su infectividad a otras líneas celulares. Por ejemplo, se ha detectado el virus en tejido amigdalino,³¹ lo cual sugiere el mecanismo de la vía respiratoria como vía de entrada del virus.

Además el virus puede infectar células CD34+ (células progenitoras hematopoiéticas), así como células de riñón, del amnios y células endoteliales, en donde se han encontrado proteínas virales por medio de PCR, hibridación *in situ* y *southern blot*.

NEUROPATOGÉNESIS

Hablando de la transmisión e infección primaria del virus JC muy poco se conoce y su patogénesis continúa siendo investigada. Se estima que la seroconversión se realiza dentro de los seis primeros años de vida sin síntomas asociados.

Se piensa que la primoinfección se lleva a cabo mediante la vía inhalada del virus, el cual permanece latente en el tejido amigdalino y en el tejido estromal de la médula ósea, células epiteliales del colon y riñón entre otros tejidos.³² En estos sitios el virus se replica y queda latente por tiempo indefinido.³³ De hecho, el virus se ha aislado en muestras de orina de pacientes asintomáticos; sin embargo, éste no es el método de transmisión de humano a humano.

La transmisión de compartimiento a compartimiento dentro del cuerpo humano se realiza a través del linfocito B infectado vía hematogena, el cual puede pasar la barrera hematoencefálica en periodos de inmunodeficiencia y así infectar las células

de la glía, sin embargo las lesiones no siguen la vasculatura cerebral del cerebro.

Los hallazgos neuropatológicos de la LMP se deben a la infección directa de los oligodendrocitos, lo que condiciona la producción disminuida de mielina y la subsecuente desmielinización. La replicación viral activa y la formación de la cápside en oligodendrocitos infectados es seguida de citólisis y de la liberación de viriones a las células vecinas, por lo que se puede decir que el virus JC se disemina por contacto de célula a célula. El mecanismo detrás de la desmielinización producida por el virus JC es la lisis de los oligodendrocitos, mas existe la evidencia de que una proteína T grande puede interferir con la producción de mielina (Figura 2).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Como se ha mencionado previamente, la mayoría de los pacientes infectados con el virus JC cursan una primoinfección asintomática. Sin embargo, en el paciente inmunocomprometido se ha descrito como entidad clínica predominante de la infección del virus JC a la LMP.

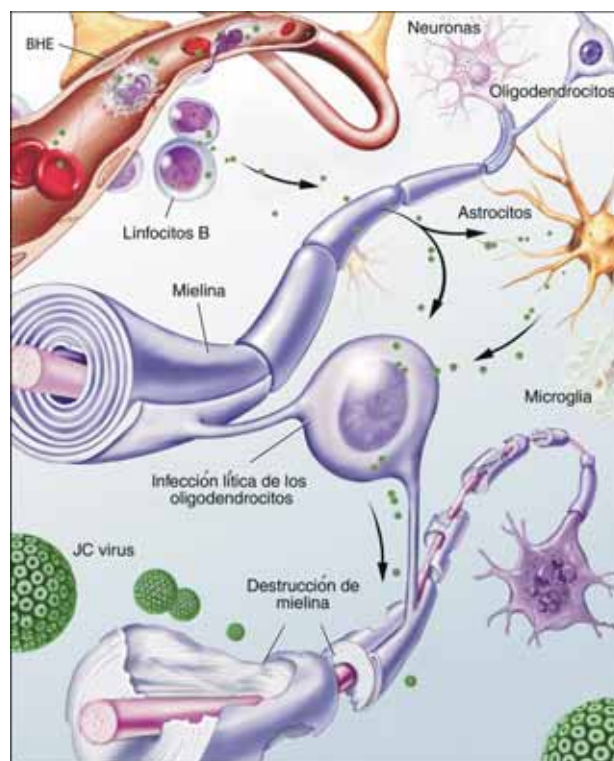


Figura 2. Neuropatogénesis de la LMP. El Virus JC cruza la barrera hematoencefálica a través del linfocito B infectado. La replicación del Virus JC se realiza a través de varios factores transcripcionales incluyendo NF1, Sp1, C-jun, NFKB, Pur-alpha, GBP-i, YBI and tst-1 (revisión en ref. 11). Posteriormente la expresión de estos factores inducen la replicación del Virus JC y la infección en los oligodendrocitos y junto con la producción de factores inmunológicos, resultan en la desmielinización.

Tabla 1
Presentación neurológica de los pacientes con LMP

Manifestación neurológica	Frecuencia (% de pacientes)
Hemiparesis	42
Desórdenes cognitivos	36
Defectos de campo visual	32
Ataxia	21
Afasia	17
Defectos en pares craneales	13
Déficit sensitivos	9

Tomado de Mandell. *Principles and practice of infectious diseases*. Churchill Livingstone 2000.³⁴

La LMP no es más que el conjunto de síntomas clínicos consistente con la localización y la extensión de la destrucción de la sustancia blanca subcortical en ausencia de cambios inflamatorios reportados en el líquido cefalorraquídeo. Se ha definido incluso una tríada que identifica a los pacientes con LMP e incluye el rápido deterioro de las funciones visual, motoras y cognitivas, siendo las anormalidades motoras el motivo de consulta en la mayoría de los casos (debilidad o hemiparesia), aunque las anormalidades del campo visual y los desórdenes cognitivos muchas veces se empalman al momento de presentación (Tabla 1).

Nosotros proponemos una clasificación de la LMP (Figura 3), conforme a la presentación clínica de la enfermedad y el sitio anatómico afectado, tomando

en cuenta la nueva entidad clínica reportada llamada neuronopatía de células granulares.³⁵⁻³⁷

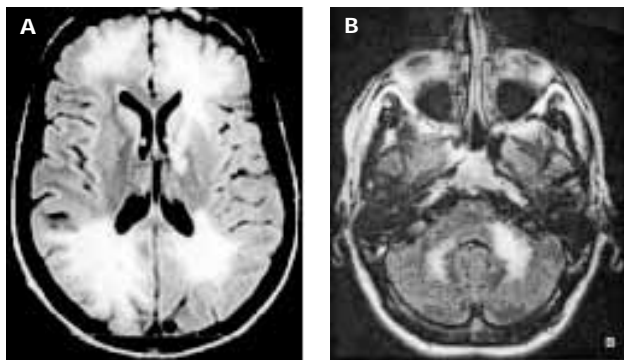
El curso de la enfermedad en la mayoría de pacientes es rápido, llevándolos a la muerte si no reciben tratamiento en un tiempo menor a seis meses;³⁸⁻⁴⁰ sin embargo, se aprecia un grupo de pacientes que experimentan fluctuaciones espontáneas en un periodo de dos a tres años desde la aparición de los primeros síntomas.

Los indicadores predictivos de una sobrevida más larga incluyen los siguientes: falta de progresión clínica en los primeros dos meses del tratamiento,⁴¹ efecto de masa y captación con contraste,³ utilización concomitante de terapia antirretroviral⁴² y niveles bajos del virus JC en líquido cefalorraquídeo.

Interesantemente las mujeres embarazadas tienen una progresión más acelerada y manifestaciones más serias sugeridas en estudios que asocian cambios hormonales con la reactivación del virus.⁴³

SITUACION DE LA LMP RELACIONADA CON SIDA EN MEXICO Y EUA

Como se comentó antes, simultáneamente a la aparición del SIDA se observó un creciente número de casos de LMP.³ Para entender mejor el patrón que guardan las complicaciones asociadas a la infección por HIV-1 en México, comparado con el de la población estadounidense, Trujillo y cols.⁴⁴ desarrollaron un estudio transversal y retrospectivo en 120 pacientes de la ciudad de México y en 500 casos en la ciudad de Houston, Texas, EUA. Se realizaron estudios neurológicos, de laboratorio, de imagen e histopatológicos identificando 40 pacientes mexicanos y 130 estadounidenses con complicaciones neurológicas. En sus hallazgos describieron que la LMP fue más común en la población norteamericana reportándose cinco casos (3.8% de las complicaciones), en comparación con la población mexicana donde solamente se logró demostrar un caso (2.5% de las complicaciones). En ese mismo estudio se describió que la LMP se asociaba a estadios avanzados de



A. Tipo I o clásica. Se describe como la enfermedad con múltiples focos de desmielinización de la sustancia blanca subcortical. Es el tipo de presentación más común. **B. Tipo II o variante.** Se describe como la enfermedad en la que puede presentarse un foco único o múltiples focos en regiones fuera de la sustancia blanca subcortical, como puede ser el cerebelo o el tallo cerebral. La presentación del Virus JC en cerebelo también ha sido descrita como una entidad distinta de la LMP, llamada neuronopatía de células granulares.^{37,38,39}

Figura 3. Clasificación clínica de la LMP. **A.** Imagen de RMN en T2, en la que se muestran múltiples lesiones hemisféricas hiperintensas en paciente con LMP. **B.** Imagen de RMN en T2 en la que se muestra la lesión cerebelar hiperintensa en paciente con LMP, seis meses posteriores a iniciación del tratamiento con terapia antirretroviral.

la infección por VIH-1. En resumen, con la extensión de la sobrevida en los pacientes con SIDA, se espera un número mayor de LMP en países subdesarrollados.

DIAGNÓSTICO

Además del contexto clínico de extremadamente rápida progresión en el que se desarrolla la LMP, se requiere el empleo de estudios de imagen y laboratorio para la elaboración de un diagnóstico acertado.

Estudios de imagen

Uno de los primeros indicadores de la LMP es la lesión visualizada por un método no invasivo como la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética nuclear (RMN). Como regla general, las lesiones de la LMP son multifocales y no captan material de contraste en la TC. Sin embargo, la localización y la extensión de la lesión pueden variar, hay preferencia por la sustancia blanca subcortical.³ El hecho de que la lesión no capte material de contraste nos habla de que la barrera hematoencefálica permanece intacta.

En comparación con aquélla, la RMN goza de una sensibilidad mayor que la TC para evaluar presencia y extensión de la lesión propia de la LMP y se ha convertido en el método preferido de diagnóstico para los casos potenciales de LMP. Comparada con las lesiones hipodensas visualizadas en la TC, en la RMN se observan lesiones en parche con aumento en la intensidad de la señal con T2, comparada con una disminución en la intensidad de la señal con T1 indicativa de desmielinización.

El uso de la cirugía estereotáxica guiada por estos estudios de imagen permite la toma de biopsias adecuadas para el estudio histopatológico de los pacientes con posible LMP. En otro estudio comparativo desarrollado por Gildenberg, Langford, Kim y Trujillo en 121 pacientes con SIDA comparados con 142 no infectados con el virus, se realizaron biopsias estereotáxicas de sus lesiones cerebrales, demostrándose que 33 pacientes (27%) de la población con SIDA, exhibían lesiones compatibles con LMP, mientras que no se encontró evidencia de la misma en la población no infectada.⁴⁵

PCR

Tomando en consideración que 80% de la población en general tiene anticuerpos contra el virus JC, la determinación de anticuerpos séricos contra este virus carece de cualquier utilidad. Sin embargo, la amplificación del ADN del virus JC por PCR en muestras de líquido cefalorraquídeo de pacientes con LMP ha demostrado una sensibilidad de 60% a 100% dependiendo de la revisión; sin embargo, este estudio no se debe realizar en pacientes asintomáticos para hacer el diagnóstico de LMP, así

como la ausencia de DNA del virus JC en pacientes sintomáticos no excluye la presencia de LMP.^{46,47}

Análisis histopatológico

El diagnóstico definitivo de la LMP requiere de la identificación histopatológica de los cambios propios de esta enfermedad en la sustancia blanca del tejido cerebral.⁴⁷⁻⁴⁹ Las biopsias de los pacientes con LMP exhiben desmielinización en varios estadios; los oligodendrocitos, demuestran alargamiento del núcleo, pérdida del patrón normal de la cromatina así como acumulación intranuclear de material homogéneo de tinte basofílico con H y E. En algunos cortes se puede identificar la presencia de astrocitos alargados con núcleos de formas irregulares. Aunque la reacción inflamatoria no juega un papel importante en la patogénesis de la LMP se ha demostrado una marcada respuesta inflamatoria en ciertos pacientes. A la fecha no existen características patológicas que nos ayuden a distinguir la LMP de pacientes con SIDA respecto de la de los pacientes con LMP y otras inmunodeficiencias.

TRATAMIENTO

La gran mayoría de los pacientes con infección por el Virus JC son asintomáticos y no requieren tratamiento. Sin embargo, para evitar el rápido deterioro que sufren los pacientes con LMP sin tratamiento (muerte en promedio 3.5 meses a partir del diagnóstico),⁵⁰ se ha propuesto la utilización de nuevas terapias que han modificado claramente la evolución de esta enfermedad.

Terapia antirretroviral

Años atrás, previa aparición de la terapia antirretroviral para los pacientes con VIH, los pacientes con LMP no gozaban de ningún tipo de terapia; mas con la introducción de la terapia antirretroviral en 1996, la sobrevida de los pacientes ha aumentado considerablemente aunque no todos los pacientes responden de la misma manera (50% de ellos solamente responden de hecho).⁵¹ De Luca, *et. al.*, demostraron una sobrevivencia mayor de 245 días en pacientes tratados con terapia antirretroviral que la de los no tratados. Wyen, *et.al.*, demostró una sobrevida mayor de 553 días en los pacientes tratados que en el grupo control sin tratamiento.⁵²

Agentes terapéuticos específicos

- **Cidofovir, citosina arabinósido, topotecán.** El cidofovir es un análogo de los nucleótidos que inhibe la DNA polimerasa del virus del herpes, poxvirus y papovavirus y se ha acostumbrado utilizarlo juntamente con la terapia antirretroviral. Los beneficios de la terapia con

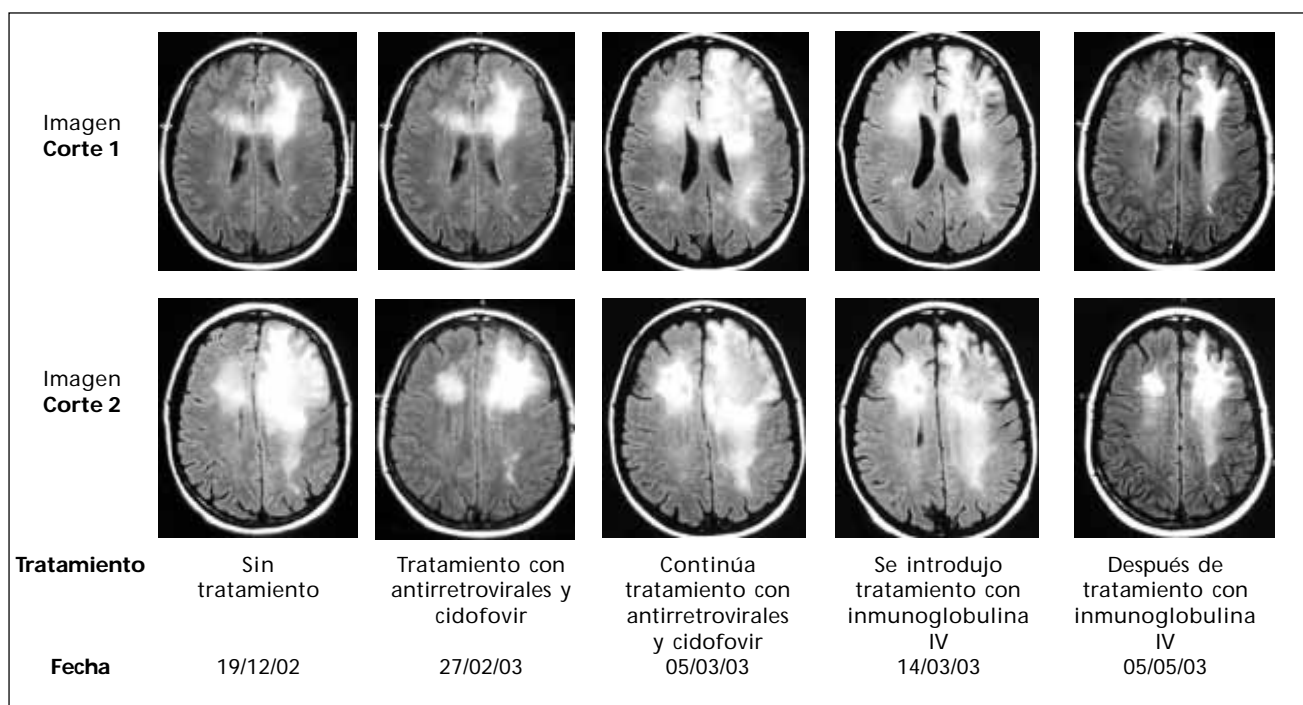


Figura 4. Terapia de la LMP. Se observan diferentes cortes de RMN, la primera columna muestra una señal anormal principalmente de la región subcortical del lóbulo frontal izquierdo, el diagnóstico se confirmó por biopsia. La segunda columna muestra una mejora de las lesiones después de la introducción de terapia antirretroviral + cidofovir. En la tercera columna se muestra empeoramiento de las lesiones con extensión al hemisferio derecho y regiones posteriores de ambos hemisferios; en este momento la PCR del LCR estaba negativa. La cuarta columna muestra el mejoramiento de las lesiones en ambos hemisferios posterior a tratamiento con inmunoglobulina IV. En la quinta columna se muestra la última imagen de seguimiento con disminución del tamaño de las lesiones, con recuperación funcional completa a pesar de mostrar signos piramidales sin déficit motores.

cidofovir aún son controversiales, ya que algunos estudios reportan que este medicamento es efectivo sólo si no se encuentra respuesta a la terapia con antirretrovirales⁵³ y le han atribuido incluso que después de dos meses de terapia, 87% de los pacientes no demostraban secuencias del DNA del virus JC en líquido cefalorraquídeo comparado con 47% tratado simplemente con terapia antirretroviral. Por otro lado, en Francia, Marra, *et al.*, en el año 2002,⁵⁴ demostraron que incluso con terapia antirretroviral no se obtienen beneficios significativos y Luca, *et al.*⁵³ reportaron en el 2001 que no se obtiene beneficio de la terapia con cidofovir en pacientes con cargas virales altas o cuentas celulares CD4+ bajas. Esto hace que el uso de este medicamento continúe siendo controversial. Nosotros mostramos aquí las imágenes de un paciente tratado con terapia antirretroviral y cidofovir, en el que se muestra mejoría aparente posterior a tratamiento (Figura 4).

Así mismo el tratamiento con citosina arabinósido (Ara-C) y topotecan sigue siendo anecdótico, ya que en estudios controlados en pacientes no se ha demostrado evidencia sostenible que demuestre eficacia con una toxicidad adecuada.

- **Derivados de las fenotiazinas.** Pho, *et al.*, observaron que la cloropramazina *in vitro* inhibía el esparcimiento del virus JC a otros tejidos mediante la inhibición de la endocitosis dependiente de clatrina; éste es el mismo mecanismo por el que el virus infecta las células de la glía.²⁵ Sin embargo, los resultados de estudios con dosis bajas mostraron un aumento en la infectividad y en los estudios con dosis altas se potenciaban los efectos tipo parkinsonianos en pacientes con SIDA.
- **Antipsicóticos atípicos.** Recientemente se encontró que el receptor celular para el virus JC es el receptor para serotonina 5HT2A.⁵⁵ Como se expuso en el apartado anterior, las fenotiazinas se unen a ese receptor, sin embargo los efectos extrapiramidales y las discrasias sanguíneas hacen su uso problemático; no obstante, se ha sugerido la utilización de antipsicóticos como la ziprasidona, la risperidona y la olanzapina para el tratamiento y profilaxis contra la LMP, sin que por el momento se haya tenido evidencia contundente.⁵⁶
- **Interferón alfa.** El uso de interferón alfa en pacientes con SIDA y LMP se propuso hace algunos años; sin embargo en un estudio realizado por Albrecht, *et al.*, no se pudo demostrar ningún

beneficio, lo que aunado a la toxicidad y al alto costo, descartan al interferón alfa como una forma efectiva de terapia.⁵⁷

- **Interferón beta.** Poco se ha estudiado el uso de interferón B como tratamiento para la LMP, pero se cree que debido a las propiedades antivirales y su bajo perfil tóxico pueda representar un medicamento adecuado para su uso en LMP como lo es para la esclerosis múltiple.
- **Interleucina-2.** Existen dos reportes de casos de pacientes con SIDA y LMP tratados con este estimulador de la proliferación leucocitaria.⁵⁸ Sin embargo, se necesita tener una muestra más amplia para evaluar los efectos terapéuticos de la interleucina-2 en pacientes con LMP.

PERSPECTIVAS A FUTURO

Como se comentó en el apartado anterior, las formas de terapia con que se cuenta actualmente no tienen una eficacia homogénea para el tratamiento de la LMP en todos los pacientes. Este hecho, permite que la elaboración de una vacuna contra la LMP se convierta en una necesidad, que a la fecha no ha sido explorada.

Vacuna

La proteína VP1 de la cápside exhibe gran inmunogenicidad cuando se administra intramuscularmente con un adyuvante, exhibiendo epítopes neutralizantes como si se tratase de una infección natural por virus JC, ofreciendo así la oportunidad de desarrollar una vacuna terapéutica o profiláctica para prevenir la LMP interfiriendo con la infección primaria o la reactivación del virus. Similares vacunas recombinantes de partículas de la proteína VP1 se aplican actualmente para la prevención del cáncer de cérvix actuando sobre el virus del papiloma humano.^{59, 60}

Terapia génica

Las partículas virales del VP1 también han demostrado ser un nuevo vector para el uso de la terapia génica. Estas partículas no solamente muestran unión eficiente a linfocitos B y T, sino que también demuestran internalización y transporte al núcleo de células renales. Estas líneas celulares se derivan de compartimentos que representan ya sea un sitio de persistencia para el virus JC como el riñón,⁶¹ o que funcionan como un medio de transporte de entrada al cerebro como lo es el linfocito B.^{62, 63}

En los estudios realizados por Goldman, *et al.* en 1999, se describe que las proteínas virales del VP1 son capaces de introducir DNA foráneo a las células de manera que las protejan de la acción de las nucleasas externas durante el ciclo de disocia-

ción-reasociación. También demostraron que la transferencia de DNA empacado por la VP1 era superior a la de otros sistemas de transferencia como los liposomas,²⁰ lo que hace a la proteína V1 un vector oportuno para terapia génica.

REFERENCIAS

1. Amstrom KE, Mancall EL, Richardson EP Jr. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Brain* 1958; 81: 93-127.
2. Sabath BF, Major EO. Traffic of JC virus from sites of initial infection to the brain: the path to progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Infect Dis* 2002; 186: 180-6.
3. Cavanaugh JB, Greenbaum D, Marshall A, et al. Cerebral demyelination associated with disorders of reticuloendothelial system. *Lancet* 1959; 2: 524-29.
4. Padgett BL, ZuRhein GM, Walker DL, Eckroade RJ. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet* 1971; 1: 1257-60.
5. Flaegstad T, Ronne K, Filipe AR, et al. Prevalence of anti BK virus antibody in Portugal and Norway. *Scand J Infect Dis* 1989; 21: 145-7.
6. Padgett BL, Walker DL. Prevalence of antibodies in human sera against JC virus, an isolate from a case of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Infect Dis* 1973; 127: 467-70.
7. Shah KV, Daniel RW, Warszawski RM. High prevalence of antibodies to BK virus, an SV 40-related papovavirus, in residents of Maryland. *J Infect Dis* 1973; 128: 784-7.
8. Gardner SD. Prevalence in England of antibody to human polyomavirus (B.K.). *Br Med J* 1973; 1: 77-8.
9. Del R, Marmo F, Corte D, et al. Age-related changes in the prevalence of precipitating antibodies to BK virus in infants and children. *J Med Microbiol* 1982; 15: 285-91.
10. Holman RC, Janssen RS, Buehler JW, et al. Epidemiology of progressive multifocal leukoencephalopathy in the United States: Analysis of national mortality and AIDS surveillance data. *Neurol* 1991; 41: 1733-6.
11. Johnson RT, Major EO. Infectious demyelinating diseases. In: *Myelin biology and disorders*. Vol 2. Elsevier Academic Press; 2004; 953-83.
12. Fink MCDS, Penalva de Oliveira AC, Milagres FAP, Vidal JE, Picerno-Pouza AF, Duarte Neto A, Pannuti CS. JC virus DNA in cerebrospinal fluid samples from Brazilian AIDS patients with focal brain lesions without mass effects. *Journal of Infection* 2005; 16: 1-7.
13. Frisque RJ, Bream GL, et al. Human polyomavirus JC virus genome. *J NeuroVirol* 1984; 7: 548-469.
14. Okada Y, Endo S, et al. Distribution and function of JCV agnoprotein. *J Virol* 2001; 104: 130-6.
15. Staib C, Pesch J, et al. p53 inhibits JC virus DNA replication in vivo and interacts with JC virus large T antigen. *Virol* 1996; 219: 87-100.
16. Power C, Gladden JG, et al. AIDS- and non-AIDS-related PML association with distinct p53 polymorphism. *Neurol* 2000; 54: 743-6.
17. Richardson-Burns SM, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy and apoptosis of infected oligodendrocytes in the central nervous system of patients with and without AIDS. *Arch Neurol* 2002; 59: 1930-6.

18. London WT, Houff SA, et al. Brain tumors in owl monkeys inoculated with a human polyomavirus (JC virus) 1978; 201: 1246-9.
19. Chang D, Fung CY, et al. Self-assembly of the JC virus major capsid protein, VP1, expressed in insect cells, *J Gen Virol* 1997; 78: 1435-9.
20. Goldman C, Petry H, Frye S, Ast O. Molecular cloning and expression of major structural protein VP1 of the human polyomavirus JC virus: formation of virus-like particles useful for immunological and therapeutic studies. *J Virol* 1999; 73: 4465-9.
21. Frisque RJ. Structure and function of JC virus T' proteins. *J Neuro Virol* 2001; 7: 293-7.
22. Darbinyan A, Darbinyan N, et al. Evidence for dysregulation of cell cycle by human polyomavirus, JCV, late auxiliary protein. *Oncogene* 2002; 21: 5574-81.
23. Major EO. Human polyomavirus in: Fields: Virology. Lippincott Williams and Wilkins (eds.) 2001; 2175-96.
24. Liu CK, Wei G, et al. Infection of glial cells by the human polyomavirus JC is mediated by an N-linked glycoprotein containing terminal alpha (2-6) linked sialic acids. *J Virol* 1998; 72: 4643-9.
25. Pho MT, Ashok A, et al. JC virus enters human glial cells by clathrin-dependent receptor mediated endocytosis. *J Virol* 2000; 74: 2288-92.
26. Raj GV, Khalili K. Transcription regulation: lessons from the human neurotropic polyomavirus, JCV. *Virol* 1995; 213: 283-91.
27. Sumner C, Shinohara T, et al. Multiple class expression of the nuclear factor-1 family in the developing human brain: brain differential expression of two classes of the NF-1 genes. *J Neurol Virol* 1996; 2: 87-100.
28. Trujillo R. El nacimiento de la Neurovirología en las Américas. *Rev Mex Neurocienc* 2000; 1: 4-7.
29. Zurhein GM. Particles resembling papovavirus in human cerebral demyelination disease. *Scienc* 1965; 148: 163-9.
30. Wroblewska Z, Wellish M, Bilden D. Growth of JC virus in adult human brain cell cultures. *Arch Virol* 1980; 65: 141-8.
31. Monaco MC, Atwood WJ, Gravell M, et al. JC virus infection of hematopoietic progenitor cells, primary B lymphocytes and tonsillar stromal cells; implications for viral latency. *J Virol* 1996; 70: 704-12.
32. Jensen PN, Major EO. A classification scheme for human polyomavirus JCV variants based on the nucleotide sequence of the non-coding regulatory region. *J Neurol Virol* 2001; 7: 280-7.
33. Agostini HT, Jobes DV, Stoner GL. Molecular evolution and epidemiology of JC virus. In: Human polyomaviruses: molecular perspectives. John Wiley and Sons (eds.) 2001; 491-526.
34. Demeter L. JC, BK and other polyomaviruses; progressive multifocal leukoencephalopathy. In: Mandell: Principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone 2000; 1645-54.
35. Koralnik IJ, Wuthrich C, Dang X, Rottnek M, Gurtman A, Simpson D, Morgello S. JC virus granule cell neuronopathy: A novel clinical syndrome distinct from progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2005; 57: 576-80.
36. Du Pasquier RA, Corey S, Margolin DH, Williams K, Pfister LA, De Girolami U, Mac Key JJ, Wuthrich C, Koralnik IJ. Productive infection of cerebellar granule cell neurons by JC virus in an HIV+ individual. *Neurol* 2003; 23(61): 775-82.
37. Mossakowski MJ, Zelman IB. Pathomorphological variations of the AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Folia Neuropathol* 2000; 38: 91-100.
38. Levy RM, Bredesen DE, Rosenblum ML. Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): Experience at UCSF and review of the literature. *J Neurosurg* 1985; 62: 475-95.
39. Berger JR, Scott G, Albrecht J, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-1-infected children. *AIDS*. 1992; 6: 837-41.
40. Vandersteenhoven JJ, Dbaibo G, Boyko OB, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in pediatric acquired immunodeficiency syndrome. *J Pediatr Infect Dis* 1992; 11: 232-7.
41. De Luca A, Giancola ML, et al. Potent antiretroviral therapy with or without cidofovir for AIDS associated progressive multifocal leukoencephalopathy: extended follow-up of an observational study. *J Neurol Virol* 2001; 7: 364-8.
42. Yiannoutsos CT, Major EO, Curfman B, Jensen PN, Hou J, Clifford DB. Relation of JC virus DNA in the cerebrospinal fluid to survival in acquired immunodeficiency syndrome patients with biopsy-proven progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 1999; 8: 16-21.
43. McCance DJ, Mims CA. Reactivation of polyoma virus in kidneys of persistently infected mice during pregnancy. *Infect Immun* 1979; 25: 998-1002.
44. Trujillo JR, García-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. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*. 1995; 8: 23-9.
45. Gildenberg PL, Langford L, Kim JH, Trujillo JR. Stereotactic biopsy in cerebral lesions of AIDS. *Acta Neurochir* 1993; 58: 68-70.
46. Shah KV, Daniel RW, Strickler HD, Goedert JJ. Investigation of human urine for genomic sequences of the primate polyomaviruses simian virus 40, BK virus and JC virus. *J Infect Dis* 1997; 176: 1618-21.
47. Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP Jr. Progressive multifocal leukoencephalopathy: A hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukemia and Hodgkin's disease. *Brain* 1958; 81: 93-110.
48. Richardson EP Jr. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 1961; 265: 815-23.
49. Richardson EP Jr, Webster HDF. Progressive multifocal leukoencephalopathy: its pathological features. *Prog Clin Biol Res* 1983; 105: 191-203.
50. Berger JR, Kaszovitz B, Post MJ, et al. Progressive multifocal and in diseased tissues. *J Infect Dis* 1983; 147(4): 676-84.
51. Roberts MT. AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: current management strategies. *CNS Drugs*. 2005; 19: 671-82.
52. Wyen C, Hoffmann C, Schmeisser N, Wohrmann A, Qurishi N, Rockstroh J, Esser S, Rieke A, Ross B, Lorenzen T, Schmitz K, Stenzel W, Salzberger B, Fatkenheuer G.

Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients on highly active antiretroviral therapy: survival and risk factors of death. J Acquir Immun Defic Syndr 2004; 1(37): 1263-8.

53. De Luca A, Ammassari A, Cingolani A, Giancola ML, Antinori A. Disease progression and poor survival of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy despite highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1998; 12: 1937-8.
54. Marra CM, Rajcic N, Barker DE, Cohen BA, Clifford D, Donovan Post MJ, Ruiz A, Bowen BC, Huang ML, Queen-Baker J, Andersen J, Kelly S, Shriver S. Adult AIDS Clinical Trials Group 363 Team. A pilot study of cidofovir for progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *AIDS* 2002; 16(13): 1791-7.
55. Elphick GF, Querbes W, Jordan JA, Gee GV, Eash S, Manley K, Dugan A, Stanifer M, Bhatnagar A, Kroeze WK, Roth BL, Atwood WJ. The human polyomavirus, JCV, uses serotonin receptors to infect cells. *Scienc* 2004; 306(5700): 1380-3.
56. Altschuler EL. The atypical antipsychotic agents ziprasidone, risperidone and olanzapine as treatment for and prophylaxis against progressive multifocal leukoencephalopathy. *Med Hypotheses* 2005; 65: 585-6.
57. Albrecht H, Hoffmann C, Degen O, Stoehr A, Plettenberg A, Mertenskotter T, Eggers C, Stellbrink HJ. Highly active antiretroviral therapy significantly improves the prognosis of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *AIDS*. 1998; 12: 1149-54.
58. Przepiorka D, Jaeckle KA, Birdwell RR, Fuller GN, Kumar AJ, Huh YO, McCutcheon I. Successful treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with low-dose interleukin-2. *Bone Marrow Transplant*. 1997; 20: 983-7.
59. Jarrett W, Smith K, O'Neil B, Gaukroger J, Chandrachud L, Grindlay G, McGarvie G, Campo M. Studies on vaccination against papillomaviruses: prophylactic and therapeutic vaccination with recombinant structural proteins. *Viol* 1991; 184: 33-42.
60. Kirnbauer R. Papillomavirus-like particles for serology and vaccine development. *Interviol* 1996; 39: 54-61.
61. McCance D. Persistence of animal and human papovavirus in renal and nervous tissues. *Prog Clin Biol Res* 1983; 105: 343-57.
62. Atwood W, Ameyami K, Traub R, Harms J, Major E. Interaction of the human polyomavirus JCV with human B-lymphocytes. *Viol* 1992; 190: 716-23.
63. Rieckmann P, Michel U, Kehrl J H. Regulation of JC virus expression in B lymphocytes. *J Virol* 1994; 68: 217-22.

