



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO:**  
**CONTROLADORES DE ÉLITE EN VIH**

Autor: Víctor Luque Padilla

Fecha: Convocatoria Febrero 2020

Tutor: Beatriz Pacheco González

## **ÍNDICE:**

1.	RESUMEN.....	2
2.	INTRODUCCIÓN.....	2
3.	OBJETIVOS.....	7
4.	METODOLOGÍA.....	8
5.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	8
5.1.	Genes del MHC de clase I. HLA-B y KIR .....	8
5.2.	Gen HCP5.....	10
5.3.	Gen CCR5.....	11
5.4.	Gen TRIM5 $\alpha$ .....	12
5.5.	Genes APOBEC3.....	13
5.6.	Gen SLFN11.....	14
6.	CONCLUSIONES.....	15
7.	AGRADECIMIENTOS.....	15
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	15

## 1. RESUMEN

El VIH ha provocado una de las pandemias víricas más importantes de los últimos años estando su cura todavía por descubrir. A lo largo de los estudios sobre los pacientes afectados se descubrieron una serie de personas que conseguían mantener sus niveles de viremia bajo mínimos sin necesidad de tomar medicación: los controladores de élite. El estudio de dichos pacientes ha revelado diversos mecanismos con base genética útiles para controlar dicha infección. Los genes considerados más relevantes porque determinan procesos útiles de control son HLA-B\*2705 y HLA-B\*5701 que actúan junto a KIR3DS1. También HCP5 en su variante rs2395029, o la mutación CCR5 $\Delta$ 32. Incluso TRIM5 $\alpha$  variante R136Q, los genes que codifican para las proteínas APOBEC3 y SLFN11 que también generan procesos favorables.

Todos estos mecanismos no están presentes en todos los pacientes controladores de élite, pero una acción conjunta de algunos de ellos podría explicar tanto la efectividad de su control de la infección como lo poco habituales que son dichos pacientes. Estos procesos abren además vías de estudio para encontrar una cura viable para el resto de pacientes.

## 2. INTRODUCCIÓN

El virus de inmunodeficiencia humano (VIH) es un retrovirus que infecta al ser humano y que tiene como diana principal a los linfocitos T CD4+, aunque otras células de la serie blanca puedan verse infectadas también como macrófagos y células dendríticas de forma menos importante (1). Dentro de la familia *Retroviridae* pertenece al género *Lentivirus* debido al largo período de latencia que posee en los individuos infectados (2).

El VIH se divide en dos tipos: el de tipo 1 (que infecta a la gran mayoría de pacientes) y el de tipo 2. El de tipo 1 proviene de varios virus de inmunodeficiencia en simios (SIV), aunque el grupo pandémico M, que infecta a la práctica totalidad de los pacientes proviene del SIVcpz que infecta chimpancés de África Central. A través de transmisiones entre especies se consiguió infectar a seres humanos a principios del siglo XX presumiblemente a través de la caza. Se considera que fue en la ciudad de Kinshasa donde apareció dicho grupo pandémico M, que debido a que apareció en un momento donde las poblaciones urbanas de la zona estaban en expansión y que el comercio estaba en auge se pudo diseminar rápidamente (3).

El grupo pandémico M se subdivide en 9 subtipos denominados con las letras A-D, F-H, J y K según cómo se produjo la diseminación. Por ejemplo, los grupos A y D se establecieron en África Oriental, el grupo C en África del Sur y el grupo B, el que infecta a la mayor parte de pacientes en Europa y América, llegó desde África a Haití y de allí a Estados Unidos donde se terminó de diseminar. Aunque sería bastante más adelante, en el verano de 1981, cuando se detectaron los primeros casos de inmunodeficiencia en pacientes de Nueva York y California en dicho país (4). Esta enfermedad se circunscribió en primera instancia a hombres homosexuales, usuarios de drogas de abuso parenterales, inmigrantes haitianos y pacientes transfundidos (5) aunque rápidamente se pudo detectar pacientes infectados en el resto de la población (6). En 1983 se aisló por primera vez el virus y finalmente se denominó a la enfermedad que causaba como síndrome de inmunodeficiencia humana: SIDA o AIDS (5).

Analizándolo a nivel estructural, vemos que el virus posee en la parte más externa una bicapa lipídica que obtiene de la célula huésped humana de la que surgió y en la que incluye a las proteínas de la envoltura viral gp41 y gp120, entre otras, que le permitirán interactuar con la futura célula a infectar provocando la fusión de membranas o ayudando en la inmunosupresión (7). Esta bicapa rodea a una matriz formada por proteínas virales MA, que a su vez engloban a la cápside viral en cuyo interior se encuentra el genoma del virus, formado por dos cadenas de RNA que codifican para genes estructurales y proteínas accesorias (8,9), además de una enzima retrotranscriptasa, una integrasa y una proteasa que permitirán al virus el poder pasar su genoma a DNA para poder integrarlo en el del huésped y además madurar las proteínas sintetizadas para ensamblar nuevas unidades del virus (10), completando fases determinantes del ciclo viral.

El descubrimiento de dicho ciclo de actuación del VIH fue de vital importancia porque permitió conocer puntos clave sobre los que actuar contra la infección. Este comienza cuando, tras un acceso al organismo por alguna de las diversas vías de contagio, el virus entra en contacto con un linfocito T CD4+. El virus reconoce específicamente a estas células ya que poseen moléculas CD4 que actúan como receptores, y además, en los linfocitos se encuentra presente o el CCR5 o el CXCR4 que participan de forma imprescindible en el reconocimiento como correceptores (11,12), lo cual los convierte también en potenciales dianas para futuros tratamientos prometedores (13,14). Tras el reconocimiento, gp120 se une a CD4 y el correceptor y gp41 culmina la fusión de membranas, adentrándose el virus en la célula (15).

A continuación, se inicia el proceso de la retrotranscripción, que convierte el RNA viral en una versión de DNA proviral que puede ser integrada en el genoma de la célula huésped. Este primer proceso es realizado por la retrotranscriptasa, que posee además cierta tasa de error que permite al genoma viral mutar generando variabilidad y por tanto resistencia a algunos de los tratamientos existentes (16) y facilitando el escape de la respuesta inmune. A partir del RNA viral se sintetizará una cadena DNA negativa y a partir de esta el DNA proviral. Posteriormente será la integrasa la que incorpora el DNA viral en zonas del genoma huésped densas en genes transcripcionalmente activos (17) para favorecer la realización de copias del genoma viral y de los mRNA que sintetizarán sus proteínas.

Por último, la proteasa corta las proteínas inmaduras Gag y Pol sintetizadas por la célula huésped y se ensamblan junto a Env para formar las distintas partes de los nuevos virus en la membrana plasmática para salir del linfocito envueltas en ella. En el exterior madurarán y el virus quedará listo para poder infectar nuevas células y cerrar el ciclo de replicación (10).

En las primeras fases de la infección se producen multitud de replications virales en los nódulos y tejidos linfáticos cercanos a las mucosas infectadas durante la denominada fase de latencia (18). Será en esta fase también cuando queden infectadas las que serán las células reservorio de la infección: los linfocitos de memoria T CD4+ que poseen una esperanza de vida de años, macrófagos con la habilidad de atravesar la barrera hematoencefálica, y las células progenitoras hematopoyéticas capaces de generar líneas clonales infectadas. Todas ellas son clave en la capacidad del VIH de escapar a los tratamientos, su rápida diseminación por el cuerpo infectado y su persistencia (19).

Este proceso de masiva replicación lleva a que se puedan detectar en sangre niveles de carga viral muy elevados, aunque el cuerpo infectado intenta contrarrestarlos en seguida mediante una activación de las respuestas humoral y celular del sistema inmune (20). La primera línea de lucha que será relevante en el control de la viremia serán los linfocitos T citotóxicos CD8+ que reconocen diversas proteínas virales, como por ejemplo gp120, gp41 o Gag bastante antes de que se puedan sintetizar los anticuerpos anti-VIH (21). Estos pueden llegar a tardar en aparecer hasta tres meses, aunque lo normal sea que la seroconversión ocurra bastante más pronto y puedan detectarse dichos anticuerpos usando los test comercializados tras el primer mes después de la infección (22).

La progresión de la infección pasa por una fase aguda tras el primer contacto con síntomas parecidos a los de una gripe o una mononucleosis que se verá acompañada por una remisión de los síntomas agudos, lo que supone la entrada en la fase de clínica asintomática, donde la viremia se reduce y se recuperan algo los niveles de linfocitos T CD4+ que habían disminuido drásticamente en la fase aguda (20). Se consigue esto durante esta fase ya que tanto la inmunidad innata como la adaptativa trabajan eficazmente y vemos cómo al mismo tiempo los anticuerpos se unen específicamente a antígenos virales de los virus libres en sangre, lo cual ayuda a reducir la infectividad de nuevas células, y además colaboran en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos junto a los linfocitos T y las células NK para retirar a aquellas células ya infectadas (23–25).

En pacientes sin tratar, será conforme vaya pasando el tiempo que los niveles de linfocitos T CD4+ vayan disminuyendo poco a poco debido a mecanismos de destrucción celular mediados por las caspasas 1 y 3, que desemboca en un estado crónico de inflamación generalizada por culpa de la gran cantidad de citoquinas liberadas (26). Los niveles de viremia volverán a crecer y junto a la inmunodeficiencia que se desarrolla inician la fase de SIDA propiamente dicha, donde podremos ver infecciones oportunistas y mayor posibilidad de tumores debidos a virus oncogénicos, además de daños tisulares diversos por todo el cuerpo que aumentarán las posibilidades de un desenlace fatal de la enfermedad (27).

En los pacientes tratados la principal estrategia de lucha es la combinación de fármacos antirretrovirales con mecanismos de acción diferentes para así poder retrasar el avance de la clínica de la infección y evitar el desarrollo de la fase de inmunosupresión en dichos pacientes (28,29). El tratamiento de elección es la combinación de tres fármacos, siendo dos de ellos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI) junto a un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa (NNRTI), un inhibidor de la integrasa (INI) o un inhibidor de la proteasa (PI). Los NRTI e NNRTI inhibirán el paso de RNA a DNA viral que junto a los INI impedirán su inclusión en el genoma del hospedador (Figura 1). Los PI por su lado se encargan de evitar la correcta maduración de las proteínas virales. Se pueden administrar con cobicistat o ritonavir porque son inhibidores de citocromos que potencia la acción de dichos fármacos antirretrovirales reduciendo su metabolización (30,31).

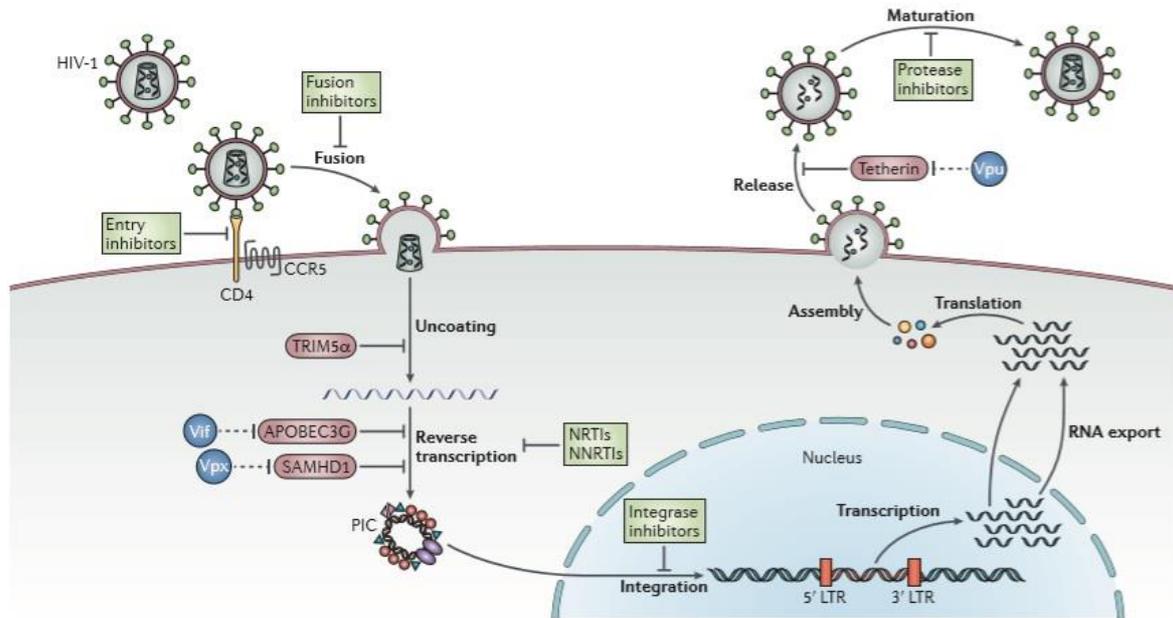


Figura 1- Fases del ciclo viral del VIH y puntos clave para la lucha contra la infección. Barré-Sinoussi F, Ross AL, Delfraissy J-F. Past, present and future: 30 years of HIV research. Nat Rev Microbiol. 2013;11(12):877–83.

Los problemas de esta terapia son las toxicidades a largo plazo que pueden aparecer, las cuales dañan a los pacientes y reducen su adherencia, lo que a pesar de los avances realizados, se sigue traduciendo en una esperanza de vida de los pacientes menor que la de la población no infectada (32) tanto por causas directamente relacionadas con la enfermedad del SIDA como de eventos relacionados de forma indirecta como enfermedades cardiovasculares, afecciones de hígado o suicidio (33). A lo que hay que sumar el desarrollo de resistencias por parte del virus que reducen la eficacia de estos tratamientos (34).

Ante estos problemas que todavía quedan sin resolver la comunidad científica sigue buscando alternativas para avanzar en la terapéutica. Una de las líneas de investigación exploradas en los últimos años son los pacientes denominados “controladores de élite”. Realizando una búsqueda en Pubmed con los términos “elite controller HIV” vemos cómo el interés de los investigadores sobre este tema ha ido creciendo desde 2006 cuando se convocaron los primeros ensayos internacionales para determinar qué papel representaban dichos pacientes en la pandemia (Figura 2).

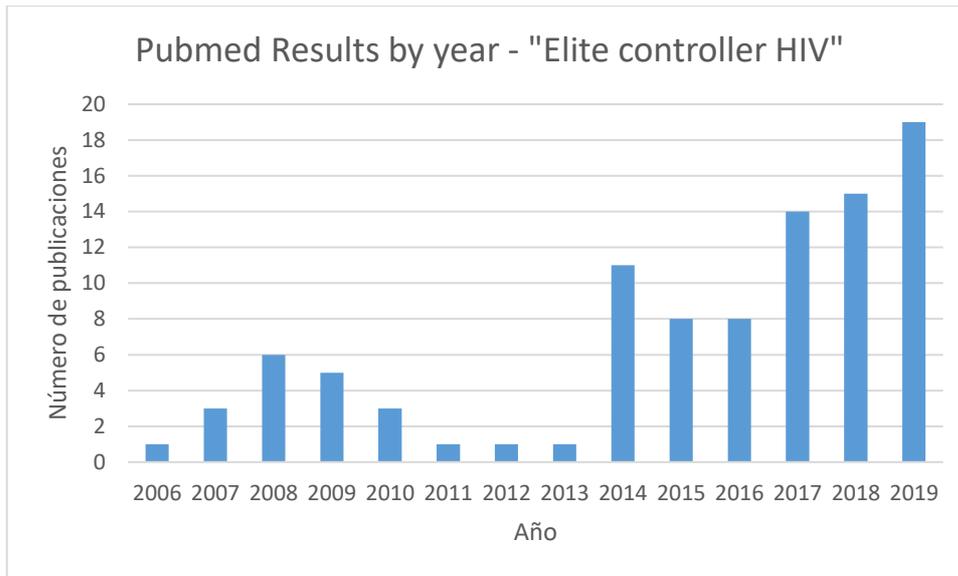


Figura 2 – Evolución del número de publicaciones sobre los controladores de élite a lo largo de los años. Datos obtenidos de Pubmed. Búsqueda de artículos "elite controller hiv"

Se considera a un paciente infectado como controlador de élite si puede mantener por debajo de 50 copias de RNA viral por mililitro de sangre habiendo estado durante al menos un año en ausencia de tratamiento. Esta capacidad les permite retrasar su entrada en la fase de inmunosupresión por sí mismos y además minimizar las posibilidades de contagio a otras personas, ya que se estima en 2000 copias por mililitro de plasma el umbral por debajo del cual el virus tiene dificultades para transmitirse. Desafortunadamente se considera que solamente 1 de cada 300 pacientes infectados pertenece a este grupo, por lo que dilucidar los mecanismos de control que llevan a cabo es de vital importancia de cara a poder usar dicho conocimiento para mejorar la lucha global contra el VIH (35).

### 3. OBJETIVOS

- 1) Revisar cuáles son las diferencias genéticas que aportan beneficios a los pacientes infectados haciendo hincapié en los controladores de élite con respecto a los pacientes que progresan con la enfermedad.
- 2) Enumerar y describir qué mecanismos diferenciales desencadenan dichas variaciones que favorecen los métodos de control contra el virus.

#### **4. METODOLOGÍA**

Dado que este trabajo es una revisión bibliográfica se ha precisado de una base de datos para la obtención los de artículos a revisar, utilizándose principalmente PubMed, usando como palabras clave “HIV elite controller”, “HIV structure”, “HIV cycle”, “HIV epidemiology”, “HLA HIV”, “KIR elite controller HIV”, “CCR5 delta32 control HIV”, “APOBEC elite controller HIV”, “TRIM5 HIV control”... entre algunas otras relacionadas con mecanismos de control. Todas las fuentes utilizadas para la realización de dicho trabajo se citan en la bibliografía o se referencian debajo de las figuras en cada caso.

#### **5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Resulta muy interesante centrarnos en el papel del genoma del hospedador en esta infección ya que en el caso del VIH vemos una alta tasa de mutaciones virales que junto a las variaciones que aportan las citidinas desaminasas humanas le facilitan eludir tanto las defensas del organismo como las terapias antirretrovirales que se establecen. Se ha recogido de hecho cómo las secuencias virales hipermutadas contribuyen a una progresión de la enfermedad mucho más rápida (36). Es por ello por lo que centrarnos en la parte de la interacción virus-hospedador más estable a lo largo del tiempo, es decir, en el genoma humano, nos sería más eficiente para dirigir los esfuerzos futuros en la mejoría de la terapéutica.

Aunque se sabe de la existencia de muchos genes implicados en mecanismos de control de la infección se pondrá el foco en aquellos que se encuentran más presentes en los controladores de élite para poder vislumbrar qué mecanismos diferenciales poseen.

##### **5.1. Genes del MHC de clase I. HLA-B y KIR**

Los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) determinan los antígenos leucocitarios humanos o HLA que participan en multitud de mecanismos de reconocimiento del sistema inmune. Su importancia se debe a que el mecanismo por el cual los linfocitos T CD8+ citotóxicos eliminan células infectadas es a través de los receptores HLA de tipo I que presentan epítomos del virus en la superficie celular, permitiendo reconocer las células que poseen VIH en su interior, y así poder activar a las células NK para lisar a dicha célula.

La presencia de ciertos haplotipos puede influir en la manera en la que se relaciona el organismo y la infección por VIH, favoreciendo o dificultando el desarrollo de la infección (37). Por ejemplo, ciertas variaciones en los alelos codificantes de los HLA de los loci A, B y C de los genes de clase I cuando se presentan en homocigosis pueden acelerar el progreso de la infección (38).

Por otro lado, en la lucha contra el VIH se consideran como más eficaces los alelos HLA-B\*27 y HLA-B\*57 (39), concretamente los alelos HLA-B\*2705 y HLA-B\*5701 (40). Habitualmente, en individuos que no poseen dichos alelos protectores el virus generará una serie de mutaciones en los epítomos que le permitirán escapar al mecanismo de defensa (41).

Sin embargo, el alelo protector HLA-B\*2705 hace que el HLA se una de forma no selectiva a los antígenos que presenta, haciéndolo de forma especial con el epítomo KK10 localizado en Gag 263-272; y, por tanto, una mutación en los antígenos virales no impide su presentación para un posterior reconocimiento. El papel protector del alelo HLA-B\*5701, que presenta de forma más específicas los epítomos KF11 (Gag 162-172) y TW10 (Gag 240-249), es porque aumenta tanto el número de mutaciones que tienen que ocurrir en los epítomos virales para que no puedan ser presentados, que cuando eso ocurre el virus no puede ensamblarse bien y por tanto deja de ser igual de viable (35,41,42).

A priori dicho mecanismo bastaría para contener la infección en los individuos que posean dichos alelos protectores. Pero el virus habitualmente genera un contra mecanismo por el cual hace que la expresión de HLA en la célula disminuya, bloqueando así la expresión en la superficie de los antígenos virales. Esto se trata de solventar por el organismo ya que las células NK mediante sus receptores tipo inmunoglobulina o KIR (glicoproteínas transmembrana que interaccionan con moléculas del MHC y detectan sus variantes) determinan si la carga de HLA de una célula cubre unos mínimos necesarios, y en caso contrario, se desencadenan los mecanismos de muerte celular (39,41).

Se cree que es el alelo KIR3DS1 el que en presencia de los ligandos adecuados como los determinados por HLA-B\*27 determina dicha contra respuesta efectiva (43), aunque existen estudios a favor y en contra del papel de dicho ligando en esta asociación (44). Estudios posteriores podrían arrojar algo más de luz sobre este tema aunque parece haber consenso con respecto al papel protector del alelo KIR3DS1 (39).

Esto es algo paradójico, ya que poniendo el foco en los pacientes controladores de élite vemos cómo con respecto al alelo protector KIR3DS1 no presentan una frecuencia mayor que el resto de los pacientes normo-progresores (45) y sin embargo poseen niveles de protección mayores que estos. Lo que sí que vemos es que gran parte de los controladores de élite sí que poseen los alelos protectores HLA-B\*2705 y HLA-B\*5701, aunque no todos ellos lo presenten (35). Por todo esto, es esperable que la combinación con otros mecanismos implicados sea necesaria para que se dé este eficaz control de la infección (46), y algunos estudios realizados sobre pacientes españoles no progresores a largo plazo ya señalan otros alelos HLA posibles como los -B\*52 y -A\*03 (47), además de los ya descubiertos.

## **5.2. Gen HCP5**

El gen del complejo P5 del HLA (HCP5) es considerado un retrovirus endógeno, es decir, un virus que en la antigüedad infectó al ser humano y acabó incorporándose de forma definitiva a su genoma. Se encuentra localizado en el gen que codifica los HLA-B dentro del complejo mayor de histocompatibilidad (48). Se da el caso que en pacientes controladores de élite hay una variante significativamente más presente en ellos que en los pacientes típicamente progresores, la variante rs2395029 (47,49).

El mecanismo de acción protector de dicho gen no está del todo resuelto, pero se estima que al producir una cadena larga de RNA no codificante que posee cierta homología con los genes de la retrotranscriptasa viral pueda interactuar con pasos determinantes del ciclo del VIH como ya realiza con otros retrovirus (50), contando con que además esta cadena de RNA se sobreexpresa en linfocitos (48).

Se ha podido establecer también una asociación entre la presencia de la variante rs2395029 con el alelo protector HLA-B\*5701 (51), lo que tiene sentido ya que el gen HCP5 se encuentra alojado en los genes HLA-B, pero esto podría llevar a pensar en que la protección del -B\*5701 pueda enmascarar la función de HCP5 y hacer creer que la variante rs2395029 no ofrece protección por sí misma, sino que al ir acompañada del alelo adecuado de HLA es únicamente este el que protege. Esto se desechó cuando se detectó la presencia de dicha variante en asociación con otros alelos HLA protectores y de riesgo (52,53), lo que apoyaría la hipótesis de una acción conjunta de factores protectores en los pacientes controladores de élite (54).

### 5.3. Gen CCR5

El gen CCR5 codifica para el receptor de quimioquinas del mismo nombre que actúa como correceptor en el reconocimiento específico por parte del VIH al linfocito T CD4+, presentándose en su superficie junto a los receptores CD4 (11). Los virus VIH con tropismo CCR5 son la mayoría, aquellos con tropismo por CXCR4 aparecen en fases más avanzadas de la enfermedad.

En pacientes que poseen una mutación muy concreta, la CCR5 $\Delta$ 32 en homocigosis, las proteínas CCR5 que se sintetizan poseen una deleción en su cadena, pierden viabilidad como receptores y, por tanto reducen la susceptibilidad de los linfocitos a la infección por VIH (55). Esta capacidad permite a los individuos que poseen ambos alelos bloquear casi totalmente la posibilidad de contagiarse, siendo prácticamente la única modificación genética que permite inmunidad frente a la infección. Los pacientes con heterocigosis conseguirán un avance más lento de la infección (41).

Se intentó, aprovechando un caso grave de leucemia en paciente infectado de VIH, aportar dicha característica protectora vía un trasplante de células hematopoyéticas que posean dicha homocigosis. Los resultados hasta la fecha son prometedores ya que se aprecia cómo la enfermedad se empieza a desarrollar más lentamente (56), o incluso remite hasta desaparecer, como se pudo apreciar en el conocido paciente de Berlín (57), a la espera de cómo evoluciona el paciente de Londres que es más reciente.

Aunque exitosa, dicha técnica de trasplante no se considera viable para extrapolar al resto de pacientes por los pocos donantes disponibles homocigotos para CCR5 $\Delta$ 32 (58). La alternativa que existe es la de sintetizar antagonistas para el CCR5 que puedan simular de alguna forma la ausencia de dichos receptores, como el maraviroc, que consigue una reducción de la carga viral bastante parecida a la de los controladores de élite pero no alcanza la cura completa (59,60). Eso sí, es importante saber que el virus puede desarrollar resistencias al maraviroc y es necesario darlo en combinación y seguir investigando (61).

Focalizando en el caso de los controladores de élite sí vemos que poseen una cantidad algo mayor de mutaciones CCR5 $\Delta$ 32, pero no se considera que dicha diferencia sea lo suficientemente significativa para poder afirmar que sea un factor diferencial (47).

#### **5.4. Gen TRIM5 $\alpha$**

El gen TRIM5 $\alpha$ , localizado en la región HLA en la zona 11p15, codifica para el factor de restricción igualmente denominado (62). El mecanismo de acción no está del todo claro, pero aparentemente se encarga de reconocer proteínas de la cápside de varios retrovirus, entre ellos el VIH, para en el caso de este último, estimular un desensamblaje prematuro de la cápside y favorecer el reconocimiento por otros factores antivirales que permitan al sistema inmune actuar contra la infección (41,63).

Existen múltiples variantes de dicho gen, algunas hacen que el TRIM5 $\alpha$  pierda poder de acción y, por tanto, la progresión de la infección esté acelerada o la infección se vea favorecida. Sin embargo, sí hay una mutación confirmada que permite obtener algo de ventaja en la lucha contra el VIH, la variante R136Q, que se ha demostrado que está sobre representada en poblaciones no infectadas e in vitro ha demostrado una actividad en la lucha contra dicho virus (64).

Pero el papel de este factor de restricción no queda sólo en reducir la posibilidad de adquirir la infección, se ha demostrado que también, en caso de infección confirmada, la presencia de ciertas variantes favorables de dicho factor reducen la velocidad de desarrollo de la enfermedad en pacientes infectados con variantes del VIH que utilicen los correceptores CXCR4, poniendo de manifiesto un rol más de dicho factor de restricción (65).

Esta función protectora se confirma ya que se ha visto incluso que en pacientes infectados por VIH los niveles de TRIM5 $\alpha$  previos a la infección eran más bajos que los presentes en pacientes que no sero-convirtieron, y que además, dichos niveles se mantienen durante la infección (66). Y aunque todavía no se ha podido encontrar si hay una correlación directa entre los niveles de TRIM5 $\alpha$  presentes y los niveles de viremia y linfocitos T CD4+, los datos hasta la fecha corroboran el papel protector de dicho factor de restricción tanto en no infectados como en pacientes que poseen cierto control de la infección.

## **5.5. Genes APOBEC3**

En la especie humana las proteínas de la familia APOBEC3 son 7 principalmente: APOBEC3A, B, C, D/E, F, G y H. Son enzimas con actividad citidina desaminasa utilizadas como método defensivo por el sistema inmune para luchar contra gran cantidad de virus, siendo las más relevantes en la lucha contra el VIH las B, F, G y H principalmente y C y D/E de forma menos importante (41).

El mecanismo por el cual ejercen su función antiviral se inicia cuando se incorporan a los viriones en la célula productora para quedar dentro de los virus una vez salgan para infectar a otras células. Será en la nueva célula infectada donde vía desaminaciones en la cadena de DNA negativa se cambian C por U y en sus cadenas complementarias del DNA proviral en lugar de sintetizarse una G se añade una A. Esto genera una cadena hipermutada que impide la viabilidad del virus. Además, también interactuarán con las fases de transcripción, integración y replicación del genoma viral (67,68).

Desgraciadamente, el virus del VIH por su lado ha desarrollado una vía de escape a dicho mecanismo controlador sintetizando el factor Vif o factor de infectividad del virión. Este factor se une a las proteínas APOBEC3D-H, favorece su ubiquitinación y posterior degradación por parte del proteasoma, impidiendo su incorporación en el virion de modo que al retrotranscribirse el RNA viral en una célula infectada APOBEC3 no se encuentra presente para ejercer su función contra este (69,70).

Con respecto a los pacientes controladores de élite y otros controladores o pacientes que no seroconvierten, vemos cómo estos presentan en sus linfocitos una mayor cantidad de la proteína APOBEC3G que otros tipos de pacientes (71) y que además la relación entre viremia y niveles de dicha proteína es inversamente proporcional, siendo los pacientes que más cantidad de esta expresan los controladores de élite (72), confirmando el importante papel de esta proteína en el control de la infección.

Además, con respecto al papel del contraataque viral, se ha descubierto en un pequeño porcentaje de pacientes con progresión lenta de la enfermedad y en controladores de élite, que al caracterizar el gen viral que codifica para el vif presentaban una mutación que moviliza dicho factor al núcleo de la célula y le impide ejercer su trabajo como neutralizador de las

proteínas APOBEC3, permitiéndolas luchar contra la infección (73). Luego podemos entender que también factores virales puedan ser determinantes en el efectivo control de esta infección en estos pacientes.

### **5.6. Gen SLFN11**

El gen SLFN11 codifica para la proteína schlafen 11. Esta proteína se encarga de promover la muerte celular en aquellas células que posean daño en el DNA debido a una replicación defectuosa. El método consiste en que puede abrir la cromatina por las zonas de los pares de inicio de la replicación para bloquear las horquillas abiertas en dicho proceso impidiendo que la replicación se produzca, conduciendo así a la muerte celular (74). Además de este mecanismo, la proteína schlafen 11 también puede impedir que se sinteticen nuevas proteínas virales del VIH. Actúa como un inhibidor selectivo de la síntesis proteica. Esto es así porque en condiciones normales el virus induce en la célula la expresión de una serie de tRNA que reconocen codones ricos en A/T porque los necesita para la síntesis de proteínas virales. En presencia de schlafen 11, mediante un método dependiente de dichos codones específicos, no se consiguen inducir dichos tRNA y por tanto la expresión de las proteínas virales se ve drásticamente disminuida. Aunque no se sabe con exactitud cómo se desarrolla dicho mecanismo, se estima que pueda estar relacionado con un secuestro de los tRNA o una inhibición de la maduración postranscripcional (75).

En pacientes controladores de élite e individuos que no se infectaron tras exposiciones de riesgo se ha detectado que los niveles de dicha proteína se encuentran en grados mucho mayores que en los pacientes infectados (76). Además, se postula que dichos pacientes puedan estar expresando una variante que eluda las posibles mutaciones evasivas del VIH de forma más eficaz que los demás pacientes, aunque se necesita más investigación a este nivel.

## **6. CONCLUSIONES**

Todos los factores descritos son relevantes en el éxito al controlar la enfermedad en los pacientes controladores de élite, aunque no parecen determinantes por sí solos sino actuando en un conjunto, por lo que se refuerza el poder hablar de una hipótesis de acción conjunta de factores protectores. Esto nos podría llevar a pensar que es esa la razón por la cual tan pocos pacientes consiguen desarrollar un control tan efectivo de la viremia y por tanto del progreso de la enfermedad, ya que es difícil que se dé un número considerable de dichas variantes genéticas, que no son muy comunes, en una misma persona.

Sin embargo, el estudio de dichos mecanismos puede abrir ventanas nuevas a la terapéutica con el objetivo de poder salvar los obstáculos actuales y alcanzar una cura efectiva en un futuro cercano que ayude a los millones de pacientes que progresan de forma habitual con la infección y que no poseen los alelos protectores que sí tienen los controladores de élite.

## **7. AGRADECIMIENTOS**

A mi tutora, Beatriz Pacheco González PDI de Biología y Bioquímica Molecular, por su tiempo y paciencia. Su ayuda con los materiales, explicaciones de procesos complejos y guía durante las correcciones fueron imprescindibles. También mencionar a Cristina García Yubero, farmacéutica del Hospital Universitario Infanta Sofía, cuyos consejos y motivación me ayudaron a encarar este trabajo.

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

1. Cunningham AL, Donaghy H, Harman AN, Kim M, Turville SG. Manipulation of dendritic cell function by viruses. *Curr Opin Microbiol.* 2010 Aug;13(4):524–9.
2. Harindra V. HIV: Past , present and future. *Indian J Sex Transm Dis AIDS.* 2008;29(1):1–6.
3. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011;1(1):1–22.
4. De Cock KM, Jaffe HW, Curran JW. The evolving epidemiology of HIV/AIDS. *Aids.* 2012;26(10):1205–13.
5. Greene WC. A history of AIDS: Looking back to see ahead. *Eur J Immunol.* 2007;37(SUPPL. 1):94–102.

6. Barré-Sinoussi F, Ross AL, Delfraissy J-F. Past, present and future: 30 years of HIV research. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11(12):877–83.
7. Klug YA, Rotem E, Schwarzer R, Shai Y. Mapping out the intricate relationship of the HIV envelope protein and the membrane environment. *Biochim Biophys acta Biomembr.* 2017 Apr;1859(4):550–60.
8. Rodés B, Holguín A. Retrovirus humanos y subtipos del VIH. Manual del SIDA. 7th ed. Barcelona: Editorial Permanyer; 2007. 1–19 p.
9. Turner BG, Summers MF. Structural biology of HIV. *J Mol Biol.* 1999 Jan 8;285(1):1–32.
10. Ferguson MR, Rojo DR, von Lindern JJ, O'Brien WA. HIV-1 replication cycle. *Clin Lab Med.* 2002 Sep 1;22(3):611–35.
11. Dragic T, Litwin V, Allaway GP, Martin SR, Huang Y, Nagashima KA, et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature.* 1996 Jun;381(6584):667–73.
12. Choi W-T, Yang Y, Xu Y, An J. Targeting chemokine receptor CXCR4 for treatment of HIV-1 infection, tumor progression, and metastasis. *Curr Top Med Chem.* 2014;14(13):1574–89.
13. Zhang H, Kang D, Huang B, Liu N, Zhao F, Zhan P, et al. Discovery of non-peptide small molecular CXCR4 antagonists as anti-HIV agents: Recent advances and future opportunities. *Eur J Med Chem.* 2016 May;114:65–78.
14. Van Hout A, Klarenbeek A, Bobkov V, Doijnen J, Arimont M, Zhao C, et al. CXCR4-targeting nanobodies differentially inhibit CXCR4 function and HIV entry. *Biochem Pharmacol.* 2018 Dec 1;158:402–12.
15. Chen B. Molecular Mechanism of HIV-1 Entry. *Trends Microbiol.* 2019 Oct 1;27(10):878–91.
16. Ibe S, Sugiura W. Clinical significance of HIV reverse-transcriptase inhibitor-resistance mutations. *Future Microbiol.* 2011 Mar;6(3):295–315.
17. Engelman AN, Singh PK. Cellular and molecular mechanisms of HIV-1 integration targeting. *Cell Mol Life Sci.* 2018 Jul;75(14):2491–507.
18. Embretson J, Zupancic M, Ribas JL, Burke A, Racz P, Tenner-Racz K, et al. Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. *Nature.* 1993 Mar;362(6418):359–62.
19. Alexaki A, Liu Y, Wigdahl B. Cellular reservoirs of HIV-1 and their role in viral persistence. *Curr HIV Res.* 2008 Sep;6(5):388–400.
20. Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoì B BS. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Ann Ist Super Sanità.* 2010;46(1):5–14.
21. Borrow P, Lewicki H, Hahn BH, Shaw GM, Oldstone MB. Virus-specific CD8+

- cytotoxic T-lymphocyte activity associated with control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol.* 1994 Sep;68(9):6103–10.
22. Weber B. Screening of HIV infection: role of molecular and immunological assays. *Expert Rev Mol Diagn.* 2006 May;6(3):399–411.
  23. Ford ES, Puroton CE, Sereti I. Immunopathogenesis of asymptomatic chronic HIV Infection: the calm before the storm. *Curr Opin HIV AIDS.* 2009 May;4(3):206–14.
  24. Stamatatos L, Morris L, Burton DR, Mascola JR. Neutralizing antibodies generated during natural HIV-1 infection: good news for an HIV-1 vaccine? *Nat Med.* 2009 Aug;15(8):866–70.
  25. Chung A, Rollman E, Johansson S, Kent SJ, Stratov I. The utility of ADCC responses in HIV infection. *Curr HIV Res.* 2008 Nov;6(6):515–9.
  26. Lucas S, Nelson AM. HIV and the spectrum of human disease. *J Pathol.* 2015;235(2):229–41.
  27. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet (London, England).* 2014 Jul;384(9939):241–8.
  28. Pace M, Frater J. A cure for HIV: is it in sight? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014 Jul;12(7):783–91.
  29. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Prim.* 2015 Oct;1:15035.
  30. Escobar I. Atención Farmacéutica al Paciente VIH. In: Iglesias Peinado I, Lozano Fernández R, editors. *Prácticas Tuteladas en Farmacia Hospitalaria - Facultad de Farmacia - UCM.* 2nd ed. Las Rozas, Madrid: ALTOM SERVICE S.A.; 2017. p. 103–9.
  31. Kemnic T, Gulick P. HIV Antiretroviral Therapy [Internet]. StatPearls. Treasure Island (FL). 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513308/>
  32. Ilett EE, Boysen T. [HIV-positive individuals still have shorter life-expectancy than the general population]. *Ugeskr Laeger.* 2014 Feb;176(3):253–7.
  33. Farahani M, Mulinder H, Farahani A, Marlink R. Prevalence and distribution of non-AIDS causes of death among HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J STD AIDS.* 2017 Jun;28(7):636–50.
  34. Martinez-Picado J, Martinez MA. HIV-1 reverse transcriptase inhibitor resistance mutations and fitness: a view from the clinic and ex vivo. *Virus Res.* 2008 Jun;134(1–2):104–23.
  35. Walker BD. Elite control of HIV Infection: implications for vaccines and treatment. *Top HIV Med.* 2007;15(4):134–6.
  36. Cuevas JM, Geller R, Garijo R, Lopez-Aldeguer J, Sanjuan R. Extremely High Mutation

- Rate of HIV-1 In Vivo. *PLoS Biol.* 2015;13(9):e1002251.
37. Carrington M, O'Brien SJ. The influence of HLA genotype on AIDS. *Annu Rev Med.* 2003;54:535–51.
  38. Carrington M, Nelson GW, Martin MP, Kissner T, Vlahov D, Goedert JJ, et al. HLA and HIV-1: heterozygote advantage and B\*35-Cw\*04 disadvantage. *Science.* 1999 Mar;283(5408):1748–52.
  39. Carrington M, Martin MP, van Bergen J. KIR-HLA intercourse in HIV disease. *Trends Microbiol.* 2008 Dec;16(12):620–7.
  40. Zaunders J, Van Bockel D. Innate and adaptive immunity in long-term non-progression in HIV disease. *Front Immunol.* 2013;4(APR):1–14.
  41. An P, Winkler CA. Host genes associated with HIV/AIDS: advances in gene discovery. *Trends Genet.* 2010;26(3):119–31.
  42. Goulder PJR, Watkins DI. HIV and SIV CTL escape: implications for vaccine design. *Nat Rev Immunol.* 2004 Aug;4(8):630–40.
  43. Martin MP, Gao X, Lee J-H, Nelson GW, Detels R, Goedert JJ, et al. Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS. *Nat Genet.* 2002 Aug;31(4):429–34.
  44. Gaudieri S, DeSantis D, McKinnon E, Moore C, Nolan D, Witt CS, et al. Killer immunoglobulin-like receptors and HLA act both independently and synergistically to modify HIV disease progression. *Genes Immun.* 2005 Dec;6(8):683–90.
  45. O'Connell KA, Han Y, Williams TM, Siliciano RF, Blankson JN. Role of natural killer cells in a cohort of elite suppressors: low frequency of the protective KIR3DS1 allele and limited inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication in vitro. *J Virol.* 2009 May;83(10):5028–34.
  46. Norstrom MM, Buggert M, Tauriainen J, Hartogensis W, Prospero MC, Wallet MA, et al. Combination of immune and viral factors distinguishes low-risk versus high-risk HIV-1 disease progression in HLA-B\*5701 subjects. *J Virol.* 2012 Sep;86(18):9802–16.
  47. de Arellano ER, Díez-Fuertes F, Aguilar F, de la Torre Tarazona HE, Sánchez-Lara S, Lao Y, et al. Novel association of five HLA alleles with HIV-1 progression in Spanish long-term non progressor patients. *PLoS One.* 2019;14(8):1–17.
  48. Kulski JK. Long Noncoding RNA HCP5, a Hybrid HLA Class I Endogenous Retroviral Gene: Structure, Expression, and Disease Associations. *Cells.* 2019 May;8(5).
  49. Fellay J, Shianna K V, Ge D, Colombo S, Ledergerber B, Weale M, et al. A whole-genome association study of major determinants for host control of HIV-1. *Science.* 2007 Aug;317(5840):944–7.
  50. Kulski JK, Dawkins RL. The P5 multicopy gene family in the MHC is related in sequence to human endogenous retroviruses HERV-L and HERV-16. *Immunogenetics.* 1999 May;49(5):404–12.

51. Pereyra F, Jia X, McLaren PJ, Telenti A, de Bakker PIW, Walker BD, et al. The major genetic determinants of HIV-1 control affect HLA class I peptide presentation. *Science*. 2010 Dec;330(6010):1551–7.
52. van Manen D, Kootstra NA, Boeser-Nunnink B, Handulle MA, van't Wout AB, Schuitemaker H. Association of HLA-C and HCP5 gene regions with the clinical course of HIV-1 infection. *AIDS*. 2009 Jan;23(1):19–28.
53. Limou S, Le Clerc S, Coulonges C, Carpentier W, Dina C, Delaneau O, et al. Genomewide association study of an AIDS-nonprogression cohort emphasizes the role played by HLA genes (ANRS Genomewide Association Study 02). *J Infect Dis*. 2009 Feb;199(3):419–26.
54. Salgado M, Simon A, Sanz-Minguela B, Rallon NI, Lopez M, Vicario JL, et al. An additive effect of protective host genetic factors correlates with HIV nonprogression status. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Apr;56(4):300–5.
55. Ni J, Wang D, Wang S. The CCR5-Delta32 Genetic Polymorphism and HIV-1 Infection Susceptibility: a Meta-analysis. *Open Med (Warsaw, Poland)*. 2018;13:467–74.
56. Hutter G, Nowak D, Mossner M, Ganepola S, Mussig A, Allers K, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2009 Feb;360(7):692–8.
57. Allers K, Hutter G, Hofmann J, Loddenkemper C, Rieger K, Thiel E, et al. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5Delta32/Delta32 stem cell transplantation. *Blood*. 2011 Mar;117(10):2791–9.
58. Santa-Marta M, Brito PM de, Godinho-Santos A, Goncalves J. Host factors and HIV-1 replication: Clinical evidence and potential therapeutic approaches. *Front Immunol*. 2013;4(October):1–20.
59. Gu W-G, Chen X-Q. Targeting CCR5 for anti-HIV research. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Nov;33(11):1881–7.
60. Woollard SM, Kanmogne GD. Maraviroc: a review of its use in HIV infection and beyond. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:5447–68.
61. Hutter G, Bodor J, Ledger S, Boyd M, Millington M, Tsie M, et al. CCR5 Targeted Cell Therapy for HIV and Prevention of Viral Escape. *Viruses*. 2015 Jul;7(8):4186–203.
62. Reymond A, Meroni G, Fantozzi A, Merla G, Cairo S, Luzi L, et al. The tripartite motif family identifies cell compartments. *EMBO J*. 2001 May;20(9):2140–51.
63. Sokolskaja E, Luban J. Cyclophilin, TRIM5, and innate immunity to HIV-1. *Curr Opin Microbiol*. 2006 Aug;9(4):404–8.
64. Javanbakht H, An P, Gold B, Petersen DC, O'Huigin C, Nelson GW, et al. Effects of human TRIM5alpha polymorphisms on antiretroviral function and susceptibility to human immunodeficiency virus infection. *Virology*. 2006 Oct;354(1):15–27.
65. van Manen D, Rits MAN, Beugeling C, van Dort K, Schuitemaker H, Kootstra NA. The

- effect of Trim5 polymorphisms on the clinical course of HIV-1 infection. *PLoS Pathog.* 2008 Feb;4(2):e18.
66. Sewram S, Singh R, Kormuth E, Werner L, Mlisana K, Karim SSA, et al. Human TRIM5alpha expression levels and reduced susceptibility to HIV-1 infection. *J Infect Dis.* 2009 Jun;199(11):1657–63.
  67. Stavrou S, Ross SR. APOBEC3 Proteins in Viral Immunity. *J Immunol.* 2015 Nov;195(10):4565–70.
  68. Deeks SG, Walker BD. Human Immunodeficiency Virus Controllers: Mechanisms of Durable Virus Control in the Absence of Antiretroviral Therapy. *Immunity.* 2007;27(3):406–16.
  69. Sheehy AM, Gaddis NC, Choi JD, Malim MH. Isolation of a human gene that inhibits HIV-1 infection and is suppressed by the viral Vif protein. *Nature.* 2002 Aug;418(6898):646–50.
  70. Mehle A, Strack B, Ancuta P, Zhang C, McPike M, Gabuzda D. Vif overcomes the innate antiviral activity of APOBEC3G by promoting its degradation in the ubiquitin-proteasome pathway. *J Biol Chem.* 2004 Feb;279(9):7792–8.
  71. Biasin M, Piacentini L, Lo Caputo S, Kanari Y, Magri G, Trabattoni D, et al. Apolipoprotein B mRNA-editing enzyme, catalytic polypeptide-like 3G: a possible role in the resistance to HIV of HIV-exposed seronegative individuals. *J Infect Dis.* 2007 Apr;195(7):960–4.
  72. Jin X, Brooks A, Chen H, Bennett R, Reichman R, Smith H. APOBEC3G/CEM15 (hA3G) mRNA levels associate inversely with human immunodeficiency virus viremia. *J Virol.* 2005 Sep;79(17):11513–6.
  73. Cruz NVG, Amorim R, Oliveira FE, Speranza FAC, Costa LJ. Mutations in the nef and vif genes associated with progression to AIDS in elite controller and slow-progressor patients. *J Med Virol.* 2013 Apr;85(4):563–74.
  74. Murai J, Tang S-W, Leo E, Baechler SA, Redon CE, Zhang H, et al. SLFN11 Blocks Stressed Replication Forks Independently of ATR. *Mol Cell.* 2018 Feb;69(3):371–384.e6.
  75. Li M, Kao E, Gao X, Sandig H, Limmer K, Pavon-Eternod M, et al. Codon-usage-based inhibition of HIV protein synthesis by human schlafen 11. *Nature.* 2012 Nov;491(7422):125–8.
  76. Abdel-Mohsen M, Raposo RAS, Deng X, Li M, Liegler T, Sinclair E, et al. Expression profile of host restriction factors in HIV-1 elite controllers. *Retrovirology.* 2013;10(1):1–13.