



# Cerebro e Inflamación:

## Diferentes Vías, un Mismo Destino

ORGANIZADO POR



# Inflamación y Neuroimagen en la Infección por VIH

Gemma Monté Rubio, PhD  
Responsable de Bioimagen del CMCiB · Institut de Recerca Germans Trias  
i Pujol (IGTP)

# Neuroinflamación

La neuroinflamación es la **respuesta inflamatoria del sistema nervioso central** (SNC). Puede ser desencadenada por:

- Infecciones.
- Traumatismos.
- Enfermedades autoinmunes.
- Procesos neurodegenerativos.
- Estrés crónico o eventos neurotóxicos.

Los principales mediadores son las células de **la microglía, los astrocitos y las citocinas inflamatorias**.



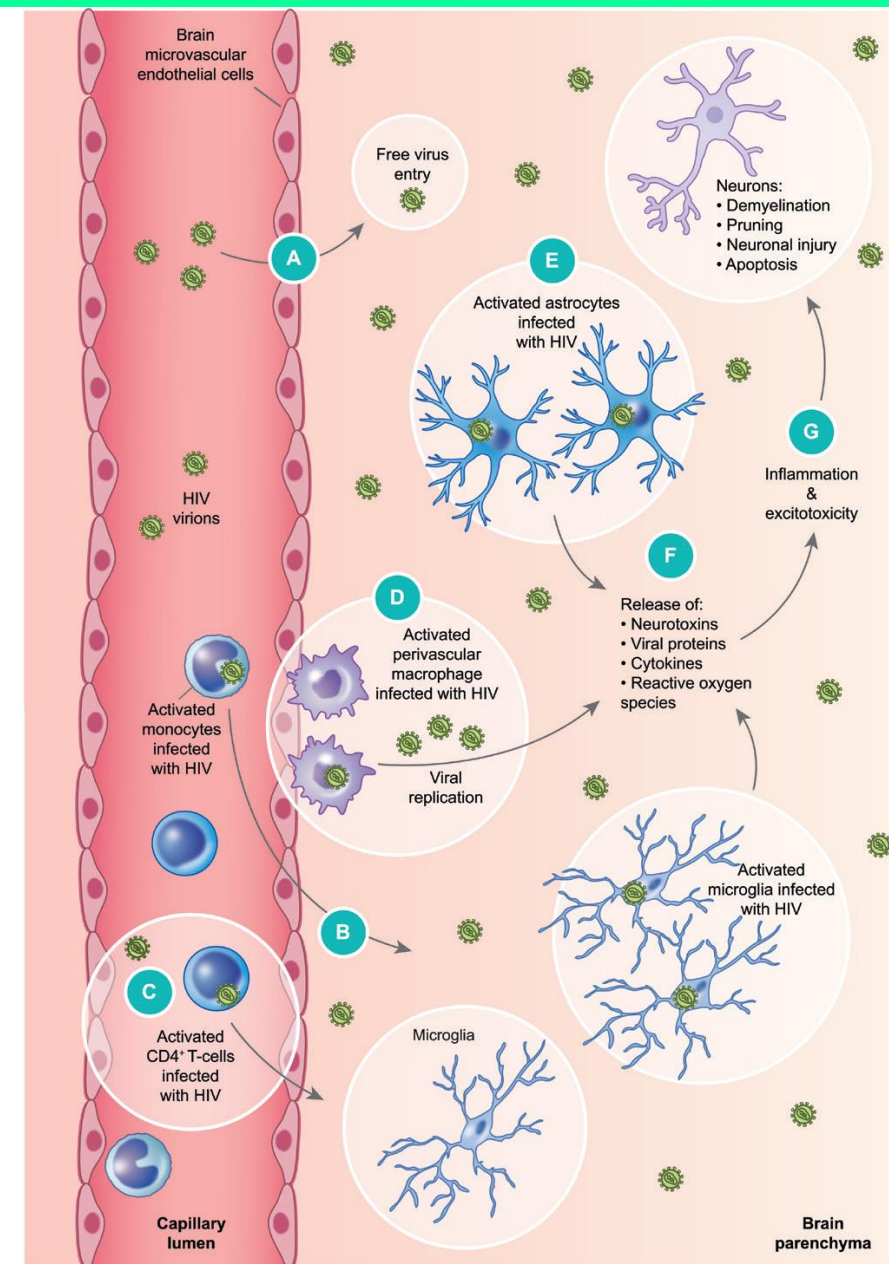
# Neuroinflamación y VIH

## ¿Cómo afecta el VIH al sistema nervioso central?

- **Disfunción de la barrera hematoencefálica:** permite la entrada de células infectadas al cerebro.
- **Activación de microglía y astrocitos:** producen citocinas proinflamatorias que contribuyen al daño neuronal.
- **Neuroinflamación crónica.** Aunque la terapia antirretroviral (TAR) ha mejorado la supervivencia, el VIH puede persistir en reservorios del SNC, desencadenando inflamación crónica.

Alagaratnam and Winston. Molecular neuroimaging in HIV, 2022, Vol. 210,

No. 1



# Principales regiones afectadas en VIH

La activación inmune y la consecuente inflamación crónica, contribuyen a los **Trastornos Neurocognitivos Asociados al VIH**

(HAND, *HIV Associated Neurocognitive Disorder*).

- **Corteza prefrontal**

Función ejecutiva, toma de decisiones y memoria de trabajo. La neuroinflamación se relaciona con déficits cognitivos.

- **Ganglios basales**

Regulación del movimiento, habilidades motoras. La inflamación causa lentitud cognitiva y disfunción motora.

- **Hipocampo**

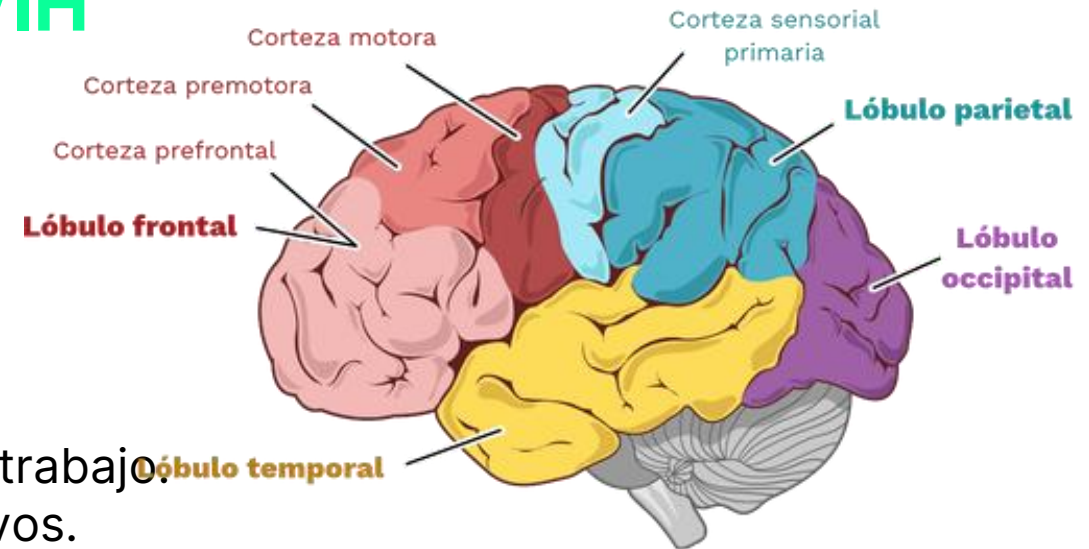
Esencial para la memoria y el aprendizaje. El daño inflamatorio contribuye a la pérdida de memoria.

- **Tálamo**

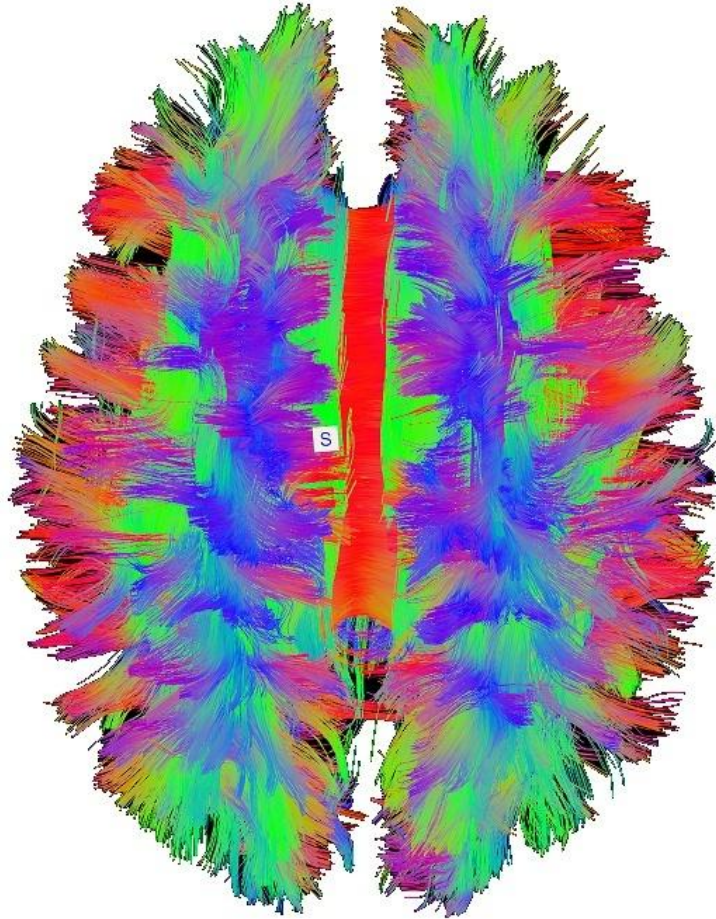
Centro de integración de señales sensoriales y motoras. Inflamación contribuye a problemas en procesamiento sensorial.

- **Cuerpo caloso y Sustancia blanca**

Conecta ambos hemisferios. La inflamación causa atrofia y alteraciones en la sustancia blanca, afecta a la velocidad de procesamiento. Disrupciones en la conectividad neuronal y deterioro cognitivo.



# ¿Cómo abordar el estudio de la neuroinflamación en VIH con neuroimagen?



La neuroimagen es un ámbito muy amplio.

- Comprende una gran variedad de técnicas y de abordajes.
  - Según el proceso que se quiere estudiar, se debe usar una técnica u otra, y adaptar el posterior tratamiento de los datos.
- Para el estudio de la inflamación en VIH, queremos detectar marcadores clave de la neuroinflamación:**
- Cambios en la barrera hematoencefálica.
  - Activación microglial
  - Alteraciones metabólicas en regiones específicas del cerebro.
  - Edema observable

# Técnicas de imagen para estudiar neuroinflamación

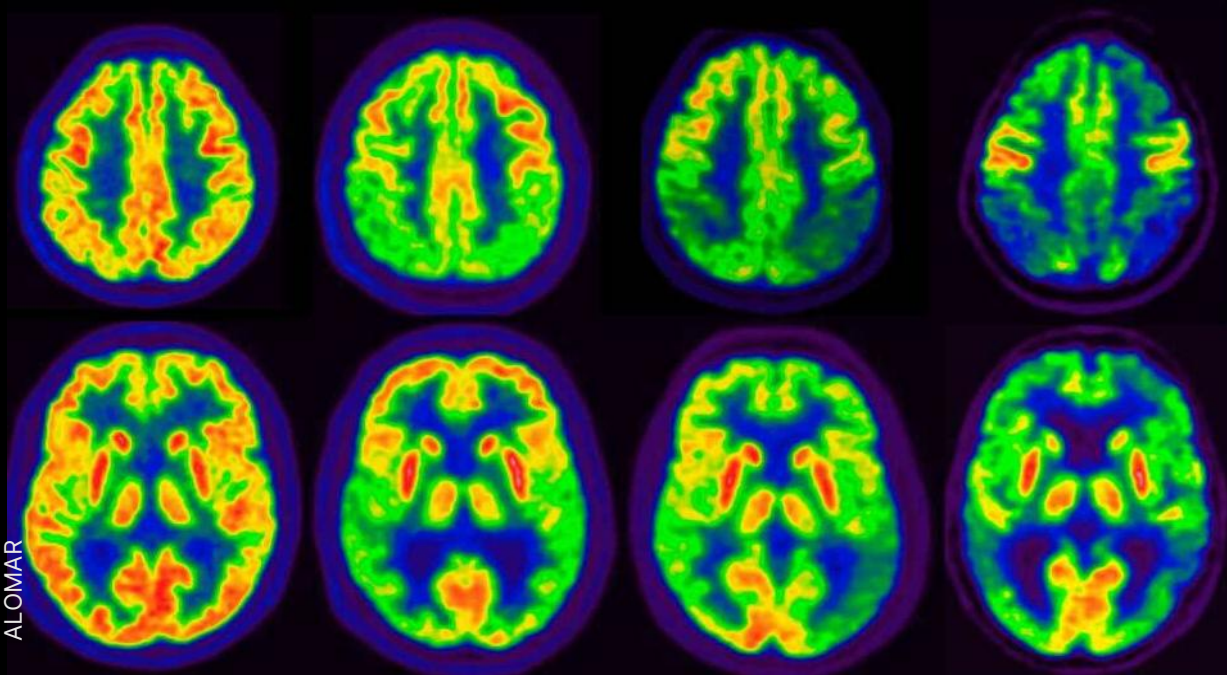
## Tomografía por Emisión de Positrones (PET):

### • Radiotrazadores activación microglial

- [ $^{11}\text{C}$ ]PK11195: Activación de microglía, sello distintivo de neuroinflamación.
- [ $^{18}\text{F}$ ]DPA-714: Trazador más reciente específico de neuroinflamación.

### • Radiotrazadores metabolismo cerebral

- [ $^{18}\text{F}$ ]FDG (flurodesoxiglucosa): Identifica áreas con hipometabolismo, como la corteza frontal y los ganglios basales (asociado a HAND).



# Técnicas de imagen para estudiar neuroinflamación

En términos de neuroimagen, en un estudio de Resonancia Magnética (RM) esperaríamos ver cambios en:

- **RM estructural (T1):** inflamación, reducción de volumen, atrofia. **(FLAIR/T2):** Hiperintensidades en las sustancia blanca
- **Imagen por Tensor de Difusión (DTI/DWI):** Pérdida de integridad de la sustancia blanca (FA), tractos deteriorados. Edema (MD). Alteraciones de la conectividad funcional.
- **RM funcional (en estado de reposo, rsfMRI):** cambios sutiles de conectividad, alteraciones en redes, principalmente la red de estado por defecto (DMN).
- **Espectroscopía por RM:** Alteraciones metabólicas, aumento de mio-inositol (marcador de activación glial) y la reducción de N-acetilaspartato (NAA, marcador neuronal).



# IMAGING-VIH: Cohorte 50 PWH y 25 Ctrl

## Estudio IMAGING

IP: Dra. Eugènia Negredo.

Cap de secció VIH, Servei Malalties Infeccioses. Fundació Lluita contra les Infeccions.



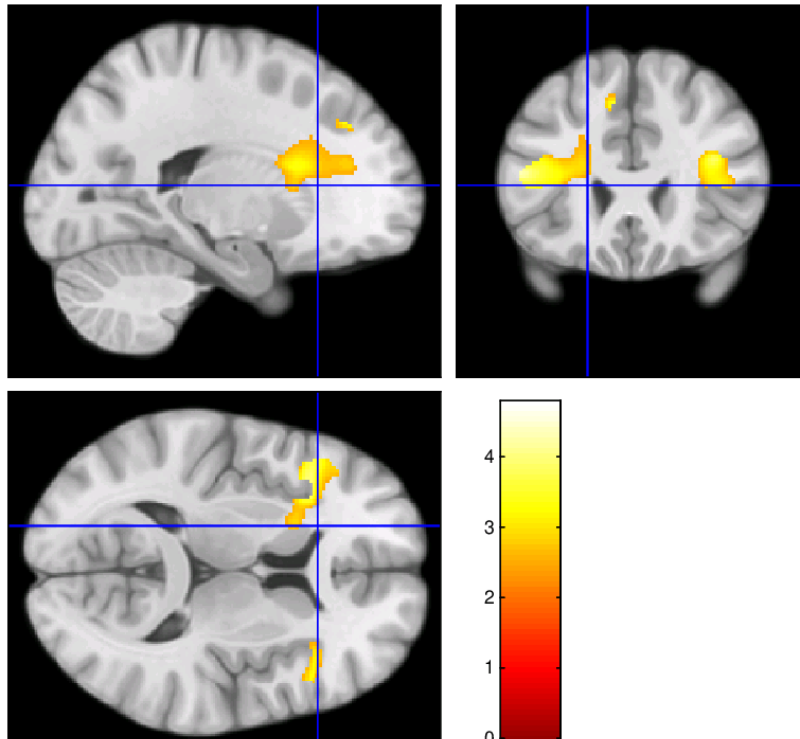
N=75 participantes RM adquiridas en CMCiB	PWH
N (submuestra)	34
Edad (mean, sd)	59,9 (4,35)
Género (%)	23h (69%)
<b>d4/cd8 (mean, sd)</b>	<b>1,19 (0,58)</b>

El ratio **CD4/CD8** es un marcador inmunológico que se define como la **proporción entre el número de linfocitos T CD4+ y linfocitos T CD8+** en sangre periférica.

- Suele estar entre 1.0 y 2.5.
- En personas con VIH (PWH) tiende a disminuir por la pérdida progresiva de células CD4+ y la expansión de células CD8+ activadas.
- Un ratio < 1.0 indica una alteración inmunológica.
- Un ratio < 0.4 se asocia con mayor inflamación y peor recuperación inmune.
- La TAR puede mejorar el conteo de CD4+, pero la normalización del ratio CD4/CD8 es más lenta y en algunos casos no se logra.

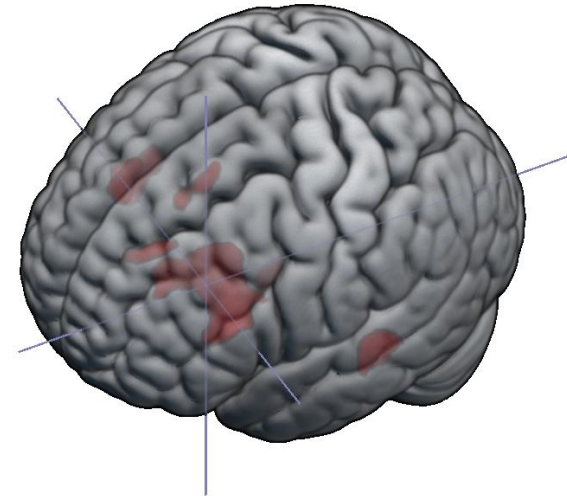
# Estudio morfológico · MRI estructural: Sustancia blanca

IP: Dra. Eugènia  
Negredo Fundació  
Lluita



**SPMresults:** ./stats/CD4CD8\_WM  
Height threshold  $T = 2.478630$  { $p < 0.01$  (unc.)} .}  
Extent threshold  $k = 100$  voxels

Voxel-Based Morphometry con SPM12 (Statistical Parametric Mapping). Uncorrected for multiple comparison, FDR  $q < 0.01$ .



**Correlación negativa del  
volumen de sustancia blanca  
con el ratio cd4/cd8**

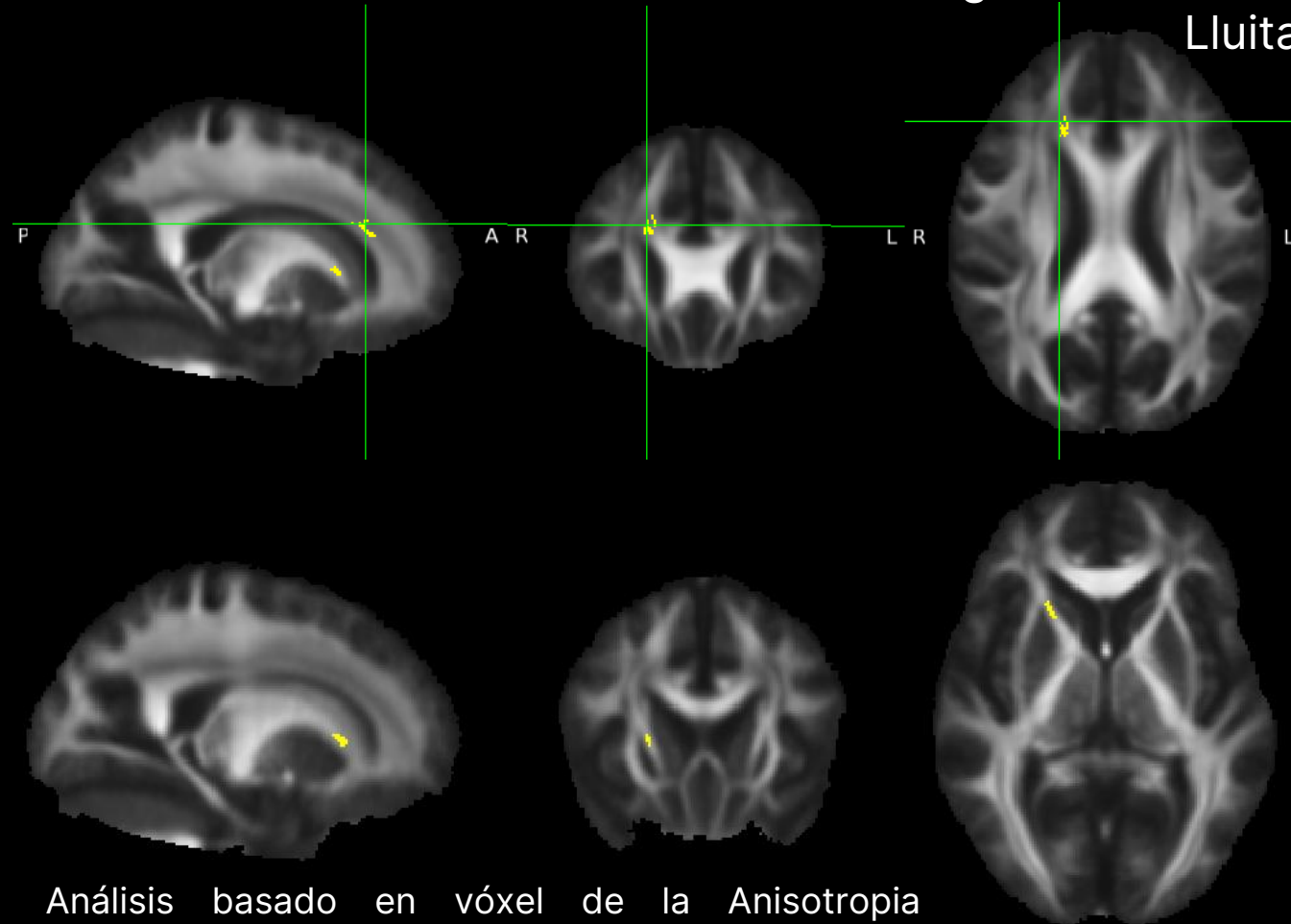
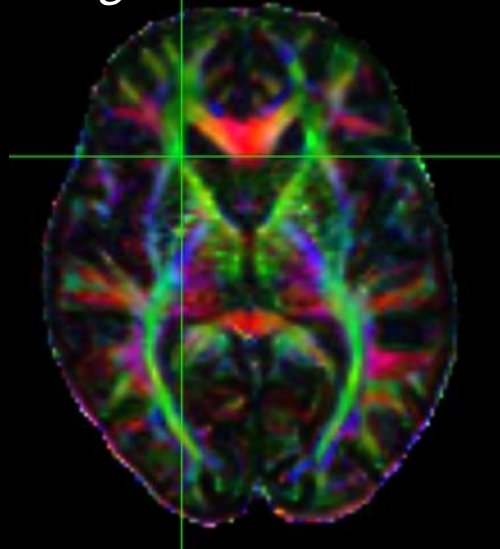
El ratio indica mayor afectación cuanto menor es su valor:

- Regiones señaladas indican: Mayor volúmen a menor cd4/cd8.
- Los hallazgos pueden estar indicando inflamación\*.
- *En anterior corona radiata, corpus callosum, anterior limb de la capsula interna. Colindante con Frontal Inferior Tri y Ganglios basales (caudado y putamen).*

## Estudio integridad de la sustancia blanca · DTI: FA

Con las imágenes de DTI Podemos complementar la información obtenida del análisis morfológico:

- Observamos que la FA empieza a intuirse afectada en la region señalada.
- *Clúster: Righth Anterior corona radiata.*

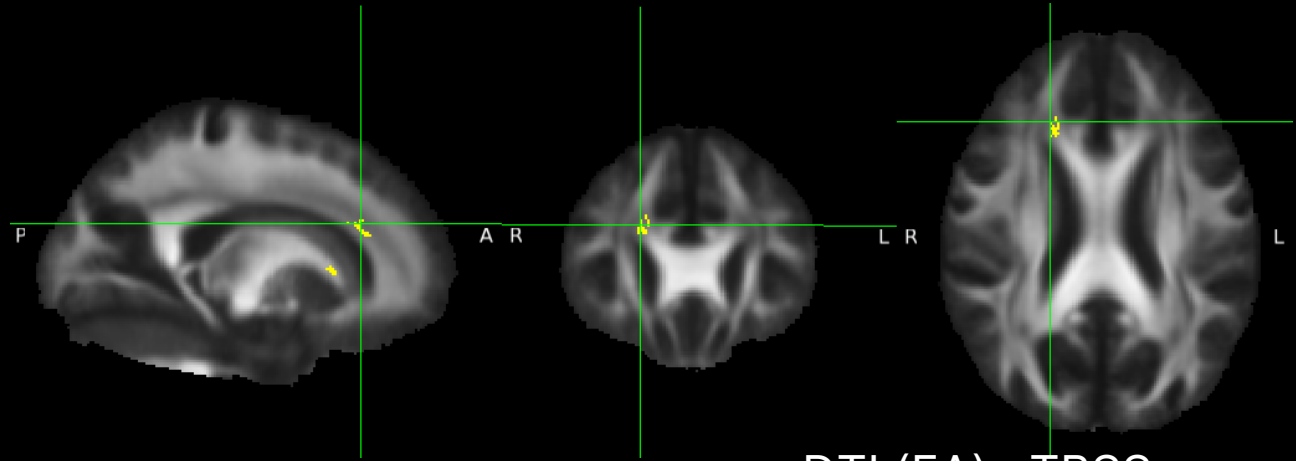


Análisis basado en vóxel de la Anisotropia Fraccional (FA), con TBSS: Tract-Based Spatial Statistics (FSL). TFCE,  $p < 0.05$ . Tamaño de clúster  $< 95$ .

# Conclusión del estudio preliminar de la inflamación en IMAGING-HIV



MRI (3D T1) · VBM de la SB  
Incremento de volumen  
asociado a menor ratio



DTI (FA) · TBSS  
Más baja FA asociada con a  
un menor ratio cd4/cd8

**Podríamos hipotetizar\* que, en PWH del estudio IMAGING, existe cierto grado de inflamación, sutil pero homogéneo, que se relaciona con una pérdida integridad de los tractos.**

*\*Los resultados no son estadísticamente significativos, por tanto no concluyentes. Son a título ilustrativo. Sería necesario llevar a cabo una investigación más exhaustiva.*



***Gracias!***

*Gemma Monté | [gmonte@igtp.cat](mailto:gmonte@igtp.cat)*