



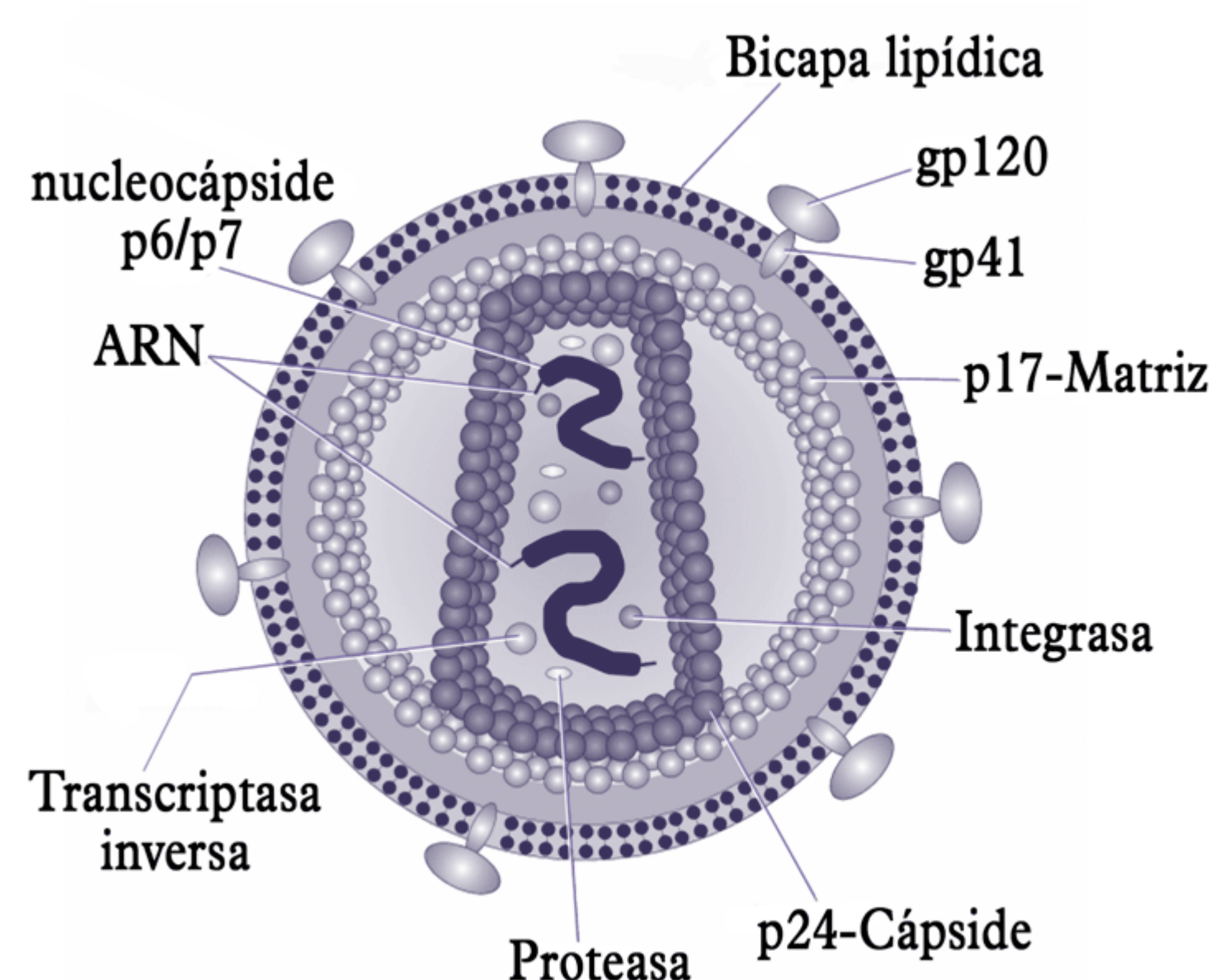
CONTROLADORES DE ÉLITE EN VIH

Víctor Luque Padilla

Trabajo de Fin de Grado. Febrero 2020

INTRODUCCIÓN

El VIH es un retrovirus que infecta los linfocitos T CD4+ del ser humano. El virus entra en las células a infectar, allí mediante la retrotranscripción genera un DNA proviral que con la integrasa se incorpora en el genoma humano. Activará la maquinaria celular para crear copias del virus que saldrán del linfocito para seguir infectando.



El ciclo viral acaba provocando una inmunodeficiencia en los pacientes no tratados que puede ser fatal.

Cerca del 0,33% de los pacientes consiguen mantener la viremia por debajo de 50 copias de RNA viral por mililitro de sangre en ausencia de tratamiento. Son los considerados como “Controladores de élite” (EC).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

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

El sistema inmune detecta las células infectadas por VIH gracias a los receptores HLA que presentan en su superficie antígenos virales. Estos son reconocidos por los linfocitos T CD8+ y les hace activar a las células NK que lisan la célula afectada. Normalmente el virus muta y consigue evitar el proceso. Algunos EC poseen la variante **HLA-B*2705** que presenta epítomos de forma no específica ➡ mutaciones virales no evitan la presentación por HLA. Otros EC poseen la variante **HLA-B*5701** que presenta sus epítomos más específicamente ➡ mutaciones necesarias para escapar inviabilizan al virus. El virus responde disminuyendo la cantidad de HLA expresado, pero el organismo lo detecta con las proteínas KIR (**KIR3DS1**) ➡ activa la muerte celular.

- Gen HCP5

El gen HCP5 es un retrovirus endógeno, es decir, asimilado en el genoma humano.

Algunos EC tienen la variante **rs2395029** que produce un RNA no codificante con homología con la retrotranscriptasa ➡ interacción con el ciclo viral.

- Gen CCR5

Codifica para el receptor CCR5 reconocido junto al receptor CD4 en la detección de los linfocitos por parte del VIH y necesarios para su entrada.

La mutación **CCR5Δ32** genera receptores CCR5 con una delección en su cadena ➡ pierden su viabilidad como receptores imprescindibles en la entrada.

- Gen TRIM5α

Codifica para el factor de restricción TRIM5α ➡ desensambla la cápside viral prematuramente exponiendo el contenido a otros factores antivirales.

La variante **R136Q** actúa de una manera más eficaz y se ha visto sobrerrepresentada en poblaciones no infectadas.

- Genes APOBEC3

Las proteínas APOBEC3 se incorporan al virion en la célula productora para actuar en la nueva célula infectada. Allí, provocan desaminaciones en la cadena DNA negativa para generar un DNA proviral hiper mutado ➡ inviabilidad del virus. Los EC sobreexpresan **APOBEC3G**.

- Gen SLFN11

El VIH induce la expresión celular de tRNAs ricos en A/T necesarios para su síntesis proteica.

El gen **SLFN11** codifica para la proteína schlafen11 ➡ reduce la expresión de dichos tRNAs disminuyendo la síntesis proteica viral.

CONCLUSIONES

- Todos los mecanismos son relevantes, aunque sólo parecen determinantes en conjunto. Esto explicaría por qué los EC representan un porcentaje bajo de los pacientes.
- El estudio de dichos mecanismos puede abrir ventanas nuevas a la terapéutica para alcanzar una cura efectiva que ayude a los pacientes no EC.

OBJETIVOS

- 1) Revisar qué particularidades genéticas de los EC les son útiles frente al virus
- 2) Describir los mecanismos diferenciales desencadenados que favorecen la lucha contra la infección.

METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica de diversos artículos relacionados publicados en PubMed.

BIBLIOGRAFÍA

