

INFLUENCIA DE LOS FACTORES GENÉTICOS DEL HUÉSPED EN LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)*

(HOST GENETIC INFLUENCES ON HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION)

Carlos Darío Ramírez M.

*Cátedra de Bioquímica, Departamento de Ciencias Fisiológicas,
Escuela de Medicina José María Vargas, Universidad Central de Venezuela (UCV).
Apartado Postal 6750, Carmelitas, Caracas 1010, Venezuela.
Telefax: +58-212-5621643. E-mail: carlosdarioaramirez@yahoo.es*

RESUMEN

Después de la exposición a un patógeno, el huésped puede resistir la infección, permanecer sub-clínicamente infectado, o progresar a través de múltiples etapas desde una infección leve a estados muy severos. Secuelas crónicas pueden o no ocurrir. Una compleja trama de factores virales y del huésped, muchos de los cuales sólo recientemente se comienzan a entender, determinan el curso de la infección por VIH. La existencia de individuos que han estado expuestos y que no desarrollan la enfermedad (no infectados) sugiere la existencia de inmunidad natural y adquirida al VIH, y esto es un determinante principal del resultado clínico. Hasta el presente han sido identificados diversos factores genéticos del huésped que determinan la infección por VIH. Varios genes y polimorfismos han sido identificados que confieren susceptibilidad (riesgo) y/o resistencia a la infección por VIH, entre los que podemos citar a los receptores de quemoquinas y sus ligandos CCR5-D32, CCR2-V64I, el factor 1 derivado de las células del estroma (SDF1), CX3CR1, y los polimorfismos del promotor de CCR5; los alelos clase I y II del HLA; así como también los distintos factores solubles inhibitorios; las citoquinas, que intervienen en las infecciones concomitantes que afectan el curso clínico de la enfermedad, y un nuevo gen recientemente identificado, CEM15/APOBEC3G. Se discuten en esta revisión, los aspectos relacionados con las interacciones entre los genes y sus efectos sobre la infección por VIH, las investigaciones relacionadas con estos genes, y las nuevas tendencias en el desarrollo de estrategias terapéuticas como la fármaco-genética y el desarrollo de vacunas, basados en el conocimiento de la genética molecular del virus y su huésped. La efectividad de dichas estrategias ayudará a trazar nuevas líneas de investigación y de desarrollo, en cuanto al control y prevención de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: VIH, INTERACCIÓN HUÉSPED-PATÓGENO, CCR5, CCR2, SDF1, CX3CR1, HLA, CITOQUINAS, QUEMOCINAS, CEM15/APOBEC3G, SUSCEPTIBILIDAD, RESISTENCIA.

* Esta revisión está basada en una conferencia del autor en el "Segundo Curso Internacional Sobre Manejo Integral de Pacientes Infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)", que se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" de Caracas en Septiembre de 2002.

ABSTRACT

After the pathogen exposure, the host can resist the infection, remain sub-clinically infected or progress through of multiple stages from a negligible infection to very serious stages. Chronic sequels can be present or not. A complex network of host and viral factors, many of which are only beginning to be understood, determines the course of HIV-infection. The existence of long-term non-progressors and exposed to the infection, but yet uninfected, suggest that natural and acquired immunity to HIV exist and is a major determinant of clinical outcome. To date, have been identified several host genetic factors that confer susceptibility and resistance to HIV-infection. Some of these identified factors are chemokine receptors family members and its ligands; CCR5-D32, CCR2-V64I, SDF1, CX3CR1. Others are the host's human leucocytes antigen (HLA) alleles and haplotypes class I and II, several others soluble factors and cytokines, that determines clinical course of disease, and a novel gene CEM15/APOBEC3G, recently identified. This review will focus on the interactions between these genes and its effects on HIV-infection and progression to AIDS, and the application of this knowledge to therapeutic strategies involving new chemotherapeutic agents, immune modulation, and vaccine development, based on molecular genetics of virus and host. Effectiveness of such strategies can be used to delineate new investigations related to control and prevention of disease.

KEYWORDS: HIV, HOST-PATHOGEN INTERACTION, CCR5, CCR2, SDF1, CXCR1, HLA, CYTOKINES, CHEMOKINES, CEM15/APOBEC3G, SUSCEPTIBILITY, RESISTANCE.

INTRODUCCIÓN

El número acumulado de individuos infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1), el agente etiológico del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), ha superado la barrera de 20 millones por año. La infección por VIH también supera a la malaria como la principal causa de infección mortal entre los adultos a nivel mundial. El VIH-1 ataca directamente las defensas del huésped infectando a los linfocitos T, macrófagos y células dendríticas del sistema inmune y se replica mejor cuando estas células se activan. Por lo tanto, los eventos que disparan la respuesta inmune específica a la infección, exponen al sistema inmune a ciclos repetidos de activación y subsiguiente infección

de las células inmunitarias, y destrucción. En los últimas dos décadas, una investigación extensa e importante ha dado lugar al inicio del conocimiento de cuál es el mecanismo de entrada del VIH-1 en las células del huésped, su replicación, cuáles son las células blanco susceptibles y la generación específica de inmunidad, lo cual ha permitido el estudio de la transmisión viral y la progresión de la enfermedad, para dar lugar a lo que hoy día se conoce como la “patogénesis del VIH”.

Marcadas diferencias individuales en la susceptibilidad a la infección y la progresión de la enfermedad han sido observadas en casi todas las infecciones. Esta revisión analizará la reciente evidencia de la influencia de los factores genéticos del huésped sobre la transmisión del VIH-1 y la progresión del síndrome de inmunodeficiencia humana. Estos genes han sido clasificados en dos categorías: primera, los genes que codifican receptores celulares, ya sea que estos medien la entrada a la célula o sirvan de ligandos para estas proteínas; segunda, los genes dentro del sistema principal de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés) los cuales regulan la respuesta inmune del huésped a la infección.

La biología de la entrada celular del VIH-1

La entrada celular del VIH-1 requiere la unión tanto a células CD4⁺ [1-3], como a uno de los siete receptores de las quemocinas que están acoplados a proteínas G, los cuales actúan como co-receptores [4-11] (Figura 1). Las cepas de VIH-1 han sido caracterizadas previamente por su capacidad para producir sincicio posteriormente a la infección, en líneas celulares neoplásicas (fenotipo viral) [12, 13]. Los virus que inducen sincicio (SI) son frecuentemente hallados en estadios tardíos o progresivos de la enfermedad, mientras que aquellos virus que no inducen el sincicio (NSI) están presentes a todo lo largo de la enfermedad [12, 13]. El VIH-1 también puede ser clasificado por su capacidad para infectar primariamente macrófagos y líneas celulares T CD4⁺ (tropismo celular). Todos los aislados de VIH-1 se pueden replicar en células T primarias. Sin embargo, los aislados SI que han sido adaptados a líneas celulares T no pueden replicarse en los macrófagos, mientras



Acta Científica
de la Sociedad
Venezolana
de Bioanalistas
Especialistas

Influencia de los Factores
Genéticos del Huésped
en la Infección por el
Virus de la
Inmunodeficiencia
Humana (VIH)

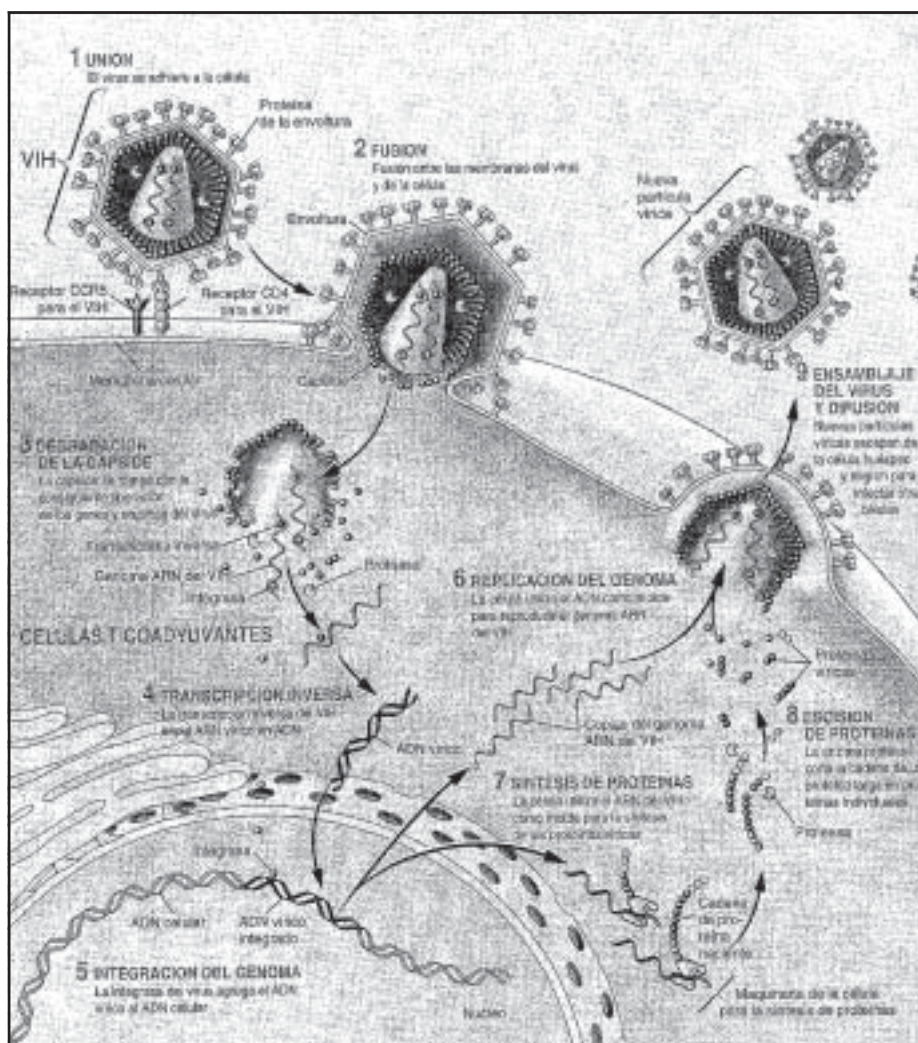


Figura 1. Ciclo de vida del virus de inmunodeficiencia humana, en el que se observan los principales pasos del mismo.

que algunos, pero no todos, aislados primarios NSI y SI pueden infectar macrófagos. Este simple paradigma se complica por la presencia de cepas de VIH-1 con tropismo dual que contienen tanto constituyentes NSI como SI capaces de infectar a líneas celulares T y macrófagos. Clones con tropismo dual molecular también han sido descritos [4].

QUEMOCINAS, CITOQUINAS Y OTROS FACTORES SOLUBLES

Con el descubrimiento de la familia de los receptores de las quemocinas como co-receptores de la entrada del VIH, las cepas de VIH-1 también pueden ser clasificadas por la utili-

zación del co-receptor. Estrictamente, los virus NSI utilizan primariamente a CCR5 como receptor y son llamados “R5 VIH-1”, mientras que los virus SI emplean el receptor de quemocinas CXCR4 y son llamados “X4 VIH-1” [14]. Sin embargo, muchos aislados primarios SI usan CXCR4 en conjunto con CCR5 (R5X4 VIH-1) [14-16]. No todos los aislados SI son capaces de infectar macrófagos [17] y no todos los aislados que usan CCR5 pueden infectar macrófagos [16, 18]. Algunos aislados pueden infectar macrófagos [17]. De manera que la intersección entre el fenotipo viral, el tropismo celular y la utilización del co-receptor es un tanto compleja y no puede ser vista como una simple generalización.

Las quemocinas

Un hecho importante en el entendimiento de la patogénesis del VIH, así como también de los factores del huésped que pueden afectar la progresión de la enfermedad y la susceptibilidad a la infección, fue la identificación en 1996 de los receptores de las quemocinas como necesarios co-receptores para la entrada del VIH en las células CD4⁺ [7-11]. Las quemocinas son sustancias quemo-atrayentes secretadas en el sitio de la infección o en las heridas [19]. Se conoce desde mediados de 1980 que la presencia de CD4 sobre la superficie de la célula es necesaria pero no suficiente para la entrada del VIH dentro de la célula. Además, es conocido que las células CD8 secretan sustancias que interfieren con la capacidad del VIH para infectar las células. En el año de 1995, Cocchi y colegas [20] identificaron estas sustancias como RANTES (Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted); proteína inflamatoria del macrófago-1a (MIP-1a); y MIP-1b. Se ha sugerido que estas sustancias se unen a un receptor que el virus requiere para la entrada a la célula.

En 1996, Feng y colegas [11] aislaron CXCR4 (originalmente referido como una “fusina”), un receptor de quemocinas localizado sobre células T, que las células T-trópicas del VIH usa como co-receptor junto con CD4. Sin embargo, se conoce que RANTES, MIP-1a, y MIP-1b suprimen a los macrófagos trópicos (M-trópicos) pero no a los virus T-trópicos. En este mismo año, varios grupos publicaron resultados mostrando que el receptor para RANTES, MIP-1a, y MIP-1b era un receptor de quemocina llamado CCR5 (originalmente llamado “CKR-5”) que está presente en macrófagos, monocitos y en algunas células T [7, 9, 10]. El VIH usa estos receptores de quemocinas como co-receptores para la entrada. La interacción entre la proteína de la cubierta del virus gp120 y CD4 induce un cambio conformacional que permite la interacción entre el virus y el receptor de la quemocina y la fusión del virus en la membrana de la célula huésped [21-24].

De manera que el modelo actual es que las cepas M-trópicas de VIH infectan macrófagos, monocitos y células T, empleando la

expresión de CD4 y CCR5 del huésped como co-receptores. Las cepas T-trópicas infectan células T usando CD4 y CXCR4 como co-receptores [14] (figura 2). Sin embargo, el sistema de quemocinas es complejo y a menudo redundante, y este modelo no siempre se aplica. Por ejemplo, algunas cepas M-trópicas del VIH pueden usar otros co-receptores como CCR2 o CCR3, en lugar de CCR5 para entrar a los macrófagos. Además, han sido aisladas variantes que inducen sincicio con tropismo dual que pueden usar CCR5 o CXCR4 como co-receptores [4, 8, 25].

Los ligandos naturales del huésped para estos co-receptores son relevantes puesto ellos pueden interferir con la entrada del VIH dentro de las células blanco. CCR5 se une a RANTES, MIP-1a, y MIP-1b, que son miembros de la familia de las b-quemocinas y a menudo son llamadas como quemocinas que usan CCR5. CXCR4 se une a un miembro de la familia de las a-quemocinas, el factor 1 derivado de las células del estroma (SDF-1). CCR2 se une a la proteína quemoatáctica del monocito-1 (MCP-1) por medio de MCP-5. CCR3 se une a MCP-3 y MCP-4 y a las eotaxinas 1 y 2 [19].

Los ligandos para los receptores de las quemocinas pueden bloquear la entrada viral interfiriendo con la unión del virus al recep-

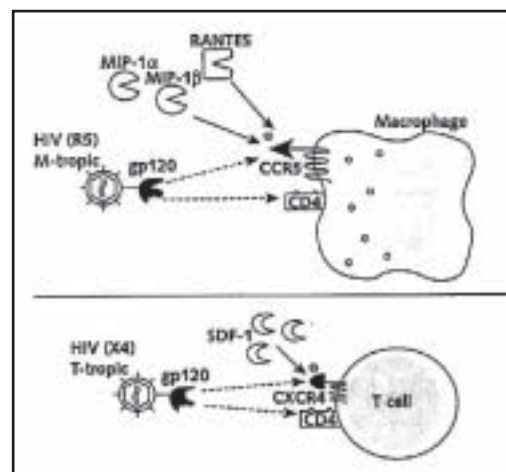


Figura 2. Interacción del VIH y sus co-receptores. La interacción de la proteína de la envoltura del virus, gp120, y CD4 induce un cambio conformacional que permite la interacción entre el virus y el receptor de quemocina, y la fusión del virus y la membrana de la célula huésped.



Acta Científica
de la Sociedad
Venezolana
de Bioanalistas
Especialistas

Influencia de los Factores
Genéticos del Huésped
en la Infección por el
Virus de la
Inmunodeficiencia
Humana (VIH)

tor o por “down-regulation” del receptor [26]. Las quemoquinas RANTES, MIP-1a y MIP-1b, pueden bloquear las cepas M-trópicas de VIH, mientras que el SDF-1 puede bloquear cepas T-trópicas. Las células T CD4 de personas expuestas y no infectadas producen niveles aumentados de RANTES, MIP-1a, y MIP-1b para suprimir la replicación de cepas M-trópicas del VIH-1 [27, 28]. Altos niveles de estas quemoquinas han sido asociados con progresión baja de la enfermedad [29]. Sin embargo, otros estudios no han encontrado diferencias cuantitativas en la producción de RANTES, MIP-1a o MIP-1b en células mononucleares de sangre periférica en parejas heterosexuales discordantes [30] o entre no-progresores a largo plazo y progresores [31].

Los hallazgos de que los receptores de quemoquinas son usados por el VIH como co-receptores para la entrada a la célula, dieron como resultado el descubrimiento de factores genéticos del huésped que pueden afectar la susceptibilidad a la infección con VIH o la velocidad de progresión de la enfermedad, una vez que el individuo se infecta. El mejor caracterizado de estos rasgos genéticos es la mutación CCR5-D32, que fue identificada en 1996 [32-34]. La mutación es una delección de 32 pares de bases en el segmento del gen que codifica para la segunda asa (loop) extracelular de la proteína, que da como resultado una proteína acortada. El mecanismo de resistencia a la infección en individuos con exposición repetida fue dado por estos estudios, en los que individuos homocigotos para la mutación eran resistentes a la infección con VIH, no obstante estar infectados con cepas T-trópicas del virus. Dean y colegas [32] estudiaron una cohorte de personas con hemofilia, usuarios de drogas intravenosas, y hombres homosexuales. Diecisiete de 612 personas no infectadas (comparadas con 0 de 1343 personas infectadas) fueron homocigotos para la mutación CCR5-D32. Además, en el estudio multicéntrico del SIDA en Chicago [35] en la cohorte de hombres homosexuales, la homocigosis del alelo fue de 3.6% entre personas no infectadas comparada con 1.4% de prevalencia en muestras de sangre de hombres caucásicos y 0% de prevalencia entre personas infectadas con VIH. Existen algunos reportes de personas infectadas con VIH y que son homocigotos

para la mutación CCR5-D32 [36-39]. Un estudio de una persona demostró que el virus aislado era homogéneo, T-trópico, inductor de sincicio y usaba exclusivamente CXCR4 para la entrada [40].

Con pocas excepciones [34, 41], muchos estudios han encontrado que las personas heterocigotas para la mutación CCR5-D32 no son menos susceptibles a la infección [32, 34, 40]. Algunos datos sugieren, sin embargo, que los heterocigotos para la mutación CCR5-D32 tienen progresión retardada para el SIDA o la muerte [34, 42-46]. En el estudio de Dean y colegas [32], la frecuencia de heterocigotos fue significativamente mayor en no-progresores a largo plazo que en progresores y progresores rápidos. Liu y colegas [33] encontraron que en células mononucleares de sangre periférica de padres de personas homocigotos no-infectadas, el virus se replicaba menos eficientemente. Presumiblemente, la heterocigosis limita el número de co-receptores disponibles para la unión del VIH. De hecho, la densidad de CCR5 sobre la superficie de células T CD4⁺ ha sido correlacionada con carga viral, en personas con infección por VIH y no tratadas [47].

Otras Mutaciones en la región codificadora del gen CCR5 han sido identificadas [48]. Una mutación puntual en CCR5, una sustitución TA en la posición 303, codifica para una proteína truncada, que cuando se encuentra en heterocigotos compuestos con D 32, produce un fenotipo de resistencia a aislados primarios de VIH-1 *in vitro* [49, 50].

Otra mutación que afecta la progresión de la enfermedad es CCR2-V64I, la cual da lugar a niveles normales de expresión del receptor CCR2. Esta mutación no ha sido reportada como afectadora de la susceptibilidad a la infección, pero en individuos infectados con VIH homocigotos o heterocigotos para esta mutación, la progresión del SIDA o la muerte es más lenta [42, 43, 45, 51]; algunos estudios; sin embargo, no han confirmado este efecto sobre la progresión de la enfermedad [46, 52]. A diferencia de la mutación CCR5, que se encuentra primariamente en personas de origen caucásico, la frecuencia del alelo CCR2-V64I es de 10% a 25%, en negroides y caucásicos, respectivamente, y en todos los

grupos étnicos estudiados. Los estudios con trabajadores sexuales infectados en Nairobi, sugieren que la presencia de la mutación ayuda a explicar la baja progresión en 21% a 46% de los progresores lentos [53].

El factor derivado de las células del estroma 1, SDF-1, es una tercera clase de factor genético que puede afectar la progresión del SIDA. Ha sido demostrado que el SDF-1 bloquea la infección con la variante X4 del VIH-1 [5]. El gen mutado, SDF-1 3'a, involucra una mutación en una región no transcrita del gen y puede regular positivamente la síntesis de SDF-1, inhibiendo competitivamente las cepas T-trópicas del VIH. Las personas con infección por VIH que tienen esta mutación en forma homocigoto, tienen una progresión retardada al SIDA, pero no presentan susceptibilidad disminuida a la infección con VIH [43, 51]. Por el contrario, otros estudios han mostrado que la homocigosis de SDF-1 3'a está asociada con progresión acelerada de la enfermedad [54, 55], replicación viral incrementada [36], o no efecto sobre la progresión de la enfermedad [45]. Sin embargo, uno de estos estudios [55] demostró una supervivencia prolongada después del diagnóstico del SIDA, lo cual sugiere un efecto protector a largo plazo del estado homocigoto.

Otros polimorfismos genéticos han sido identificados dentro de la región promotora o reguladora de CCR5, los cuales pueden afectar la transmisión del VIH o la progresión de la enfermedad, posiblemente a través de efectos sobre los niveles de expresión de CCR5 [56]. Las personas infectadas con VIH que son homocigotos para el alelo 59029-G dentro de la región promotora reguladora pueden progresar al SIDA más lentamente que aquellas que son homocigotos para el alelo 59029-A [57]. Otros haplotipos del promotor dan lugar a una progresión más rápida de la enfermedad [43]. La homocigosis para el alelo CCR5-59356-T, un polimorfismo que ocurre más frecuentemente en personas de origen africano que en Caucásicos o Hispanos, ha sido asociado con una tasa ancestral de transmisión perinatal del VIH-1 [58].

El CX3CR1 ha sido descrito como un co-receptor del VIH, que se expresa principalmente en cerebro, cuyo ligando es la fractalquina. La homocigosis para el alelo CX3CR1-I249

M280, ha sido asociada con progresión acelerada de la enfermedad [59]. Trabajos recientes han sugerido además, que los polimorfismos en el promotor de RANTES pueden influenciar los riesgos para la infección por VIH y la progresión de la enfermedad [60]. Estos hallazgos pueden explicar los resultados previos sobre el papel putativo protector de RANTES.

Las citoquinas

Las quemocinas son un sub-grupo de la red compleja de las citoquinas. Estas son secretadas por las células del sistema inmune y otros tipos de células, como los fibroblastos, y están involucradas en la inmuno-regulación. El continuo balance de la replicación del VIH en el huésped está determinado por la red de citoquinas, las cuales pueden ser tanto inhibitorias como estimulantes e incluso exhibir simultáneamente ambas propiedades. Los estudios *in vitro* de células mononucleares de sangre periférica y de nódulos linfáticos de personas infectadas por VIH, indican que estas citoquinas controlan la replicación del VIH. Algunas citoquinas como el factor de necrosis tumoral-a (TNF-a), el factor de necrosis tumoral-b (TNF-b), interleucina-1 (IL1), y la interleucina-6 (IL-6) son citoquinas pro-inflamatorias cuyos niveles están elevados en personas infectadas con VIH y que aumentan la replicación del VIH [61, 62]. El TNF-a es quizás el más importante y potente de las citoquinas que induce el VIH, activa a NK-kB, un factor de Transcripción celular que induce la expresión de VIH [63, 64]. Por contraste, el interferón-a, el interferón-b, y la interleucina-16 suprimen la replicación del VIH [65]. Otras citoquinas, tales como la interleucina-2, la interleucina-4, la interleucina-10, el TGF-b y el interferón-g, inducen o suprimen la expresión del VIH, dependiendo de las condiciones experimentales [66-69], aun cuando su papel *in vivo* no está claro. Importantes interacciones ocurren entre estas citoquinas. La interleucina-10 inhibe la replicación del VIH bloqueando la secreción del TNF-a y la interleucina-6 [70]. Además, las redes de quemocinas e interleucinas pueden interactuar. Por ejemplo, la interleucina-2 regula negativamente la expresión de CCR1, CCR2 y CCR3, mientras que otras citoquinas pueden afectar la



Acta Científica
de la Sociedad
Venezolana
de Bioanalistas
Especialistas

Influencia de los Factores
Genéticos del Huésped
en la Infección por el
Virus de la
Inmunodeficiencia
Humana (VIH)

expresión de CCR5 y CXCR4. Se ha observado también que existe una variabilidad individual en el balance de estas citoquinas y que la misma puede afectar la progresión de la enfermedad [71].

Otros factores solubles

En 1996, Walter y colegas [72] demostraron que la eliminación de las células CD8 de células mononucleares de sangre periférica de pacientes infectados con VIH, daba lugar a un incremento importante de la replicación viral en las células CD4 restantes. Esta supresión del VIH por parte de las células CD8 se pensaba estaba mediada, al menos parcialmente, por factores solubles, ya que la supresión ocurre sin que medie el contacto célula-célula entre las células efectoras CD8 y las células CD4, lo cual implica la existencia de una membrana semipermeable. Una conclusión lógica podría ser que las quemocinas, las cuales son los ligandos naturales para los co-receptores del VIH y que suprimen la infección del VIH *in vitro*, son en realidad estos factores. Sin embargo, otros estudios de la actividad supresora de las células CD8 sugieren que no son RANTES, MIP-1a o MIP-1b, los responsables de la actividad supresora mediada por estos factores solubles. La identificación de tales factores ha resultado elusiva [62, 71, 73]. Aun hoy existe la controversia sobre la identificación y el papel de factores solubles no-citolíticos, no restringidos por HLA en células CD8, en la prevención de la adquisición de la infección por VIH y en el control de la progresión de la enfermedad [73, 74, 75].

La lectina que une manosa (MBL, Mannose-binding lectin), es una lectina calcio-dependiente que juega un papel muy importante en la inmunidad innata a las infecciones, y que actúa por activación de la vía clásica del complemento y la fagocitosis. Esta lectina actúa como un factor opsónico que se puede unir a diferentes patógenos, incluyendo al VIH [76]. Bajas concentraciones séricas de MBP pueden tender a un defecto opsónico [77, 78], y son el resultado de tres sustituciones nucleotídicas independientes en el exón 1 [79, 80] y de polimorfismos de la región promotora del gen MBP [81]. Diversos estudios *in vitro* han mostrado que MBL es capaz de

unirse al antígeno de superficie gp120 del VIH, y diversas variantes de este gen están asociadas con un incremento del riesgo de la infección por VIH en Escandinavos [82]. Estas variantes alélicas están relacionadas con una supervivencia corta después del diagnóstico del SIDA. La tasa de progresión de la enfermedad no pudo ser evaluada, ya que se desconocía la fecha de seroconversión de los pacientes infectados. No obstante que la concentración de lectina en suero se correlaciona con los genotipos de la MBP, la misma no difiere significativamente entre los pacientes en las diferentes etapas de la enfermedad. Puesto que las serina-proteasas asociadas con MBP usan a C4 para activar el complemento [83], diversos autores proponen que la variante con alelos nulos de C4 asociada con progresión rápida al SIDA, en conjunto con las variantes del gen MBP, son cofactores en la progresión de la enfermedad [84, 85].

EL COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD (MHC)

El complejo de genes de histocompatibilidad, localizado en el cromosoma 6 humano, contiene muchos genes individuales que regulan la función o respuesta inmune. Este complejo está compuesto de moléculas de clase I (A, B, C, D, E, F, G), clase II (DM, DP, DQ, DR), genes que codifican para TAP (Transporter for Antigen Processing), polipéptidos de bajo peso molecular del proteasoma, factores del complemento (Bf, C2, C4), y el factor de necrosis tumoral, entre otros muchos genes [86]. El papel de los genes HLA del huésped en la progresión del SIDA, han sido estudiados en diferentes poblaciones y entre diversos grupos de riesgo. Dos haplotipos extendidos, HLA A1-Cw7-B8-DR3-DQ2 [87-89] y HLA A11-Cw4-B35-DR1-DQ1 [88, 89, 90, 91], han sido asociados con una progresión más rápida del SIDA, medida por medio de disminución o declive de las células T CD4⁺, SIDA vs. VIH-1 + SIDA-libre, y tiempo para el SIDA. Sin embargo, el estudio de Kaplan y colegas [89], reportaron una asociación entre DR1 y un declive menor de las células T CD4⁺. Sin embargo, han sido reportados diversas asociaciones entre otros alelos del HLA y la progresión rápida del SIDA: A23 [91,92], A24 [94], A26 [91, 92],

B21 [89], B38 [92]. En otros estudios se ha reportado asociación con la progresión retardada del SIDA y DR4 [89, 93], DR7 [90-92], B17 [94], B27 [91, 92], B51 [91], y B57 [91, 92]. Algunos alelos clase II DR5 y DR6 están asociados en algunos estudios con progresión rápida de la enfermedad [91-93], pero se correlacionan con progresión baja de la enfermedad en otro estudio [95]. En un estudio reciente, Migueles y colegas [96] con una cohorte más estrictamente definida de potenciales progresores a largo plazo (personas con conteo estable de células CD4 y niveles de ARN vírico < 50 copias/mL después de al menos de dos años de infección por VIH no tratada, muchos de los cuales permanecieron infectados por más de 13 años) demostraron una asociación dramática entre el alelo de clase I B*5701 y la infección no progresiva. En 85% de estos no-progresores (11 de 13), y sólo el 9.5% de los progresores (19 de 200) tenían este alelo.

El papel exacto de los haplotipos HLA en la progresión del SIDA es aún controversial. Varias teorías han sido propuestas para explicar la asociación entre los haplotipos HLA y la progresión de la enfermedad [97, 98]. Un posible mecanismo es la capacidad variable de diferentes moléculas HLA en la presentación de antígenos HIV-1 e inducir una fuerte respuesta inmune. Se puede especular que algunas moléculas HLA, tales como B35, asociadas con la progresión acelerada del SIDA, fallan en la presentación de epitopos a los linfocitos T citotóxicos (CTL). Tomiyama y colegas [99] demostraron que, no obstante las moléculas HLA B35 son capaces de presentar muchos epitopos VIH-CTL, las mutaciones naturales de los epitopos HLA B35 restringidos VIH-CTL afectan el reconocimiento de los CTL por medio de mecanismos que reducen la unión del péptido y el reconocimiento del receptor de las células T (TCR). Otro mecanismo propuesto está basado en el mimetismo de la región gp120 del VIH. Un reciente estudio demostró una considerable homología entre los productos de DR5 y DR6, y la región carboxilo-terminal del asa V3 de la envoltura del VIH-1 [95]. En este estudio, los alelos DR fueron asociados con la progresión retardada del SIDA, y los autores propusieron que estos alelos pueden sesgar el repertorio de TCR anti-VIH por

medio de un mecanismo de mimetismo. Esto sugiere que el mimetismo del HLA puede influenciar el resultado por pérdida de las células T CD8 auto-reactivas, que podrían de otra manera ser dañinas para el huésped por destrucción de las células T CD4 infectadas con VIH.

EL GEN CEM15/APOBEC3G

Los virus han desarrollado diversas estrategias no-inmunes para contrarrestar los mecanismos de los huéspedes que le confieren resistencia a las infecciones. Las proteínas Vif (Virion infectivity factor) son codificadas por los virus de inmunodeficiencia de los primates, y más notablemente por el VIH-1 humano. Estas proteínas son potentes reguladores de la infección y la replicación, y son por consiguiente, esenciales para las infecciones patogénicas *in vivo*. La proteína Vif del VIH-1, parece requerirse durante las etapas tardías de la producción del virus, para la supresión de un fenotipo antiviral innato que reside en los linfocitos T humanos. De manera que, en ausencia de Vif, la expresión de este fenotipo da lugar a progenies de viriones no infecciosos [100, 101, 102]. En el año 2002, Sheehy y colegas [103] aislaron un gen humano (CEM15/APOBEC3G; apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like 3G) que inhibe la infección por VIH y que es suprimido por la proteína Vif. Esta proteína facilita la infectividad de la partícula bloqueando la actividad inhibitoria de CEM15, la proteína celular encapsulada del virión que es capaz de inducir hipermutación GA en el ADN viral recién sintetizado [104, 105]. Muy recientemente, Mariani y colegas [106] reportan la formación de un complejo de Vif con la APOBEC3G humana, el cual previene su encapsulación en el virión. Pero en el caso del ratón, no se puede formar un complejo estable. La proteína Vif reduce dramáticamente la cantidad de APOBEC3G humana encapsulada en los viriones VIH, pero no previene la encapsulación de la APOBEC3G del ratón. Por lo tanto, estas enzimas son potentes inhibidores de la replicación del VIH-1 en estado nativo. Esta interacción especie-específica puede jugar un papel en la restricción VIH-1 en los humanos. En conjunto, estos hallazgos sugieren que existe la posibilidad de intervención terapéu-



Acta Científica
de la Sociedad
Venezolana
de Bioanalistas
Especialistas

Influencia de los Factores
Genéticos del Huésped
en la Infección por el
Virus de la
Inmunodeficiencia
Humana (VIH)

tica, ya sea induciendo APOBEC3G o bloqueando su interacción con Vif, lo cual puede ser beneficioso clínicamente.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

La asociación del VIH con ciertos haplotipos HLA y mutaciones en los genes de los receptores de las quemocinas, apoyan un componente genético en la patogénesis del SIDA. Las discrepancias en los resultados (frecuencias y polimorfismos), así como también la presencia de diversos genes ponen de manifiesto la heterogeneidad del SIDA y de su componente inmune. Los resultados experimentales apoyan la presencia de genes trabajando independientemente (heterogeneidad) o en interacción (epistasia), así como también su interacción con el ambiente. Los nuevos genes hallados, de inmunidad natural a la infección, abren una nueva perspectiva en cuanto a las posibilidades terapéuticas, que incluyen el tratamiento en etapas tempranas, modulación inmune, vacunación terapéutica y el desarrollo de nuevos agentes quimioterapéuticos y de terapia génica.

REFERENCIAS

- Dalglish AG, Beverly PC, Clapham PR, Crawford DH, Greaves MF, Weiss RA: The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retroviruses. *Nature* 1984, 312:763-767.
- Klatzmann D, Champagne E, Chameret S, Gruet J, Guetard D, Hercend T, Gluckman JC, Montagnier L: T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. *Nature* 1984, 312:767-768.
- Maddon PJ, Dalglish AG, McDougal JS, Clapham PR, Weiss RA, Axel R: The T4 gene encodes the AIDS virus receptor and is expressed in the immune system and the brain. *Cell* 1986, 47:333-348.
- Doranz BJ, Rucker J, Yi Y, Smyth RJ, Samson M, Peiper SC, Parmentier M, Collman RG, Doms RW: A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the beta-chemokine receptors CKR-5, CKR-3, and CKR-2b as fusion cofactors. *Cell* 1996, 85:1149-1158.
- Bleul CC, Farzan M, Choe H, Parolin C, Clark-Lewis I, Sodroski J, Springer TA: The lymphocyte chemoattractant SDF-1 is a ligand for LESTER/fusin and blocks HIV-1 entry. *Nature* 1996, 382:829-832.
- Berson JF, Long D, Doranz GJ, Rucker J, Jirik FR, Doms RW: A seven-transmembrane domain receptor involved in fusion and entry of T-cell-tropic human immunodeficiency virus type 1 strains. *J Virol* 1996, 70:6288-6295.
- Alkhatib G, Combadiere C, Broder CC, Feng Y, Kennedy PE, Murphy PM, Berger EA: CC CKR5: a RANTES, MIP-1a, MIP-1b receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science* 1996, 272:1955-1958.
- Choe H, Farzan M, Sun Y, Sullivan N, Rollins B, Ponath, PD, Wu L, Mackay CR, LaRosa G, Newman W et al.: The b-chemokine receptors CCR3 and CCR5 facilitate infection by primary HIV-1 isolates. *Cell* 1996, 85:1135-1148.
- Deng H, Liu R, Ellmeier W, Choe S, Unutmaz D, Burkhart M, Di Marzio P, Marmon S, Sutton RE, Hill CM et al.: Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* 1996, 381:661-666.
- Dragic T, Litwin V, Allaway GP, Martin SR, Huang Y, Nagashima KA, Cayanan C, Maddon PJ, Koup RA, Moore JP, Paxton WA: HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokines receptor CC-CKR-5. *Nature* 1996, 381:667-673.
- Feng Y, Broder C, Kennedy PE, Berger EA: HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane G protein-coupled receptor. *Science* 1996, 272:872-877.
- Fenyo EM, Morfeldt ML, Chiodi F, Lind B, von Gegerfelt A, Albert J, Olausson E, Asjo B: Distinct replicative and cytopathic characteristics of human immunodeficiency virus isolation. *J Virol* 1988, 62:4414-4419.
- Tersmette M, Lang JMA, de Goede REY, de Wolf F, Eeftink-Schattenkerk JK, Schellekens PT, Coutinho RA, Huisman JG, Goudsmit J, Miedema F: Association between biological properties of human immunodeficiency virus variants and risk for AIDS and AIDS mortality. *Lancet* 1989, 8645:983-985.
- Berger EA, Doms RW, Fenyo E-M, Korber BTM, Littman DR, Moore JP, Sattentau OJ, Schuitemaker H, Sodroski J, Weiss RA : A new classification for HIV-1. *Nature* 1998, 391:240.
- Connor RI, Sheridan KE, Ceradini D, Choe S, Landau NR: Change in coreceptor use correlates with disease progression in HIV-1 infected individuals. *J Exp Med* 1997, 185:621-628.
- Dittmar MT, McKnight A, Simmons G, Clapham PR, Weiss RA, Simmonds P: HIV-1 tropism and co-receptor use. *Nature* 1997, 385:495-496.
- Chesebro B, Wehrly K, Nishio J, Perryman S: Mapping of independent V3 envelope determinants of human immunodeficiency virus type 1 macrophage tropism and syncytium formation in lymphocytes. *J Virol* 1996, 70:9055-9059.
- Cheng-Mayer C, Liu R, Landau NR, Stamatos L: Macrophage tropism of human immunodeficiency virus type 1 and utilization of the CC-CKR5 coreceptor. *J Virol* 1997, 71:1657-1661.
- Luster AD: Chemokines-chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 1998, 338:436-445.
- Cocchi F, DeVico AL, Garzino-Demo A, Arya SK, Gallo RC, Lusso P: Identification of RANTES, MIP-1 alpha, and MIP-1 beta as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+ T cells. *Science* 1995, 270:1811-1815.
- Rizzuto CD, Wyatt R, Hernández-Ramos N, Sung Y, Kwong PD, Hendrickson WA, et al.: A conserved HIV gp120 glycoprotein structure involved in chemokine receptor binding. *Science* 1998, 280:1949-1953.
- Wyatt R, Sodroski J: The HIV-1 envelope glycoproteins: fusogens, antigens, and immunogens. *Science* 1998, 280:1884-1888.
- Kwong PD, Wyatt R, Robinson J, Sweet RW, Sodroski J, Hendrickson WA: Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and neutralizing human antibody. *Nature* 1998, 393:648-659.
- Wu L, Gerard NP, Wyatt R, Choe H, Parolin C, Ruffing N, et al.: CD4-induced interaction of primary HIV-1 gp120 glycoproteins with chemokine receptor CCR-5. *Nature* 1996, 384:179-183.



25. Simmons G, Wilkinson D, Reeves JD, Dittmar MT, Beddows S, Weber J, et al.: Primary, syncytium-inducing human immunodeficiency virus type 1 isolates are dual-tropic and most can use either Lestr or CCR5 as coreceptors for virus entry. *J Virol* 1996, 70:8355-8360.
26. Amara A, Gall SL, Schwartz O, Salamero J, Montes M, Loetscher P, et al.: HIV coreceptor downregulation as antiviral principle: SDF-1 alpha-dependent internalization of the chemokine receptor CXCR4 contributes to inhibition of HIV replication. *J Exp Med* 1997, 186:139-146.
27. Paxton WA, Martin SR, Tse D, O'Brien TR, Skurnick J, VanDevanter N, et al.: Relative resistance to HIV-1 infection of CD4 lymphocytes from persons who remain uninfected despite multiple high-risk sexual exposures. *Nat Med* 1996, 2:412-417.
28. Furci L, Scarlatti G, Burastero S, Tambussi G, Colognesi C, Quillet C, et al.: Antigen-driven C-C chemokine-mediated HIV-1 suppression by CD4⁽⁺⁾ T cells from exposed uninfected individuals expressing the wild-type CCR-5 allele. *J Exp Med* 1997, 186:455-460.
29. Ullum H, Cozzi Lepri A, Victor J, Aladdin H, Phillips AN, Gerstoft J, et al.: Production of beta-chemokines in human immunodeficiency virus (HIV) infection: evidence that high levels of macrophage inflammatory protein-1beta are associated with decreased risk of HIV disease progression. *J Infect Dis* 1998, 177:331-336.
30. Mazzoli S, Trabattini D, Lo Caputo S, Piconi S, Blé C, Meacci F, et al.: HIV-specific mucosal and cellular immunity in HIV-seronegative partners of HIV-seropositive individuals. *Nat Med* 1997, 3:1250-1257.
31. McKenzie SW, Dallalio G, North M, Frame P, and Means RT Jr: Serum chemokine levels in patients with non-progressing HIV infection. *AIDS* 1996, 10:F29-F33.
32. Dean M, Carrington M, Winkler C, Huttley GA, Smith MW, Allikmets R, et al.: Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CCR5 structural gene. Hemophilia Growth and Development Study, Multicenter AIDS Cohort Study, Multicenter Hemophilia Cohort Study, San Francisco City Cohort, ALIVE Study. *Science* 1996, 273:1856-1862.
33. Liu R, Paxton WA, Choe S, Ceradini D, Martin SR, Horuk R, et al.: Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996, 86:367-377.
34. Samson M, Libert F, Doranz BJ, Rucker J, Liesnard C, farber CM, et al.: Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature* 1996, 382:722-725.
35. Huang Y, Paxton WA, Wolinsky SM, Neumann AU, Zhang L, He T, et al.: The role of a mutant CCR5 allele in HIV-1 transmission and disease progression. *Nat Med* 1996, 2:1240-1243.
36. Balotta C, Bagnarelli P, Violin M, Ridolfo AL, Zhou D, Berlusconi A, et al.: Homozygous D32 deletion of the CCR-5 chemokine receptor gene in an HIV-1 infected patient. *AIDS* 1997, 11:F67-F71.
37. Biti R, Ffrench R, Young J, Bennetts B, Stewart G, Liang T: HIV-1 infection in an individual homozygous for the CCR5 deletion allele [Letter]. *Nat Med* 1997, 3:252-253.
38. O'Brien TR, Winkler C, Dean M, Nelson JA, Carrington M, Michael N, et al.: HIV-1 infection in a man homozygous for CCR5 delta 32 [Letter]. *Lancet* 1997, 349:1219.
39. Theodorou I, Meyer L, Magierowska M, Katlama C, Rouzioux C: HIV-1 infection in an individual homozygous for CCR delta 32. SeroCo Study Group [Letter]. *Lancet* 1997, 349:1219-1220.
40. Michael NL, Nelson JA, KewallRamani VN, Chang G, O'Brien SJ, Mascola JR, et al.: Exclusive and persistent use of the entry coreceptor CXCR4 by human immunodeficiency virus type 1 from a subject homozygous for CCR5 delta 32. *J Virol* 1998, 72:6040-6047.
41. Hoffman TL, MacGregor RR, Burger H, Mick R, Doms RW, Collman RG. CCR5 genotypes in sexually active couples discordant for human immunodeficiency virus type 1 infection status. *J Infect Dis* 1997, 176:1093-1096.
42. Smith MW, Dean M, Carrington M, Winkler C, Huttley GA, Lomb DA, et al.: Contrasting genetic influence of CCR2 and CCR5 variants on HIV-1 infection and disease progression. Hemophilia Growth and Development Study, Multicenter AIDS Cohort Study (MACS), Multicenter Hemophilia Cohort Study (MHCS), San Francisco City Cohort (SFCC), ALIVE Study. *Science* 1996, 277:959-965.
43. Martin MP, Dean M, Smith MW, Winkler C, Gerrard B, Michael NL, et al.: Genetic acceleration of AIDS progression by a promoter variant of CCR5. *Science* 1998, 282:1907-1911.
44. de Roda Husman AM, Koot M, Cornelissen M, Keet IP, Brouwer M, Broersen SM, et al.: Association between CCR5 genotype and the clinical course of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997, 127:882-890.
45. Meyer L, Magierowska M, Hubert JB, Theodorou I, van Rij R, Prins M, et al.: C-C chemokine receptor variants, SDF-1 polymorphism, and disease progression in 720 HIV-infected patients. SEROCO Cohort. Amsterdam Cohort Studies on AIDS [Letter]. *AIDS* 1999, 13:624-626.
46. Ioannidis JP, O'Brien TR, Rosenberg PS, Contopoulos-Ioannidis DG, Goedert JJ: Genetic effects on HIV disease progression [Letter]. *Nat Med* 1998, 4:536.
47. Reynes J, Portales P, Segondy M, Baillat V, André P, Réant B, et al.: CD4⁺ T cell surface CCR5 density as a determining factor of virus load in persons infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2000, 181:927-932.
48. Carrington M, Kissner T, Gerrard B, Ivanov S, O'Brien SJ, Dean M: Novel alleles of the chemokine-receptor gene CCR5. *Am J Hum Genet* 1997, 61:1261-1267.
49. Quillent C, Oberlin E, Braun J, Rousset D, González-Canali G, Métais P, et al.: HIV-1 resistance phenotype conferred by combination of two separate inherited mutations of CCR5 gene. *Lancet* 1998, 351:14-18.
50. Garred P: Chemokine-receptor polymorphisms: clarity or confusion for HIV-1 prognosis? *Lancet* 1998, 351:2-3.
51. Hendel H, Hénon N, Lebuane H, Lachgar A, Poncelet H, Caillat-Zucman S, et al.: Distinctive effects of CCR5, CCR2, and SDF1 genetic polymorphisms in AIDS progression. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998, 19:381-386.
52. Schinkel J, Langendam MW, Coutinho RA, Krol A, Brouwer M, Schuitemaker H: No evidence for an effect of the CCR5D32⁺ and CCR2b 64I⁺ mutations on human immunodeficiency virus (HIV)-1 disease progression among HIV-1 infected injecting drug users. *J Infect Dis* 1999, 179:825-831.
53. Anzala AO, Ball TB, Rostron T, O'Brien SJ, Plummer FA, Rowland-Jones SL: CCR2-64I allele and genotype association with delayed AIDS progression in

- African women. University of Nairobi Collaboration for HIV research [Letter]. *Lancet* 1998, 351:1632-1633.
54. Brambilla A, Villa C, Rizzardi G, Veglia F, Ghezzi S, Lazzarin A, et al.: Shorter survival of SDF-1-3'A/3'A homozygotes linked to CD4⁺ T cell decrease in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 2000, 182:311-315.
 55. van Rij R, Broersen S, Gousmit J, Coutinho R, Schuitmaker H: The role of a stromal cell-derived factor-1 chemokine gene variant in the clinical course of HIV-1 infection. *AIDS* 1998, 12:F85-F90.
 56. Mummidi S, Ahuja SS, McDaniel BL, Ahuja SK: The human CC chemokine receptor % (CCR5) gene. Multiple transcripts with 5'-end heterogeneity, dual promoter usage, and evidence for polymorphisms within the regulatory regions and noncoding exons. *J Biol Chem* 1997, 272:30662-30671.
 57. McDermontt DH, Zimmermann PA, Guignard F, Kleeberger CA, Leitman SF, Murphy PM: CCR5 promoter polymorphism and HIV-1 disease progression. Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *Lancet* 1998, 352:866-870.
 58. Kostrikis L, Neumann A, Thomson B, Korber BT, McHardy P, Karanikolas R, et al.: A polymorphism in the regulatory region of the CC-chemokine receptor 5 gene influences perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 to African-American infants. *J Virol* 1999, 73:10264-10271.
 59. faure S, Meyer L, Costagliola D, Vaneesberghe C, Genin E, Autran B, et al.: Rapid progression to AIDS in HIV⁺ individuals with a structural variant of the chemokine receptor Cx3CR1. *Science* 2000, 287:2274-2277.
 60. McDermott D, Beecroft MJ, Kleeberger C, Al-Sharif F, Ollier W, Zimmerman P, et al.: Chemokine RANTES promoter polymorphism affects risk of both HIV infection and disease progression in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2000, 14:2671-2678.
 61. Folks TM, Justement J, Kinter A, Dinarello CA, Fauci AS: Cytokine-induced expression of HIV-1 in a chronically infected promonocyte cell line. *Science* 1987, 238:800-802.
 62. Moriuchi H, Moriuchi M, Combadiere C, Murphy PM, Fauci AS: CD8⁺ T-cell derived soluble factor(s), but not b-chemokines RANTES, MIP-1a, and MIP-1b, suppress HIV-1 replication in monocyte/macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96:1030-1035.
 63. Duh EJ, Maury WJ, Folks TM, Fauci AS, Rabson AB: Tumor necrosis factor alpha activates human immunodeficiency virus type 1 through induction of nuclear factor binding to the NF-kappa B sites in the long terminal repeat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989, 86:5974-5978.
 64. Osborn L, Kunkel S, Nabel GJ: Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 stimulate the human immunodeficiency virus enhancer by activation of the nuclear factor kappa B. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989, 86:2336-2340.
 65. Baier M, Werner A, Bannert N, Metzner K, Kurth R: HIV suppression by interleukin-16. *Nature* 1995, 374:2448-2459.
 66. Kinter AL, Poli G, Fox L, Hardy E, Fauci A: HIV replication in IL-2-stimulated peripheral blood mononuclear cells is driven in an autocrine/paracrine manner by endogenous cytokines. *J Immunol* 1995, 154:2448-2459.
 67. Valentine A, Lu W, Rosatti M, Schneider R, Albert J, Karlsson A, et al.: Dual effect of interleukin 4 on HIV-1 expression: implications for viral phenotypic switch and disease progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, 95:8886-8891.
 68. Weissman D, Poli G, Fauci AS: IL-10 synergizes with multiple cytokines in enhancing HIV production in cells of monocytic lineage. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999, 9:442-449.
 69. Poli G, Kinter AL, Justement JS, Bressler P, Kehrl JH, Fauci AS: Transforming growth factor beta suppresses human immunodeficiency virus expression and replication in infected cells of the monocyte/macrophage lineage. *J Exp Med* 1991, 173:589-597.
 70. Weissman D, Poli G, Fauci AS: Interleukin 10 blocks HIV replication in macrophages by inhibiting the autocrine loop of the tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 induction of virus. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1994, 10:1199-1206.
 71. Kinter AL, Ostrowski M, Goletti D, Oliva A, Weissman D, Gantt K, et al.: HIV replication in CD4⁺ T cells of HIV-infected individuals is regulated by a balance between the viral suppressive effects of endogenous beta-chemokines and the viral inductive effects of the other endogenous cytokines. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, 93:14076-14081.
 72. Walker CM, Moody DJ, Stites DP, Levy JA: CD8⁺ lymphocytes can control HIV infection in vitro by suppressing virus replication. *Science* 1986, 234:1563-1566.
 73. Stranford S, Skurnick J, Louria D, Osmond D, Chang SY, Snisky J, et al.: Lack of infection in HIV-exposed individuals is associated with a strong CD8⁽⁺⁾ cell noncytotoxic anti-HIV response. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96:1030-1035.
 74. Levy JA, Mackewicz CE, Barker E: Controlling HIV pathogenesis: the role of the noncytotoxic anti-HIV response of CD8⁺ T cells. *Immunol Today* 1996, 17:217-224.
 75. Furci L, Loverro P, Lopalco L, Sinnone M, Lazzarin A, Lusso P: Nonlytic suppressive activity against different biological variants of HIV-1 by CD8⁺ T lymphocytes from exposed uninfected individuals [Abstract]. In: 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, California, 30 January-2 February 2000. Alexandria, VA: Foundation for Retrovirology and Human Health; 2000. Abstract no. 159.
 76. Turner MW: Mannose-binding lectin: the pluripotent molecule of the innate immune system. *Immunol Today* 1996, 17:532-540.
 77. Garred P, Madsen HO, Hofmann B, Svejgaard A: Increased frequency of homozygosity of abnormal mannose-binding protein alleles in patients with suspected immunodeficiency. *Lancet* 1995, 346:941-943.
 78. Summerfield JA, Ryder S, Sumiya M, Thurz M, Gorchein A, Montell MA, Turner MW: Mannose-binding protein gene mutations associated with unusual and severe infections in adults. *Lancet* 1995, 345:886-889.
 79. Lipscombe RJ, Sumiya M, Hill AVS, Laud YL, Levinsky RJ, Summerfield JA, Turner MW: High frequency in African and non-African populations of independent mutations in the mannose-binding protein gene. *Hum Mol Genet* 1992, 1:709-715.
 80. Madsen HO, Garred P, Kurtzhals JAL, Lamm LU, Ryder LP, Thiel S, Svejgaard A: A new frequent allele in the missing link in the structural polymorphism of the human mannose-binding protein. *Immunogenetics* 1994, 40:37-44.
 81. Madsen HO, Garred P, Thiel S, Kurtzhals JAL, Lamm LU, Ryder LP, Svejgaard A: Interplay between promoter and structural gene variants control basal se-

- rum levels of mannose-binding protein. *J Immunol* 1995, 155:3013-3020.
82. Garred P, Madsen HO, Baslev U, Hofmann B, Pedersen C, Gerstoft J, Svejgaard A: Susceptibility to HIV infection and progression of AIDS in relation to variant alleles of mannose-binding lectin. *Lancet* 1997, 349:236-240.
 83. Matsushita M, Fujita T: Activation of the classical complement pathway by mannose-binding protein in association with a novel C1s-like serine protease. *J Exp Med* 1992, 176:1497-1502.
 84. Cameron PU, Mallal SA, French MAH, Dawkins RL: Major histocompatibility complex genes influence the outcome of HIV infection: ancestral haplotypes with C4 null alleles explain diverse HLA associations. *Hum Immunol* 1990, 29:282-295.
 85. Hentges F, Hoffman A, Oliveira de Araujo F, Hemmer R: Prolonged clinically asymptomatic evolution after HIV-1 infection is marked by the absence of complement C4 null alleles at the MHC. *Clin Exp Immunol* 1992, 88:237-242.
 86. Parham P, Ohta T: Population biology of antigen presentation by MHC class I molecules. *Science* 1996, 272:67-73.
 87. Steel CM, Beatson D, Cuthbert RJG, Morrison H, Ludlam CA, Peutherer JF, Simmonds P, Jones M: HLA haplotype A1 B8 DR3 as risk factor for HIV-related disease. *Lancet* 1988, 1:1185-1188.
 88. Cameron PU, Mallal SA, French MAH, Dawkins RA: Major histocompatibility complex genes influence outcome of HIV infection: ancestral haplotypes with C4 null alleles explain diverse HLA associations. *Hum Immunol* 1990, 29:282-295.
 89. Kaplan C, Muller JY, Doinel C, Lefrere JJ, Paquez F, Rouger P, Salmon D, Salmon C: Susceptibility to acquired immune deficiency syndrome in HIV-1-seropositive subjects. *Hum Hered* 1990, 40:290-298.
 90. Louie LG, Newman B, King MC: Influence of host genotype on progression to AIDS among HIV-infected men. *J Acquired Immune Def Syndr* 1991, 4:814-818.
 91. Kaslow RA, Carrington MN, Apple R, Park L, Muñoz A, Saah AJ, Goedert JJ, Winkler C, O'Brien SJ, Rinaldo C, Detels R, Blattner WA, Phair J, Erlich H, Mann DL: Influence of combination of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. *Nat Med* 1996, 2:405-410.
 92. Keet IPM, Tang J, Klein M, Le Blanc S, Goedert J, Mann D, Miedema F, Goudsmit J, Carrington M, Coutinho RA, Kaslow RA: Consistent association between HLA and AIDS in three prospective seroconverters cohorts. *The 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic infections* 1997, 208.
 93. Donald JA, Rudman K, Cooper DW, Baumgart KW, Garsia RJ, Gatenby PA, Rickard KA: Progression of HIV-related disease is associated with HLA DQ and DR alleles defined by restriction fragment length polymorphisms. *Tissue Antigens* 1992, 39:241-248.
 94. Santagostino E, Fabio G, Gringeri A, Zarantonello M, Scorza Smeraldi R, Mannucci PM: HLA antigens in haemophiliacs with long term non progressive HIV infection. In *XIth International Conference on AIDS* 1996, Vancouver, Canada.
 95. Itescu S, Rose S, Dwyer E, Winchester R: Certain HLA-DR5 and -DR6 major histocompatibility complex class II alleles are associated with CD8 lymphocytic host response to human immunodeficiency virus type 1 characterized by low lymphocyte viral strain heterogeneity and slow disease progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, 91:11472-11476.
 96. Migueles SA, Sabbagian MS, Shupert W, Bettinotti MP, Marincola FM, Martino L, et al.: HLA B*5701 is highly associated with restriction of virus replication in a subgroup of HIV-infected long term nonprogressors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, 97:2709-2714.
 97. Westby M, Manca F, Dagleish AG: The role of host immune responses in determining the outcome of HIV infection. *Immunol Today* 1996, 17:120-126.
 98. Just JJ: Genetic predisposition to HIV-1 infection and acquired immune deficiency virus syndrome. *Hum Immunol* 1995, 44:156-169.
 99. Tomiyama H, Miwa K, Shiga H, Moore YI, Oka S, Iwamoto A, Kaneko Y, Takiguchi M: Evidence of presentation of multiple HIV-1 cytotoxic T lymphocyte epitopes by HLA-B*3501 molecules that are associated with the accelerated progression of AIDS. *J Immunol* 1997, 158:5026-5034.
 100. Gabuzda DH, Lawrence K, Langhoff E, Terwilliger E, Dorfman T, Haseltine WA, Sodroski J: Role of vif in replication of human immunodeficiency virus type 1 in CD4+ T lymphocytes. *J Virol* 1992, 66:6489-95.
 101. Simon JH, Gaddis NC, Fouchier RA, Malin MH: Evidence for a newly discovered cellular anti-HIV-1 phenotype. *Nat Med* 1998, 12:1368-1369.
 102. Inubushi R, Adachi A: Cell-dependent function of HIV-1 Vif for virus replication (Review). *Int J Mol Med* 1999, 3:473-6.
 103. Sheehy AM, Gaddis NC, Choi JD, Malin MH: Isolation of a human gene that inhibits HIV-infection and is suppressed by the viral Vif protein. *Nature* 2002, 418:646-50.
 104. Zhang H, Yang B, Pomerantz RJ, Zhang C, Arunachalam SC, Gao L: The cytidine deaminase CEM15 induces hypermutation in newly synthesized DNA. *Nature* 2003, 424:94-8.
 105. Harris RS, Neuberger MS, Malin MH, Bishop KN, Sheehy AM, Craig HM, Petersen-Mahrt SK, Watt IN, Neuberger S, Malin MH: DNA deamination mediates innate immunity to retroviral infection. *Cell* 2003, 113:803-809.
 106. Mariani R, Chen D, Schrofelbauer B, Navarro F, König R, Bollman B, Munk C, Nyman-McMahon H, Landau NR: Species-specific exclusion of APOBEC3G from HIV-1 virions by Vif. *Cell* 2003, 114:21-31.



Acta Científica
de la Sociedad
Venezolana
de Bioanalistas
Especialistas
Influencia de los Factores
Genéticos del Huésped
en la Infección por el
Virus de la
Inmunodeficiencia
Humana (VIH)