

Antígenos leucocitarios humanos y su asociación con resistencia/susceptibilidad a la infección por el VIH-1

María Teresa Rugeles López¹, Paula Andrea Velilla Hernández¹, Liliana Yazmín Acevedo Sáenz²

RESUMEN

El curso clínico de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 es un proceso variable y complejo que depende de componentes virales y del hospedero. En la mayoría de los individuos infectados, la respuesta inmune generada en las fases iniciales de la infección logra controlar la replicación viral por mecanismos efectores innatos, de anticuerpos neutralizantes específicos y particularmente de la actividad de los linfocitos T CD8+ (LT CD8+). A pesar de generarse una respuesta inmune específica, esta se vuelve ineficaz en las etapas crónicas de la infección debido a cambios en los péptidos virales blanco, los cuales conducen a una pérdida del reconocimiento del antígeno presentado; dichos cambios son dados por la baja fidelidad de la transcriptasa reversa y la selección de cuasi-especies por la presión inmunológica. Durante la activación de los LT CD8+ es importante la señal ejercida por el péptido viral, el cual se presenta en el contexto de una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad clase I (CMH-I). Estudios de correlación entre el CMH-I y la resistencia/susceptibilidad (R/S) al VIH se han centrado en cuatro aspectos: 1) la expresión de alelos específicos; 2) el grado de homocigocidad/heterocigocidad; 3) la exposición a diversos aloantígenos; 4) la relación con receptores KIR. En esta revisión se aborda el fenómeno de resistencia/susceptibilidad a la infección por el VIH-I relacionado con el CMH-I, cuyo entendimiento favorecerá el desarrollo de herramientas novedosas de intervención terapéutica.

PALABRAS CLAVE

VIH; Antígenos HLA; Aloantígenos; Linfocitos T Citotóxicos; Susceptibilidad Genética

SUMMARY

Human leukocyte antigens associated to resistance/susceptibility to HIV infection

The clinical course of infection with human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) is a variable and complex process that depends on viral and host components. In the majority of infected individuals, the immune response is generated from the initial phases of infection, achieving

¹ Docente, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Estudiante de doctorado en Ciencias Básicas Biomédicas, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Liliana Yazmín Acevedo; liloacevedo@gmail.com

Recibido: noviembre 23 de 2010

Aceptado: abril 12 de 2011

the control of the viral replication through innate effector mechanisms, neutralizing specific antibodies and particularly through cytotoxic CD8+T cell activity. Despite the generation of these specific cellular and humoral responses, it becomes ineffective in chronic stages of infection because of changes in viral peptide targets, the low fidelity of the reverse transcriptase and the immune pressure. During the activation of CD8+ T cells, the signal delivered by the viral peptide presented in the context of the class I major histocompatibility complex (MHC-I) molecules, is essential. Correlation studies between the MHC-I and the resistance/susceptibility (R/S) to HIV infection have focused on four aspects, namely: 1) the expression of specific alleles; 2) the degree of homozygosity/heterozygosity; 3) the degree of exposure to different alloantigens; 4) the relation with KIR receptors. In this review, we focus on resistance/susceptibility to HIV-1 infection, particularly related to the MHC, hoping to have a better understanding of this phenomenon that may allow the development of novel therapeutic intervention tools.

KEY WORDS

HIV; HLA antigens; Alloantigens; Cytotoxic T-lymphocytes; Genetic Susceptibility

INTRODUCCIÓN

El virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) ha sido considerado una de las infecciones con mayor impacto en salud pública. Reportes epidemiológicos del año 2008 indican un número aproximado de 34 millones de personas infectadas en el mundo (1). En Colombia, datos presentados por el Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) muestran un acumulado de 57.489 personas infectadas por el VIH-1 o en el estadio de sida (2). A la fecha, diversos estudios se han centrado en el entendimiento de la interacción del virus con las células del sistema inmune, con el objetivo de encontrar mecanismos que permitan controlar la replicación del virus en individuos infectados y/o desarrollar terapias inmunológicas que potencien la respuesta inmune.

Aunque diferentes poblaciones celulares participan en el control de la replicación del virus, el papel que

tienen los linfocitos T (LT) CD8+ en este proceso es crucial en el avance de esta infección. La activación de los LT CD8+ depende, entre otros factores, de la interacción de su receptor de antígenos (TCR, por la sigla en inglés de *T cell receptor*) con un segmento proteico del virus presentado en el contexto del complejo mayor de histocompatibilidad clase I (CMH-I), que en los humanos corresponde a los antígenos leucocitarios humanos (HLA) -A, -B y -C (3). Estas moléculas son esenciales para el desarrollo de una respuesta inmune adaptativa eficaz; de hecho, se han establecido diversas asociaciones entre el CMH y enfermedades infecciosas y autoinmunes al igual que con procesos alérgicos.

En el caso específico de la infección por el VIH-1, diversos estudios apoyan la participación de las moléculas del CMH en su patogénesis, observando asociación específica entre resistencia/susceptibilidad (R/S) con los siguientes: 1) la expresión de alelos específicos; 2) el grado de homocigocidad/heterocigocidad; 3) el grado de exposición a diversos aloantígenos y 4) la relación con receptores KIR (por la sigla en inglés de *killer immunoglobulin-like receptors*). En esta revisión se analiza la participación del CMH en la respuesta inmune específica al VIH, en particular en el contexto de la activación de los linfocitos T citotóxicos (LTC) y la influencia sobre la R/S descrita en esta infección.

IMPORTANCIA DE LOS LINFOCITOS T CD8+ EN LA INFECCIÓN POR EL VIH-1

Diferentes evidencias demuestran el papel de los LT CD8+ en el control de la replicación del VIH-1: 1) la eliminación transitoria de LT CD8+ en macacos durante las primeras fases de la infección por el virus de la inmunodeficiencia simiana (VIS), resulta en un aumento de la replicación viral, que es controlada posteriormente al restaurarse el número de LT CD8+ en sangre periférica (4); 2) en humanos, la disminución de la carga viral coincide con la expansión de LT CD8+ específicos contra el VIH-1; 3) la actividad antiviral de estas células durante la fase aguda de la infección contribuye al control de esta y establece el nivel de carga viral basal en fases crónicas (5); 4) se presenta una correlación entre la expresión de ciertos antígenos del HLA y la progresión

de la enfermedad (6). Apoyando esta última premisa, se ha observado que las moléculas codificadas por el HLA-I difieren en la capacidad para mediar el control de la replicación del virus, dependiendo del alelo que exprese el individuo y de la naturaleza del péptido presentado en esta molécula: los péptidos agonistas logran desencadenar todas las funciones efectoras de la célula, mientras que péptidos parcialmente agonistas generan una respuesta mucho menor (7).

Una vez activados, los LT CD8+ pueden ejercer su función efectora mediante dos estrategias clasificadas así:

1) Actividad no citotóxica: se produce una supresión de la replicación viral sin causar la lisis de la célula infectada. Esta respuesta es mediada por quimiocinas producidas por los LT CD8+ como RANTES (por la sigla en inglés de *regulated upon activation, normal T cell expressed, and secreted*), MIP1 α y MIP1 β (por la sigla en inglés de *MPS 1 interacting protein*), ligandos naturales de la molécula CCR5, que el virus utiliza como correceptor. Al encontrarse estos factores unidos a su receptor natural, se inhibe la entrada del virus a la célula (8). Otro factor soluble con actividad antiviral secretado por estas células CD8+ es el CAF (por la sigla en inglés de *cell antiviral factor*) cuya función se relaciona con una supresión en el ciclo replicativo del VIH, específicamente bloqueando la transcripción viral (9).

2) Actividad citotóxica: por este mecanismo se eliminan células infectadas que presentan péptidos asociados al CMH-I ya sea por exocitosis de gránulos que contienen perforina, granzima y otros mediadores, o por la apoptosis mediada por las interacciones Fas-FasL (10).

PARTICIPACIÓN DEL HLA EN LA PATOGENESIS DE LA INFECCIÓN POR EL VIH-1

El HLA se ubica en un segmento del brazo corto del cromosoma 6, donde se encuentran las tres regiones del complejo: II, III y I. Los segmentos correspondientes al HLA son regiones muy polimórficas: se encuentran más de 4.000 variantes alélicas en la clase I y más de 200 en la clase II. Las moléculas de HLA-I se expresan en la superficie de todas las células nucleadas del organismo y llevan unidos péptidos endógenos que

pueden ser propios o derivados de microorganismos. Las moléculas HLA-II se expresan en la superficie de linfocitos B, monocitos, macrófagos, células dendríticas, células de Langerhans y LT activados y llevan unidos péptidos derivados de proteínas exógenas (3). La molécula funcional del CMH clase I está compuesta por una cadena pesada que se denomina α y una cadena de β 2 microglobulina; la primera de ellas presenta tres dominios extracelulares denominados α 1, α 2 y α 3, que generan seis bolsillos discretos (A-F) entre los dominios α 1 y α 2, limitando el tamaño del péptido a fragmentos entre ocho y 10 aminoácidos. Entre los seis bolsillos, las principales uniones se dan entre el segundo aminoácido de la cadena del péptido y el bolsillo B, y el extremo C-terminal del péptido con el bolsillo F, lo que brinda estabilidad a la interacción (11).

Los estudios que señalan una asociación entre el avance de la infección por el VIH-1 y la expresión de ciertos alelos del HLA se han centrado en cuatro parámetros:

1) Homocigocidad/heterocigocidad: en el proceso de herencia del CMH se realiza una transmisión conjunta de los genes del HLA en bloque (haplotipo) (3), los cuales siguen una expresión codominante, es decir, en el caso del HLA-I se expresan hasta dos alotipos o alelos por locus y, en el caso de ser heterocigoto en los tres locus, se expresan seis alelos de la clase I (3). De esa forma, en el caso del CMH-I se pueden expresar de tres a seis moléculas diferentes que serán las encargadas de hacer la presentación antigénica a los LTC.

En el contexto de la infección por el VIH-1, los individuos con homocigocidad en los tres locus del CMH-I progresan rápidamente hacia sida debido a la limitada variedad de moléculas clase I, las cuales deben presentar todo el repertorio antigénico del virus a los LTC. Entre los estudios que sustentan esta asociación se destacan los siguientes:

O'Connor y colaboradores evaluaron las cargas virales en macacos infectados por SIV, y observaron que se presentaban viremias más altas en los que tenían un CMH homocigoto, comparados con los que tenían CMH heterocigoto (12).

Carrington y colaboradores evaluaron a 498 pacientes VIH positivos de diferentes orígenes étnicos

y demostraron que la homocigocidad en dos o tres de los locus del HLA-I se asociaba con una progresión rápida a sida (13).

Tang y colaboradores informaron que el curso de la infección en los individuos homocigotos para los locus A y B del CMH-I fue menos favorable que en quienes eran heterocigotos para estos alelos (14).

2) Exposición a CMH discordantes: la envoltura del VIH se obtiene a partir de la célula infectada durante el proceso de salida del virus; por lo tanto, en ella se encuentran proteínas virales y proteínas de superficie de la célula hospedera (15), incluyendo moléculas de HLA -I y -II, con una densidad mucho mayor para las proteínas virales. Durante una relación sexual o en la gestación, el individuo se expone a moléculas del HLA no propias hacia las cuales genera una respuesta inmune, particularmente de aloanticuerpos, que pueden llegar a reaccionar contra partículas virales que presenten esos mismos aloantígenos en su envoltura; de esta manera ejercen un control sobre la infección viral (3).

Uno de los estudios de xeno-inmunización en la especie *Macaca fasciolaris* demostró que los animales control, inmunizados con proteínas celulares estaban igualmente protegidos cuando eran retados con el VIS que los animales del grupo experimental, que habían sido previamente inmunizados con proteínas virales (16). Un estudio epidemiológico llevado a cabo en Kenya mostró que, cuando se daba una concordancia de los seis alelos, el 31% de los niños nacidos de madres VIH-1+ adquirieron la infección, en contraste con el 3% de los que compartían solo tres alelos (17).

En grupos de expuestos seronegativos (ESN) también se ha observado el efecto protector de la respuesta alogénica; un estudio en parejas heterosexuales estables evidenció la asociación entre la respuesta aloinmune y la susceptibilidad a la infección, entre personas que practicaban sexo con protección y sin ella. Las relaciones sexuales sin protección se asociaron con una mayor respuesta aloinmune y una menor susceptibilidad *in vitro* a la infección por el VIH-1 (18). La homología tridimensional que se observa entre las proteínas de envoltura del virus y algunos antígenos del HLA se plantea como un mecanismo protector, por la reacción cruzada que

se puede dar entre la respuesta a aloantígenos y las proteínas del VIH-1, que se suma al efecto directo contra moléculas del HLA en la partícula viral (19).

3) Alelos específicos asociados a progresión: los polimorfismos en estas moléculas están ubicados en la región de unión al péptido, donde ocurren pequeños cambios en la secuencia proteica de la molécula del CMH que afectan la unión del péptido a la molécula. A pesar del polimorfismo del HLA, algunas moléculas del CMH-I se pueden agrupar según la especificidad de unión; tales grupos se denominan *supertipos* (20); para las moléculas del CMH-II, la mayoría de las agrupaciones en supertipos se han hecho mediante análisis de secuencias y estructura de los *bolsillos* presentes en el sitio de unión del péptido (21); sin embargo, se requieren más estudios que permitan mejorar la clasificación de los alelos clase II. Algunos estudios han logrado darles una jerarquía a ciertos péptidos del VIH (péptidos inmunodominantes) que, en asociación con alelos específicos del HLA-I, favorecen una respuesta inmune protectora. A la fecha, se ha asociado una respuesta inmune específica de los LTC contra epítopos conservados de *gag* y cargas virales bajas (22).

Asociación con moléculas del CMH-I

De los tres locus del CMH-I, se ha demostrado que el HLA-B tiene un papel dominante en la respuesta de los LTC contra el VIH, comparado con los otros dos locus; estas diferencias se pueden explicar parcialmente por el mayor polimorfismo que exhibe este alelo en la población, sumado al hecho de que las respuestas generadas son de mayor magnitud en comparación con las que ocurren en el contexto de HLA- A y C (23). A continuación se describen los principales estudios que han asociado diferentes alelos y haplotipos del HLA con el fenómeno de R/S a la infección por el VIH -1 (tabla 1).

Asociación con los alelos del supertipo B27: los alelos pertenecientes al supertipo HLA-B*27 unen al bolsillo B del CMH los péptidos que presenten en la posición 2 (P2) residuos con cargas positivas como la arginina (R) o la glutamina (Q), disminuyendo la probabilidad de aparición de mutantes de escape, particularmente en fases avanzadas de la infección (24); aun así, la presión inmunológica genera variantes de escape para estos alelos. Un estudio

Tabla 1. Asociación del HLA con el desarrollo de la infección por el VIH-1

Alelos	Impacto en la enfermedad	Referencia
HLA-A		
A*01	Progresión lenta	(36)
A*02	Protección de la transmisión perinatal	(17)
A*0205	Resistencia a la infección	(37)
A*6802	Progresión lenta	(38)
A*24	Progresión rápida	(39)
A*23	Progresión rápida	
A*25	Progresión rápida	(40)
A*32	Progresión rápida	
A*03	Progresión lenta	(41)
A*02/6802	Resistencia a la infección Protección de la transmisión	(42)
A*11	Resistencia a la infección Protección de la transmisión	(42)
HLA-B		
B*22	Progresión rápida	(43)
B*51	Progresión rápida	(44)
B*44	Protección de la transmisión perinatal	(34,44,45)
B*12	Protección de la transmisión perinatal	(45)
B*45	Progresión rápida	(45)
B*49	Progresión rápida	
B*62	Progresión lenta	(44)
B*07	Progresión rápida	(29)
B*58	Progresión lenta	(46)
B*57	Progresión lenta	(28)
B*52	Progresión rápida	(47)
B*27	Progresión lenta	(25)
HLA-C		
C*14	Progresión lenta	
C*8	Progresión lenta	(29)
C*16	Progresión rápida	
Haplotipos		
A*11-B*46-DRB1*09		
A*02-B*46-DRB1*08		
A*11-B*4001G-DRB1*15		
A*02-B*4001G-DRB1*04	Susceptibilidad a la infección	(48)
A*11-B*46-DRB1*08		
A*02-B*4001G-DRB1*12		
A*01-B*08-DR*03	Riesgo de transmisión perinatal	
A*03-B*07-DR*02	Protección de la transmisión perinatal	(49)

asoció la expresión del HLA-B*27 y el control de la replicación viral en individuos VIH-1+, en quienes se observó una respuesta efectiva contra un epítipo inmunodominante de *gag* denominado KK10 (25). Por otro lado, en pacientes con el mismo alelo y cargas virales altas se encontró una mutación en este mismo epítipo, que se asoció con la pérdida de reconocimiento por los LTC (26).

Asociación con los alelos del supertipo B58: los alelos que se encuentran en este supertipo tienen la capacidad de unir péptidos cuyo aminoácido en el extremo carboxiterminal presente características hidrofóbicas como el triptófano (W), aromáticas como la fenilalanina (F), y residuos alifáticos en la posición P2 como alanina (A), serina (S) y tirosina (Y) (27). Varios reportes han demostrado una fuerte asociación de alelos de este supertipo (HLA-B*5701, -B*5703, -B*58, -B63) con progresión lenta de la infección. En un grupo de pacientes infectados denominados *controladores elites*, que expresaban los alelos HLA-B*57 o -B*5801, los cuales unen el epítipo conservado de *gag* denominado TW10, se observó un control en la replicación; la presentación de este epítipo permite la selección de una mutación asociada a una menor capacidad de replicación del virus (28), indicando que esta mutación favorece el control por parte del sistema inmune.

Asociación con los alelos del supertipo B07: en la población general, los alelos que se encuentran en este supertipo son relativamente comunes (subtipos moleculares de los alelos B*07, B*35, B*42, B*55, B*53, B*56 y B*78) (27). En algunos estudios se ha encontrado una asociación con avance rápido de la infección y una mala respuesta de los LTC en población caucásica y en afroamericanos (29). El alelo HLA-B*3501 une al bolsillo F epítopes que presenten en su extremo C-terminal un aminoácido con características hidrofílicas como la treonina (T), mientras que los alelos HLA-B*3502 y HLA-B*3503 unen epítopes que presentan en esa misma ubicación aminoácidos hidrofóbicos como valina (V), leucina (L), prolina (P) y metionina (M) (30). Estos pequeños cambios se ven reflejados en la respuesta de los LTC, ya que al presentar el epítipo PPIPVGGEIY de *gag* en cada uno de estos alelos no se observa un mismo patrón de respuesta de las células (31).

Basados en el tipo de aminoácido que se necesita para la unión del epítipo a la molécula, los HLA-B*35 se han agrupado en HLA-B*35Py (aquellos que unen una Y en la posición 9) y HLA-B*35Px (aquellos que unen cualquier residuo en P9 excluyendo Y). Los alelos pertenecientes al HLA-B*35Px se han asociado con una progresión rápida hacia sida; esta asociación se puede deber a que la molécula B*3503 (perteneciente al grupo B*35Px) se une con gran afinidad al receptor inhibitor ILT4 (por la sigla en inglés de *immunoglobulin-like transcript 4*), una molécula expresada en la superficie de las células dendríticas cuya señalización podría inducir alteraciones funcionales en estas células (32). Se ha postulado además que esta asociación se puede deber al tipo de epítopes que se unen al CMH-I, los cuales pueden funcionar como *señuelos inmunológicos*, y no inducir una activación correcta de los LTC, de lo que resulta una disminución en la capacidad citolítica de estas células (33).

Asociación con alelos del supertipo B44: en este supertipo se encuentran algunos subtipos pertenecientes a los alelos B*18, B*40, B*44 y B*50, que unen epítopes que tienen un aminoácido con características aromáticas, alifáticas e hidrofóbicas en el extremo carboxiterminal; ejemplo de estos son los aminoácidos W, F, Y, L o la isoleucina (I). Además, para una correcta unión se requieren residuos ácidos como el ácido aspártico (D) o el ácido glutámico (E) en la posición P2 del epítipo (20). Los estudios que relacionan estos aloantígenos con resistencia a la progresión a sida muestran una disminución en el control de la replicación del virus cuando se da la expresión de estos alelos (34). Estudios posteriores no han encontrado una correlación entre la carga viral en el plasma y la respuesta de LTC en individuos infectados que expresan HLA-B*44 (35), lo que evidencia la necesidad de continuar los estudios de asociación en alelos de este supertipo.

Asociación con alelos del supertipo B62: la frecuencia alélica de este supertipo, que es muy baja en la población, incluye los alelos B*15, B*4021, B*46, B*62 y B*52; sus características de unión de péptidos son similares al HLA-B*44: presentan una variación única en el epítipo de la posición P2 del péptido, el cual debe contener un aminoácido alifático como glicina (G), A, V, L, I y P (20). En la

literatura se encuentran muy pocos reportes acerca de la asociación de estos alelos con R/S a la infección. Algunos estudios han relacionado específicamente los alelos B*52 y B*51 con progresión rápida (34) y al B*62 con buen pronóstico (44).

Asociación con otros alelos HLA-I: entre otros alelos asociados con el avance de la infección se encuentran aquellos relacionados con HLA-A y algunos con HLA-C. Los supertipos que han sido relacionados con progresión del VIH son:

Supertipo HLA-A24: los alelos (subtipos moleculares de los alelos A*23 y A*24) pertenecientes a este grupo han mostrado una progresión rápida hacia sida en hombres caucásicos que mantienen relaciones con individuos del mismo sexo (39).

Supertipo HLA-A02: se ha observado una asociación entre la expresión del alelo HLA-A*02/6802 y una resistencia a la infección (38); los alelos HLA-A*0205/*6802 se han encontrado con mayor frecuencia en expuestos seronegativos, lo que posiblemente se relacione con una resistencia a la infección (37). Asimismo, un estudio desarrollado al Este de África, evidenció que la presencia del alelo HLA-A*02 se asocia con una reducción de nueve veces en el riesgo de transmisión perinatal (17).

Supertipo HLA-A03: alelos de este supertipo se asociaron a progresión lenta de la infección en una cohorte china de individuos infectados, demostrando que estos alelos presentan péptidos conservados del virus (41). Además, en una población tailandesa se observó que el alelo HLA-A*11 se encuentra con mayor frecuencia en expuestos seronegativos, con una fuerte respuesta contra un epítipo de Nef (42).

Supertipo HLA-A01: (incluye subtipos moleculares del alelo A*32 y A*25) se ha asociado con progresión lenta de la enfermedad por presentar epítipes conservados del virus que también son presentados por alelos del supertipo HLA-B*57 (36).

Con respecto al HLA-C, pocos estudios han asociado este locus del HLA con R/S. Un estudio llevado a cabo en individuos de descendencia europea infectados con el virus (200 *progresores* lentos y 75 *progresores* rápidos) reportó la asociación de los alelos C*14 y C*8 con alta protección del avance hacia sida, mientras que el alelo C16 se observó con mayor frecuencia en pacientes con progresión rápida (29).

Asociación con moléculas del CMH-II

Las moléculas clase II HLA-DR, -DQ y -DP juegan un papel importante en la inmunidad mediada por linfocitos T CD4+, debido a que la presentación de péptidos en el contexto de esta molécula permite la activación de estas células (3). Aunque no está bien establecida la relación de moléculas del HLA-II con la R/S a la infección por el VIH, varios informes indican una asociación entre algunos de sus alelos y la infección o progresión a sida.

Un estudio desarrollado en población caucásica sugiere una asociación significativa de los alelos HLA-DRB1*13 y -DQB1*06 con supresión de la replicación viral (50); estudios posteriores asociaron específicamente el alelo DRB1*1301 con cargas virales bajas en individuos crónicamente infectados (47). Un estudio sobre transmisión perinatal halló una alta prevalencia del alelo HLA-DRB1*1501 en niños infectados nacidos de madres VIH-1 positivas, mientras que en niños sanos nacidos de madres infectadas se observó una mayor frecuencia del alelo DRB1*03 (51). Sin embargo, la asociación de algunos alelos de HLA-II con R/S al VIH-1 es aún objeto de debate por la falta de reproducibilidad de las asociaciones informadas en diferentes grupos estudiados.

Asociación con haplotipos: de igual forma que los alelos del HLA, estudios genéticos han detectado asociaciones entre los haplotipos y la R/S al VIH. Un estudio efectuado en una población de China halló que múltiples haplotipos se encontraban con mayor frecuencia en individuos infectados con VIH, comparados con otros haplotipos predominantes en la región (tabla 1) (48). En caucásicos, el haplotipo HLA-A1B8-DR3-DQ2 se asocia con progresión rápida hacia sida (52), y en Zambia se observó que el haplotipo A36-B53-Cw4 se asociaba con resistencia (53). El haplotipo HLA-A01-B08-DR03 ha sido asociado con un incremento en el riesgo de transmisión perinatal, mientras que el haplotipo HLA-A03-B7-DR2 se asocia con protección frente a la infección (49). Los estudios deben continuar para esclarecer el mecanismo por el cual estos haplotipos intervienen en el avance de la infección.

4) Receptores KIR y HLA

En etapas tempranas de las infecciones virales, las células asesinas naturales (NK, por su sigla en inglés de *natural killers*) proveen una respuesta inmune a

la infección, mediante la producción de citocinas/quimiocinas proinflamatorias y la muerte de la célula infectada por mecanismos de citotoxicidad. Es importante resaltar que, para la activación de estas células, no se requiere una exposición previa al antígeno, sino una interacción específica entre un receptor y un ligando (54).

En la superficie de las células NK se expone una variedad de receptores, entre los que se destacan los de tipo inmunoglobulina KIR (KIR, por la sigla en inglés de *killer immunoglobulin-like receptor*) debido al papel regulador que poseen sobre algunas funciones de estas células. Algunos receptores inhibidores KIR reconocen como ligando las moléculas HLA-I en la superficie de las células sanas; dicha interacción induce señales inhibitoras que previenen la activación de los mecanismos efectores de las células NK (55).

Se ha demostrado que la proteína nef del VIH tiene la capacidad de regular negativamente la expresión en la membrana de las moléculas del HLA-A y -B (15); de esta forma, las células infectadas tienen una menor capacidad de presentar péptidos virales, evitando la eliminación de células infectadas por parte de los linfocitos T CD8+; sin embargo, la disminución del HLA-I en la superficie celular favorece la activación de las células NK y por ende la destrucción de la célula infectada (3).

Un estudio sobre receptores KIR reportó que el KIR3DS1 puede unirse a los alelos HLA-Bw*4 siempre y cuando esté presente una isoleucina (I) en la posición 80 de la molécula y de esta manera se ha asociado con progresión lenta de la enfermedad. En contraste, cuando se presenta una treonina (T) en la posición 80 de los alelos HLA-Bw*4, el receptor KIR3DS1 no se une al ligando, lo que se ha asociado a una progresión rápida a sida (56).

CONCLUSIONES

Hasta la fecha, un gran número de investigaciones se han centrado en el entendimiento de las variables biológicas que influyen en la R/S en la infección por VIH; los estudios genómicos desarrollados en modelos animales y en cohortes de individuos VIH+ son los que han permitido determinar una fuerte asociación entre el HLA y el avance de la infección. Hasta el momento se ha determinado que varios alelos del CMH-I, particularmente del locus B, tienen

un papel importante en la R/S al VIH; sin embargo, en algunos alelos los resultados han sido reproducibles entre estudios mientras que en otros la influencia de un mismo alelo sobre la progresión hacia sida parece variar entre cohortes. Entre las posibles explicaciones a estas discrepancias se pueden citar:

Las diferencias de especificidad y sensibilidad de los métodos utilizados para la tipificación del HLA de uno a otro estudio, ya que las diferencias estructurales entre alelos puede ser hasta de tres aminoácidos.

La presencia de mutaciones en el virus que, ubicadas en regiones próximas a los epítopes, pueden afectar el procesamiento y la presentación de estos (57).

El número de individuos estudiados para establecer la relación es diferente en los distintos estudios.

La identificación de los epítopes presentados por los alelos asociados a protección podrá determinar nuevos péptidos con características inmunodominantes, que se pueden estudiar como opción en estrategias terapéuticas.

AGRADECIMIENTOS

A Colciencias por la financiación del proyecto 111540820498.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Joint United Nations programme on HIV/AIDS 2010 marzo [cited 2010]; Available from: <http://www.unaids.org/en/default.asp>.
2. Ministerio de la Protección Social, Colombia (MPS). (2008). Situación de la epidemia de VIH/SIDA en Colombia. Boletín de prensa No. 061 de 2008. [HIV/AIDS epidemic in Colombia. Press Bulletin No. 061, 2008]. Bogotá: Ministerio de la Protección Social.
3. Janeway C. Immunobiology : the immune system in health and disease. 6th ed. New York: Garland Science. 2005.
4. Jin X, Bauer DE, Tuttleton SE, Lewin S, Gettie A, Blanchard J, et al. Dramatic rise in plasma viremia after CD8(+) T cell depletion in simian immunodeficiency virus-infected macaques. *J Exp Med* 1999; 189: 991-998.

5. Streeck H, Jolin JS, Qi Y, Yassine-Diab B, Johnson RC, Kwon DS, et al. Human immunodeficiency virus type 1-specific CD8+ T-cell responses during primary infection are major determinants of the viral set point and loss of CD4+ T cells. *J Virol* 2009; 83: 7641-7648.
6. Scherer A, Frater J, Oxenius A, Agudelo J, Price DA, Gunthard HF, et al. Quantifiable cytotoxic T lymphocyte responses and HLA-related risk of progression to AIDS. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 12266-12270.
7. Andersen MH, Schrama D, Thor Straten P and Becker JC. Cytotoxic T cells. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 32-41.
8. Gong W, Howard OM, Turpin JA, Grimm MC, Ueda H, Gray PW, et al. Monocyte chemotactic protein-2 activates CCR5 and blocks CD4/CCR5-mediated HIV-1 entry/replication. *J Biol Chem* 1998; 273: 4289-4292.
9. Mackewicz CE, Blackburn DJ and Levy JA. CD8+ T cells suppress human immunodeficiency virus replication by inhibiting viral transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 2308-2312.
10. Chavez-Galan L, Arenas-Del Angel MC, Zenteno E, Chavez R and Lascurain R. Cell death mechanisms induced by cytotoxic lymphocytes. *Cell Mol Immunol* 2009; 6: 15-25.
11. Madden DR. The three-dimensional structure of peptide-MHC complexes. *Annu Rev Immunol* 1995; 13: 587-622.
12. O'Connor SL, Lhost JJ, Becker EA, Detmer AM, Johnson RC, Macnair CE, et al. MHC heterozygote advantage in simian immunodeficiency virus-infected mauritian cynomolgus macaques. *Sci Transl Med* 2: 22ra18.
13. 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; 283: 1748-1752.
14. Tang J, Costello C, Keet IP, Rivers C, Leblanc S, Karita E, et al. HLA class I homozygosity accelerates disease progression in human immunodeficiency virus type 1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999; 15: 317-324.
15. Fields BN, Knipe DM and Howley PM. *Fields' virology*, 5th ed. Philadelphia (PA): Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 2007.
16. Arthur LO, Bess JW, Jr., Urban RG, Strominger JL, Morton WR, Mann DL, et al. Macaques immunized with HLA-DR are protected from challenge with simian immunodeficiency virus. *J Virol* 1995; 69: 3117-3124.
17. MacDonald KS, Embree J, Njenga S, Nagelkerke NJ, Ngatia I, Mohammed Z, et al. Mother-child class I HLA concordance increases perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission. *J Infect Dis* 1998; 177: 551-556.
18. Peters B, Whittall T, Babaahmady K, Gray K, Vaughan R and Lehner T. Effect of heterosexual intercourse on mucosal alloimmunisation and resistance to HIV-1 infection. *Lancet* 2004; 363: 518-524.
19. Bruhl P, Kerschbaum A, Zimmermann K, Eibl MM and Mannhalter JW. Allostimulated lymphocytes inhibit replication of HIV type 1. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1996; 12: 31-37.
20. Sidney J, Peters B, Frahm N, Brander C and Sette A. HLA class I supertypes: a revised and updated classification. *BMC Immunol* 2008; 9: 1.
21. Doytchinova IA and Flower DR. In silico identification of supertypes for class II MHCs. *J Immunol* 2005; 174: 7085-7095.
22. Rolland M, Heckerman D, Deng W, Rousseau CM, Coovadia H, Bishop K, et al. Broad and Gag-biased HIV-1 epitope repertoires are associated with lower viral loads. *PLoS One* 2008; 3: e1424.
23. Kiepiela P, Leslie AJ, Honeyborne I, Ramduth D, Thobakgale C, Chetty S, et al. Dominant influence of HLA-B in mediating the potential co-evolution of HIV and HLA. *Nature* 2004; 432: 769-775.
24. Lopez de Castro JA. HLA-B27: portraying immunodominant viral epitopes. *Eur J Immunol* 2005; 35: 336-340.
25. Goulder PJ, Phillips RE, Colbert RA, McAdam S, Ogg G, Nowak MA, et al. Late escape from an immunodominant cytotoxic T-lymphocyte response associated with progression to AIDS. *Nat Med* 1997; 3: 212-217.
26. Ammaranond P, Zaunders J, Satchell C, van Bockel D, Cooper DA and Kelleher AD. A new variant cytotoxic T lymphocyte escape mutation in HLA-B27-positive individuals infected with HIV type 1. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005; 21: 395-397.
27. Sette A and Sidney J. Nine major HLA class I supertypes account for the vast preponderance

- of HLA-A and -B polymorphism. *Immunogenetics* 1999; 50: 201-212.
28. Miura T, Brockman MA, Schneidewind A, Lobritz M, Pereyra F, Rathod A, et al. HLA-B57/B*5801 human immunodeficiency virus type 1 elite controllers select for rare gag variants associated with reduced viral replication capacity and strong cytotoxic T-lymphocyte [corrected] recognition. *J Virol* 2009; 83: 2743-2755.
 29. Hendel H, Caillat-Zucman S, Lebuane H, Carrington M, O'Brien S, Andrieu JM, et al. New class I and II HLA alleles strongly associated with opposite patterns of progression to AIDS. *J Immunol* 1999; 162: 6942-6946.
 30. Steinle A, Falk K, Rotzschke O, Gnau V, Stevanovic S, Jung G, et al. Motif of HLA-B*3503 peptide ligands. *Immunogenetics* 1996; 43: 105-107.
 31. Jin X, Gao X, Ramanathan M, Jr., Deschenes GR, Nelson GW, O'Brien SJ, et al. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-specific CD8+ T-cell responses for groups of HIV-1-infected individuals with different HLA-B*35 genotypes. *J Virol* 2002; 76: 12603-12610.
 32. Huang J, Goedert JJ, Sundberg EJ, Cunniff TD, Burke PS, Martin MP, et al. HLA-B*35-Px-mediated acceleration of HIV-1 infection by increased inhibitory immunoregulatory impulses. *J Exp Med* 2009; 206: 2959-2966.
 33. Gao X, Bashirova A, Iversen AK, Phair J, Goedert JJ, Buchbinder S, et al. AIDS restriction HLA allotypes target distinct intervals of HIV-1 pathogenesis. *Nat Med* 2005; 11: 1290-1292.
 34. Lazaryan A, Song W, Lobashevsky E, Tang J, Shrestha S, Zhang K, et al. Human leukocyte antigen class I supertypes and HIV-1 control in African Americans. *J Virol* 84: 2610-2617.
 35. Novitsky V, Gilbert P, Peter T, McLane MF, Gaolekwe S, Rybak N, et al. Association between virus-specific T-cell responses and plasma viral load in human immunodeficiency virus type 1 subtype C infection. *J Virol* 2003; 77: 882-890.
 36. Kurane I, West K, Tuazon CU, Zeng W, Ennis FA. Definition of two new epitopes on human immunodeficiency virus type 1 gag protein recognized by human CD8+ cytotoxic T lymphocyte clones. *J Clin Virol*. 2003 May;27(1):38-43.
 37. Liu C, Carrington M, Kaslow RA, Gao X, Rinaldo CR, Jacobson LP, et al. Association of polymorphisms in human leukocyte antigen class I and transporter associated with antigen processing genes with resistance to human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis*. 2003 May 1;187(9):1404-10.
 38. MacDonald KS, Fowke KR, Kimani J, Dunand VA, Nagelkerke NJ, Ball TB, et al. Influence of HLA supertypes on susceptibility and resistance to human immunodeficiency virus type 1 infection. *The Journal of infectious diseases*. 2000 May;181(5):1581-9.
 39. Kaslow RA, Carrington M, Apple R, Park L, Muñoz A, Saah AJ, et al. Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. *Nat Med*. 1996 Apr;2(4):405-11.
 40. Geczy AF, Kuipers H, Coolen M, Ashton LJ, Kennedy C, Ng G, et al. HLA and other host factors in transfusion-acquired HIV-1 infection. *Hum Immunol*. 2000 Feb;61(2):172-6.
 41. Zhai S, Zhuang Y, Song Y, Li S, Huang D, Kang W, et al. HIV-1-specific cytotoxic T lymphocyte (CTL) responses against immunodominant optimal epitopes slow the progression of AIDS in China. *Curr HIV Res*. 2008 Jun;6(4):335-50.
 42. Sriwanthana B, Hodge T, Mastro TD, Dezzutti CS, Bond K, Stephens HA, et al. HIV-specific cytotoxic T lymphocytes, HLA-A11, and chemokine-related factors may act synergistically to determine HIV resistance in CCR5 delta32-negative female sex workers in Chiang Rai, northern Thailand. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2001 May 20;17(8):719-34.
 43. Dorak MT, Tang J, Tang S, Penman-Aguilar A, Coutinho RA, Goedert JJ, et al. Influence of human leukocyte antigen-B22 alleles on the course of human immunodeficiency virus type 1 infection in 3 cohorts of white men. *J Infect Dis*. 2003 Sep 15;188(6):856-63.
 44. Fabio G, Smeraldi RS, Gringeri A, Marchini M, Bonara P, Mannucci PM. Susceptibility to HIV infection and AIDS in Italian haemophiliacs is HLA associated. *Br J Haematol*. 1990 Aug;75(4):531-6.
 45. Polycarpou A, Ntais C, Korber BT, Elrich HA, Winchester R, Krogstad P, et al. Association between maternal and infant class I and II HLA alleles and of their concordance with the risk of perinatal HIV type 1 transmission. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2002 Jul 20;18(11):741-6.

46. Navis M, Schellens IMM, van Swieten P, Borghans JAM, Miedema F, Kootstra NA, et al. A nonprogressive clinical course in HIV-infected individuals expressing human leukocyte antigen B57/5801 is associated with preserved CD8+ T lymphocyte responsiveness to the HW9 epitope in Nef. *J Infect Dis.* 2008 Mar 15;197(6):871-9.
47. Julg B, Moodley ES, Qi Y, Ramduth D, Reddy S, Mncube Z, et al. Possession of HLA class II DRB1*1303 associates with reduced viral loads in chronic HIV-1 clade C and B infection. *J Infect Dis.* 2011 Mar 15;203(6):803-9.
48. Huang X, Ling H, Mao W, Ding X, Zhou Q, Han M, et al. Association of HLA-A, B, DRB1 alleles and haplotypes with HIV-1 infection in Chongqing, China. *BMC Infect Dis.* 2009 Jan;9:201.
49. Kilpatrick DC, Hague RA, Yap PL, Mok JY. HLA antigen frequencies in children born to HIV-infected mothers. *Dis Markers.* 1991;9(1):21-6.
50. Landsverk OJB, Bakke O, Gregers TF. MHC II and the endocytic pathway: regulation by invariant chain. *Scand J Immunol.* 2009 Sep;70(3):184-93.
51. Winchester R, Chen Y, Rose S, Selby J, Borkowsky W. Major histocompatibility complex class II DR alleles DRB1*1501 and those encoding HLA-DR13 are preferentially associated with a diminution in maternally transmitted human immunodeficiency virus 1 infection in different ethnic groups: determination by an a. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995 Dec 19;92(26):12374-8.
52. Flores-Villanueva PO, Hendel H, Caillat-Zucman S, Rappaport J, Burgos-Tiburcio A, Bertin-Maghit S, et al. Associations of MHC ancestral haplotypes with resistance/susceptibility to AIDS disease development. *J Immunol.* 2003 Feb 15;170(4):1925-9.
53. Tang J, Tang S, Lobashevsky E, Myracle AD, Fideli U, Aldrovandi G, et al. Favorable and unfavorable HLA class I alleles and haplotypes in Zambians predominantly infected with clade C human immunodeficiency virus type 1. *J Virol.* 2002 Aug;76(16):8276-84.
54. Cooper MA, Fehniger TA, Caligiuri MA. The biology of human natural killer-cell subsets. *Trends Immunol.* 2001 Nov;22(11):633-40.
55. Bashirova AA, Martin MP, McVicar DW, Carrington M. The killer immunoglobulin-like receptor gene cluster: tuning the genome for defense. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2006 Jan;7:277-300.
56. 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.
57. López M, Soriano V, Benito JM. Escape mutations in HIV infection and its impact on CD8+ T cell responses. *Curr Mol Med.* 2007 Aug;7(5):446-58.

