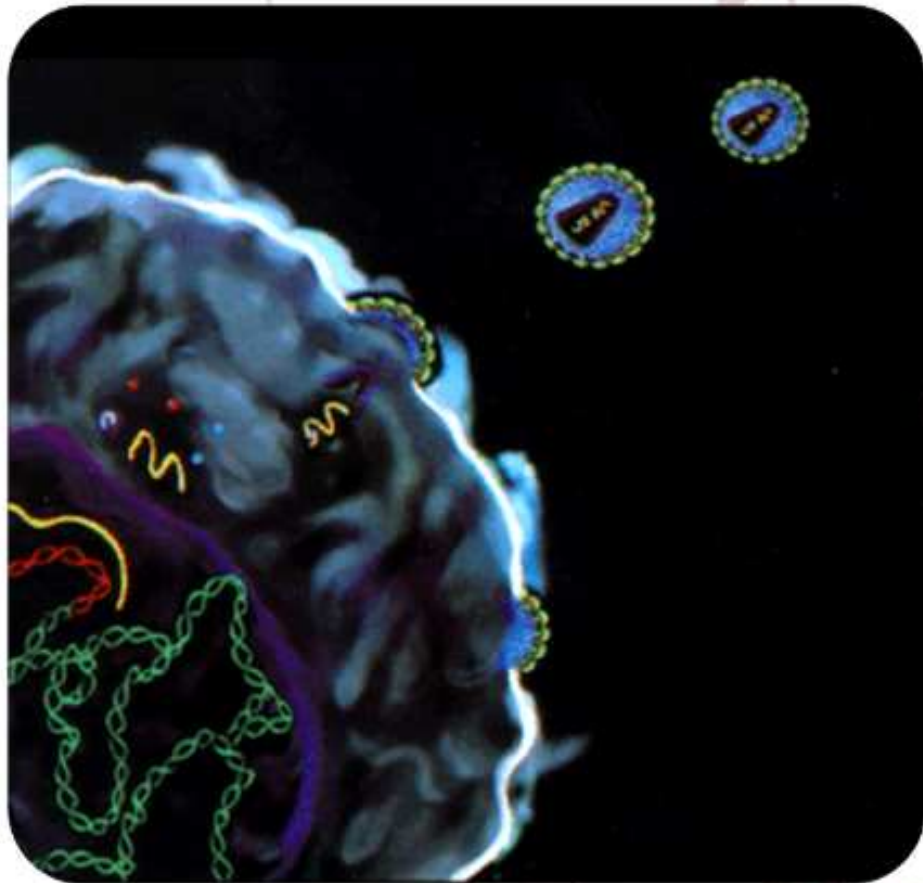


Inmunopatogenia de la Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia humana (VIH-1)



Guillermo Terán-Angel

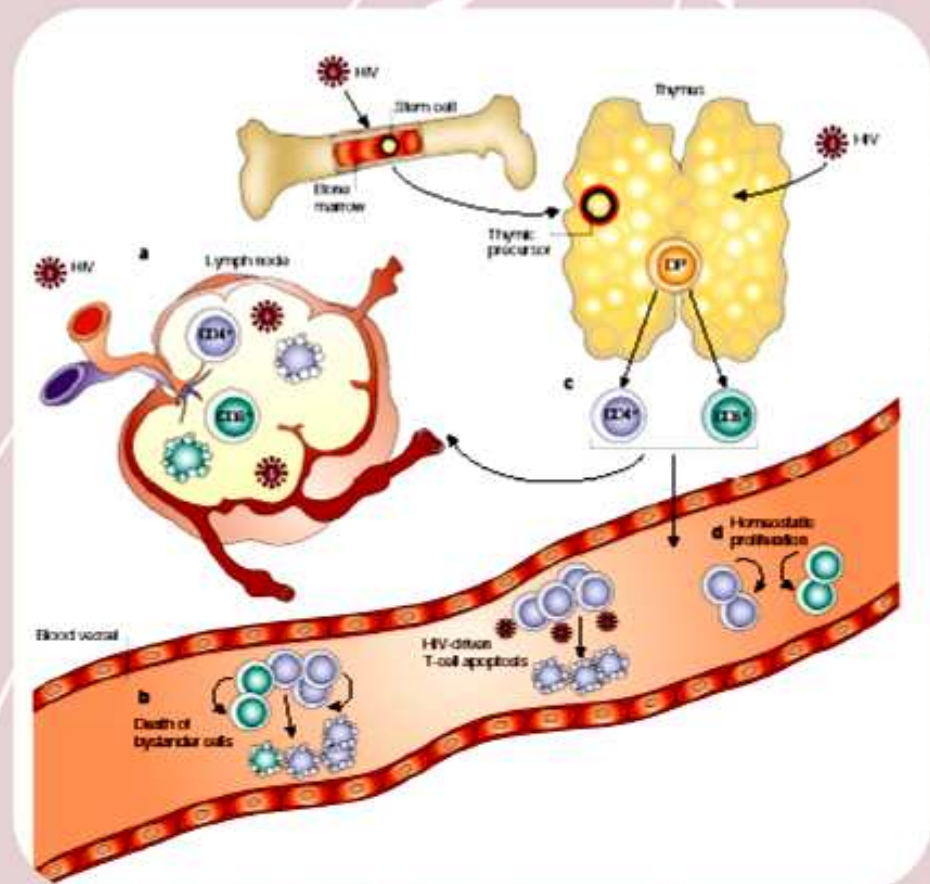


UNIVERSIDAD
DE LOS ANDES

idic
INSTITUTO DE INMUNOLOGÍA CLÍNICA

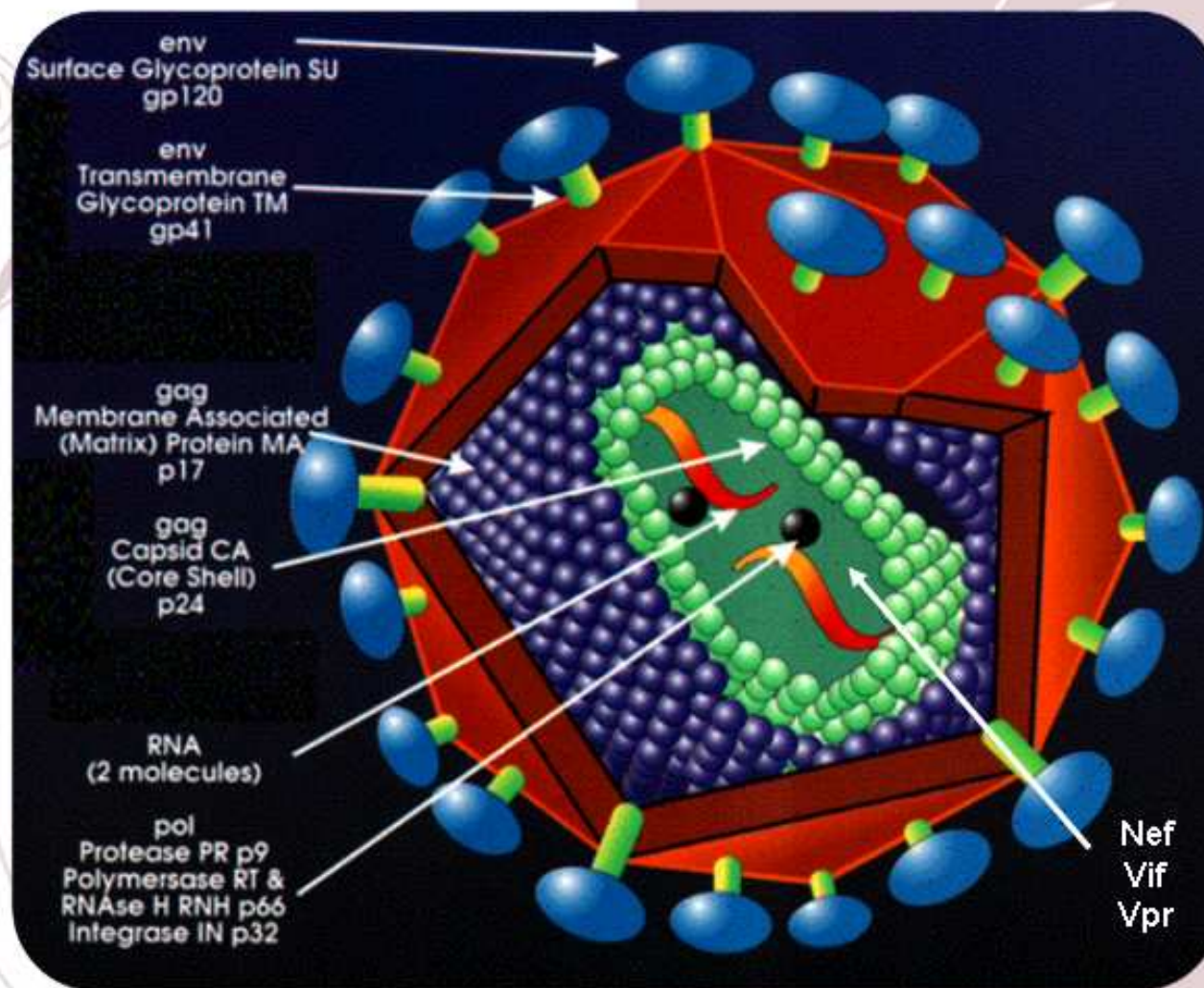
Infección por el VIH

- Infección de las células del sistema inmune
- Pérdida gradual y progresiva de los linfocitos T CD4+
 - Baja producción en el timo
 - Secuestro en tejidos linfoides (T-virus específica)
 - Activación crónica del sistema inmune
 - Alteración proliferación/muerte
 - Aumento de la tasa de muerte tanto en células infectadas como no infectadas
 - Tasa de apoptosis se correlaciona con progresión de la enfermedad hacia la fase de SIDA
- Infecciones oportunistas y finalmente a la muerte del individuo



Estructura del virus

El VIH es el único virus: con enorme capacidad de replicación y mutación, capacidad de alcanzar la latencia, suprimir y destruir al sistema inmune generando una infección persistente

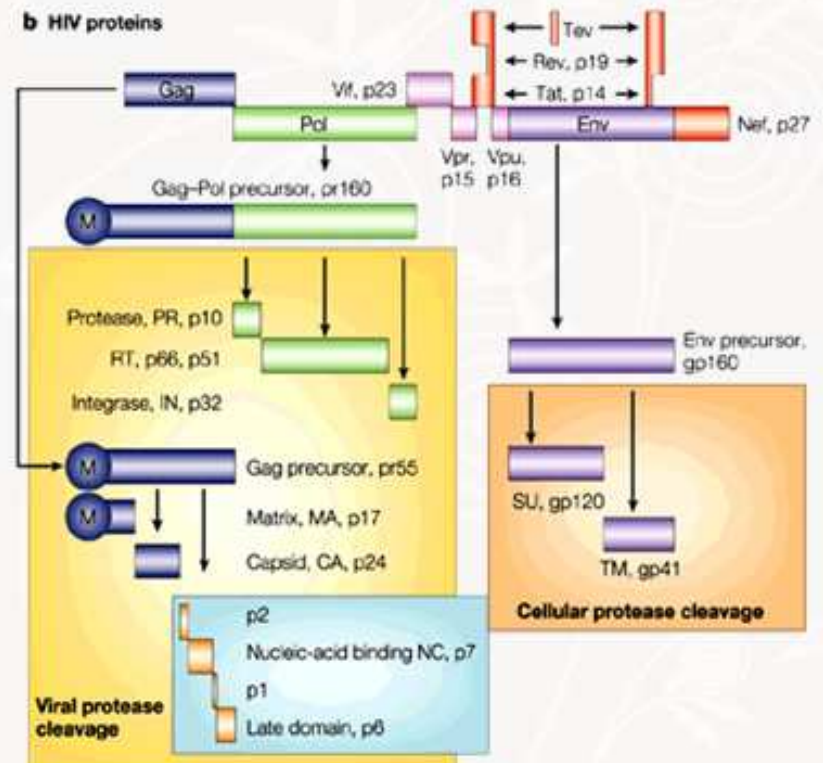
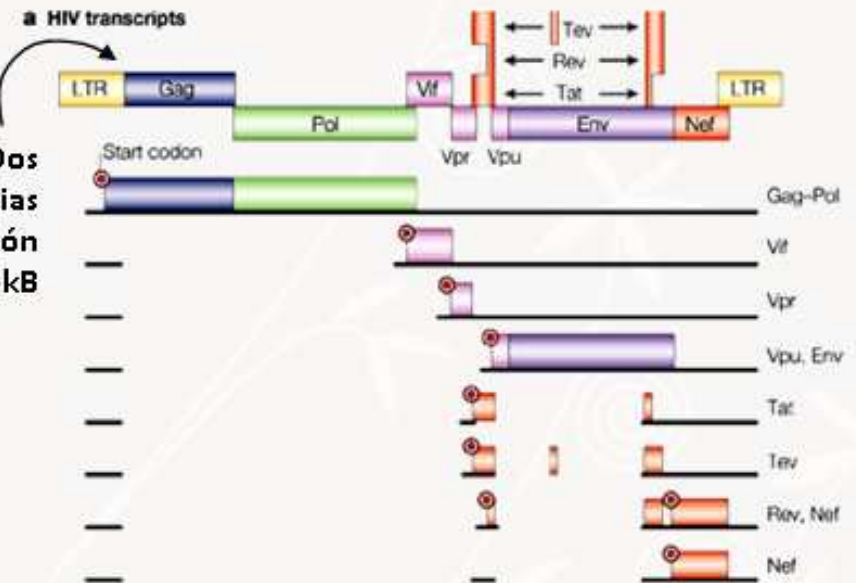


Estructura del virus

Proteínas estructurales del virus:

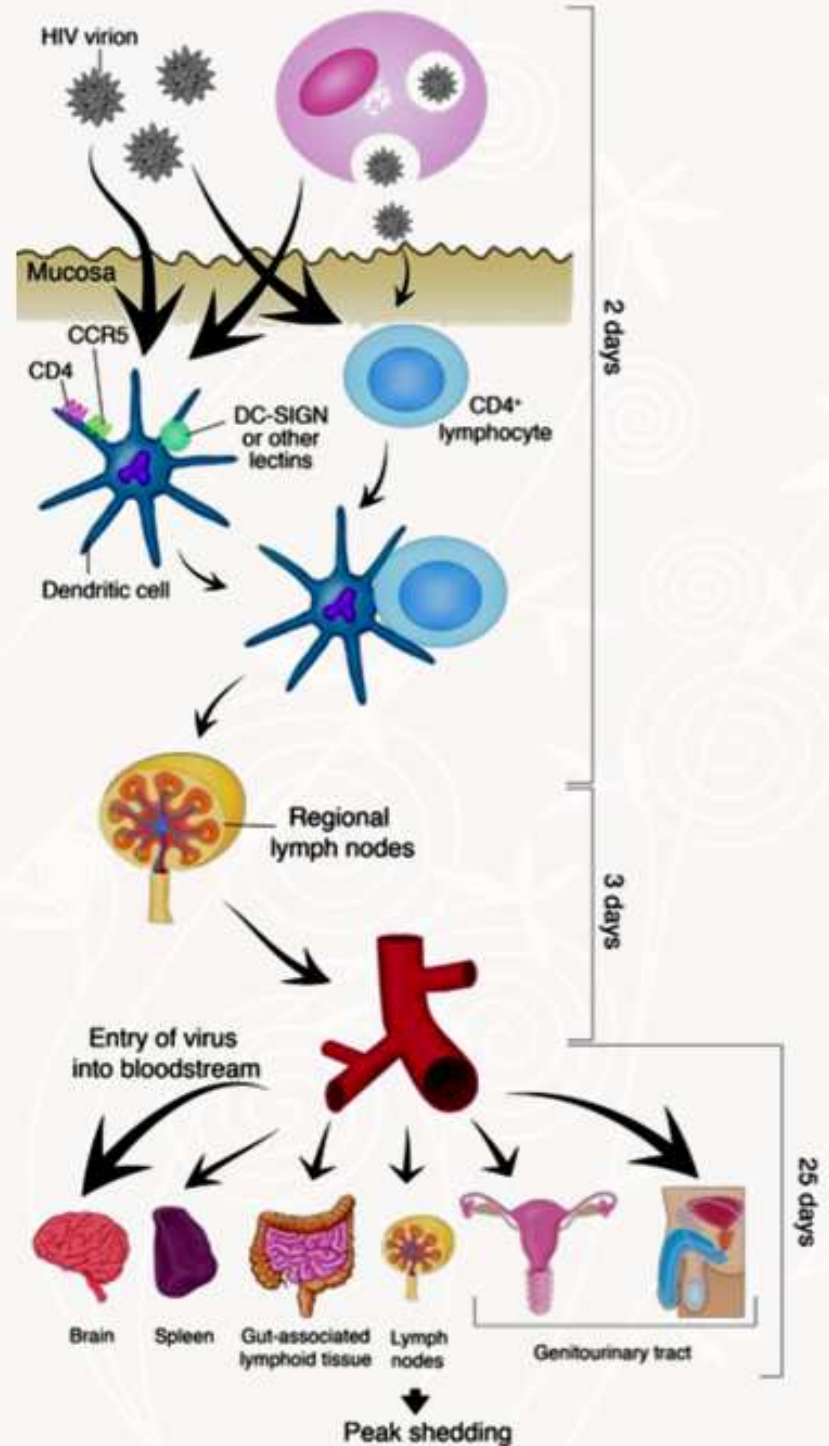
- Codificadas por el gen env:
 - gp160 (gp120 + gp41)
- Codificadas por el gen gag (estructural):
 - Proteína de 55 kda que es clivada para formar:
 - Proteína de la matriz (p17), establece contacto con gp41, para el ensamblaje del virus
 - Proteína de la capsida (p24)
 - Proteína de la nucleocapsida (p7)(organizador del genoma viral)
 - Otras: p1, p6 y p2
- Codificadas por el gen pol:
 - Proteasas: incluido de precursor gag-pol, liberado por clivaje autocatalítico
 - Transcriptasa reversa (p66):
 - Integrasa
- Proteínas accesorias
 - Nef: 27 kda (mutantes de nef no median desarrollo del SIDA)
 - Estimula replicación viral y disminuye el número de CD4 en la superficie de la célula, vía endocitosis
 - Rev, Tat, Vif, Vpr

Dos
secuencias
para la unión
NF-kB



Infección por el VIH

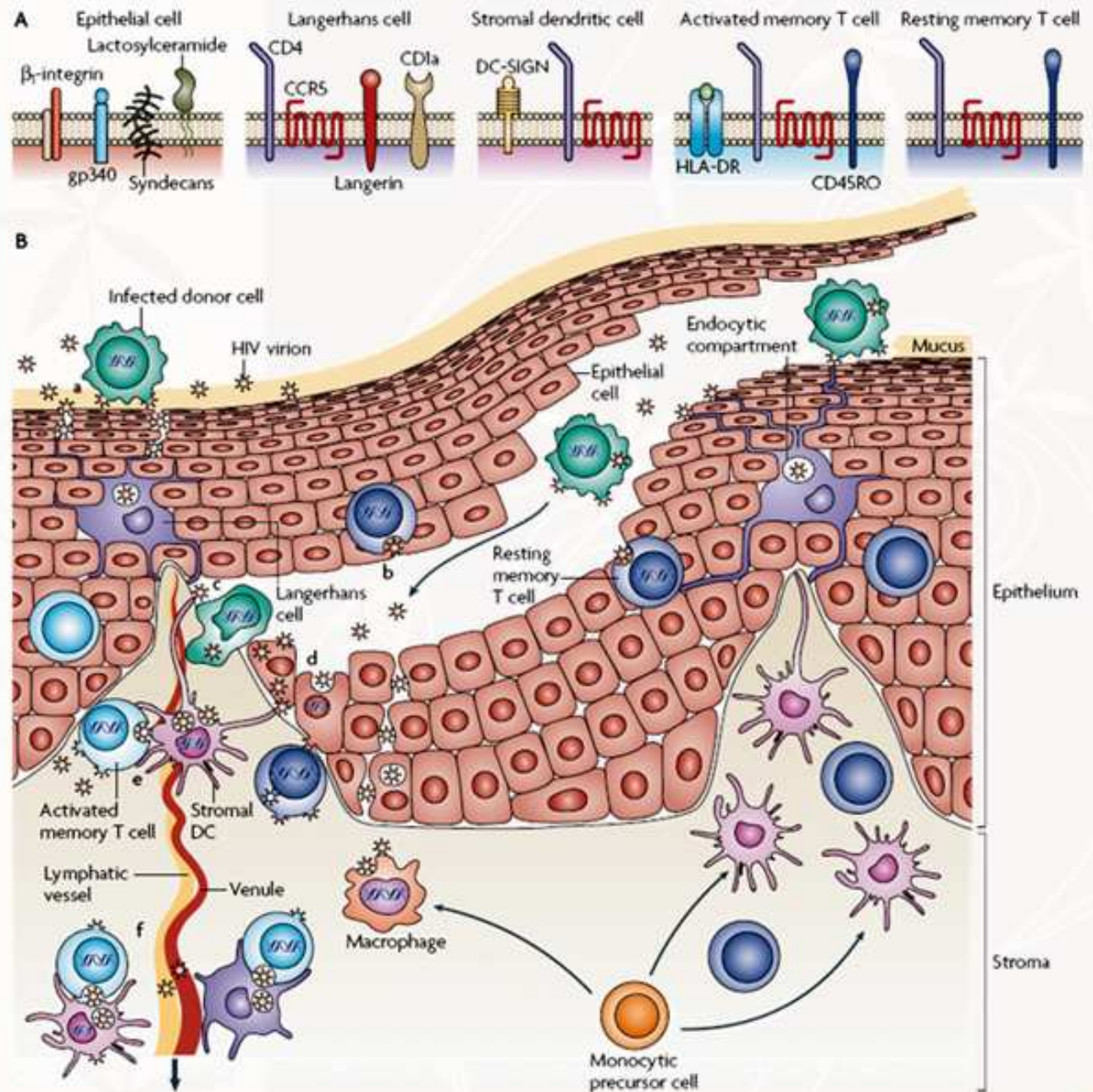
¿Como atraviesa el virus las barreras mucosas y establece el contacto con el sistema inmunitario?



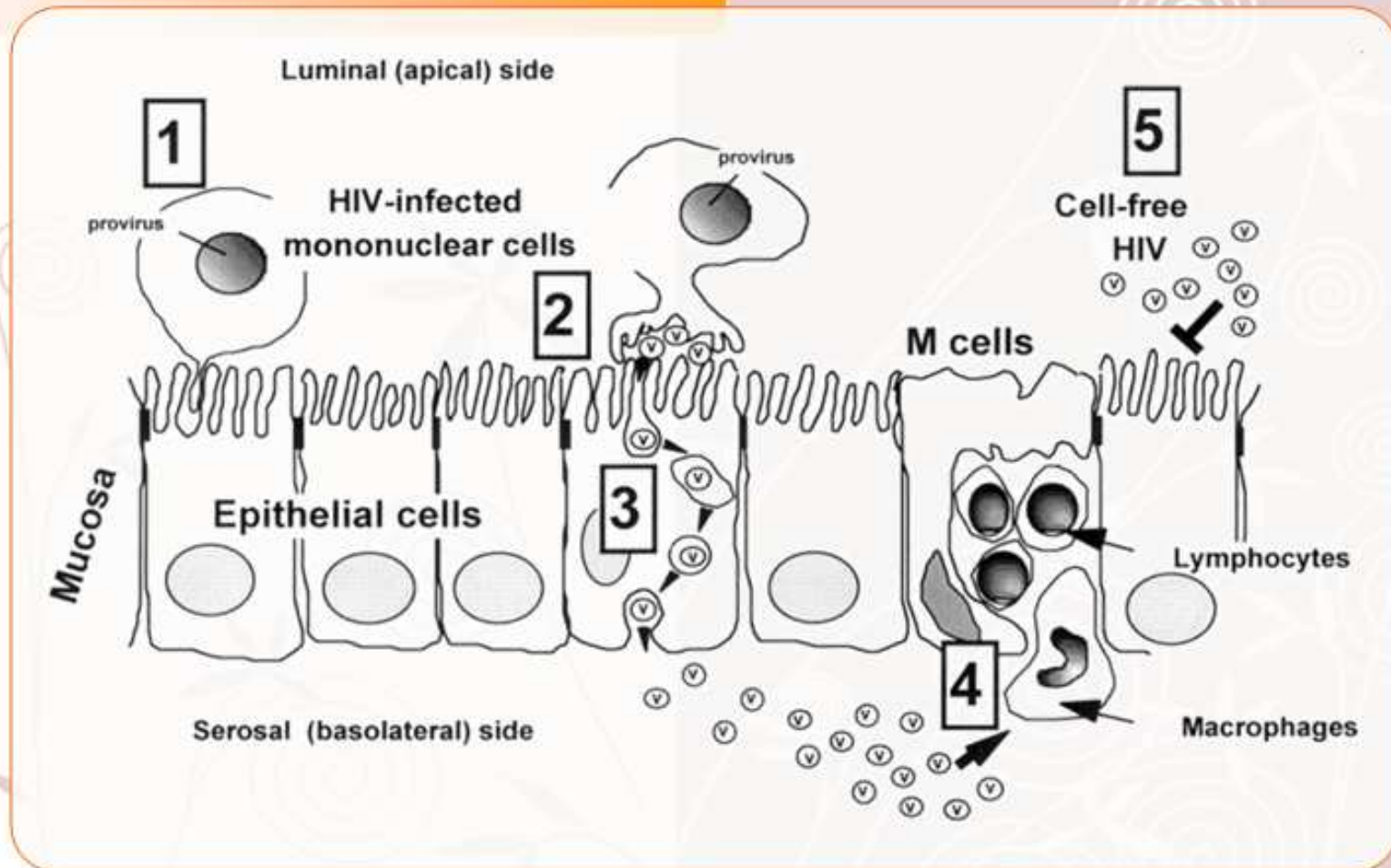
Mecanismo de entrada a través de las mucosas

- Transitois activado por viriones unidos a leucocitos infectados
- Que facilitan la unión a las células epiteliales?
 - Lactosylceramida, galactosylceramid, heparan sulfato, proteoglycan, gp340
- Viriones libres penetran por las uniones gap

El virus transportado en vesículas (transcitosis) es liberado a DC, macrófagos y T CD4

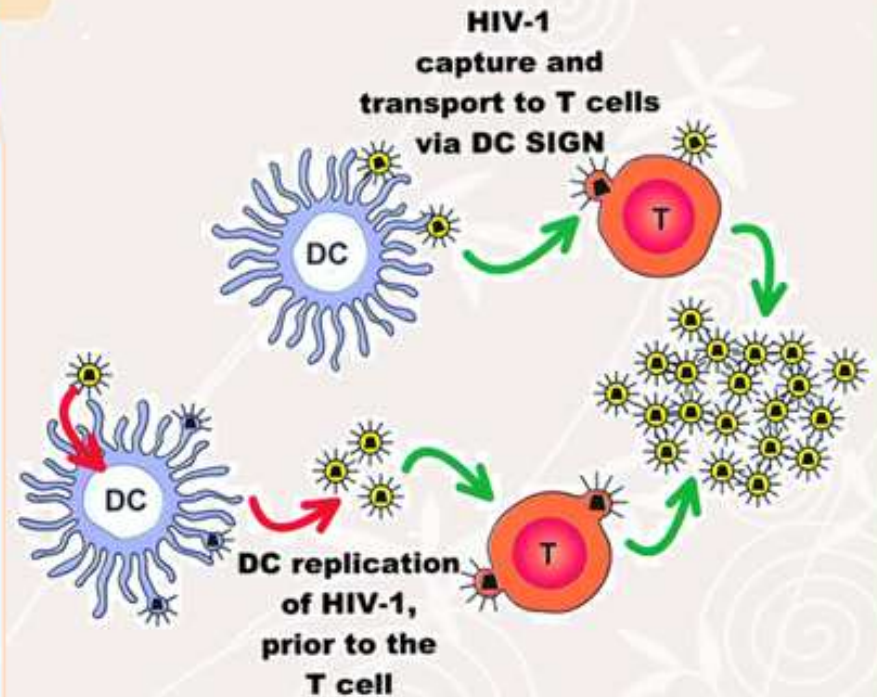
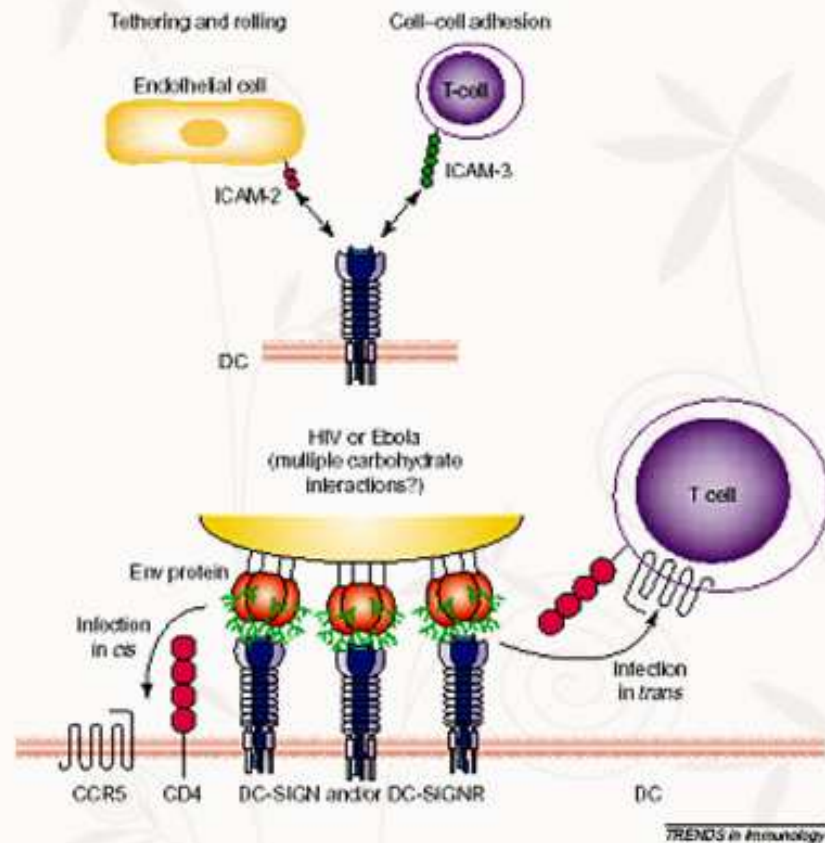


Infección por el VIH



- La transcitosis es mas eficiente cuando ocurre contacto entre una célula infectada con célula epitelial

Infección por el VIH



Virus infecta mas eficazmente cuando está unido a una célula (DC-SIGN y moléculas relacionadas: DC-SIGNR (células endoteliales, hígado, placenta, NL))

Infección por el VIH

Principales reservorios:

- Los macrófagos derivados de monocitos y las células dendríticas, células T de memoria y en reposo
 - No tiene efecto citopático sobre estas células
 - En MDM el virus se sigue replicando a pesar de HAART
- Las CDF atrapan el virus en los centros germinales

Principal sitio de replicación:

- Nódulos linfáticos periféricos, bazo, cerebro, testículo, pulmón y MALT

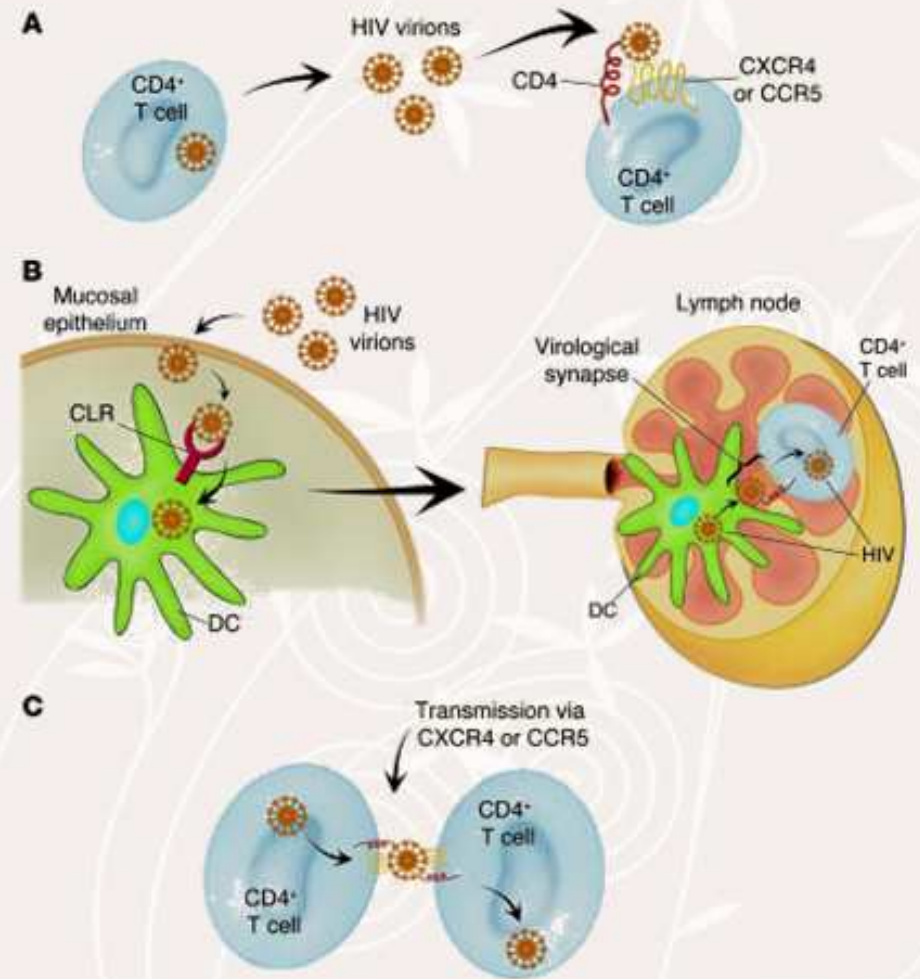


Interacción con los receptores de linfocitos T CD4⁺

Establecimiento de sinapsis virológica o infecciosa:

- DC-linfocitos T
- Linfocitos T-Linfocito T

Piguet J Clin Invest 2004; 114:205

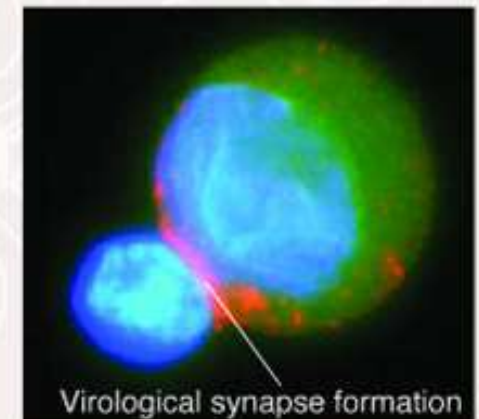
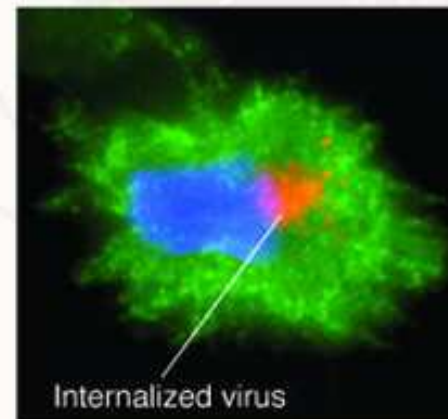
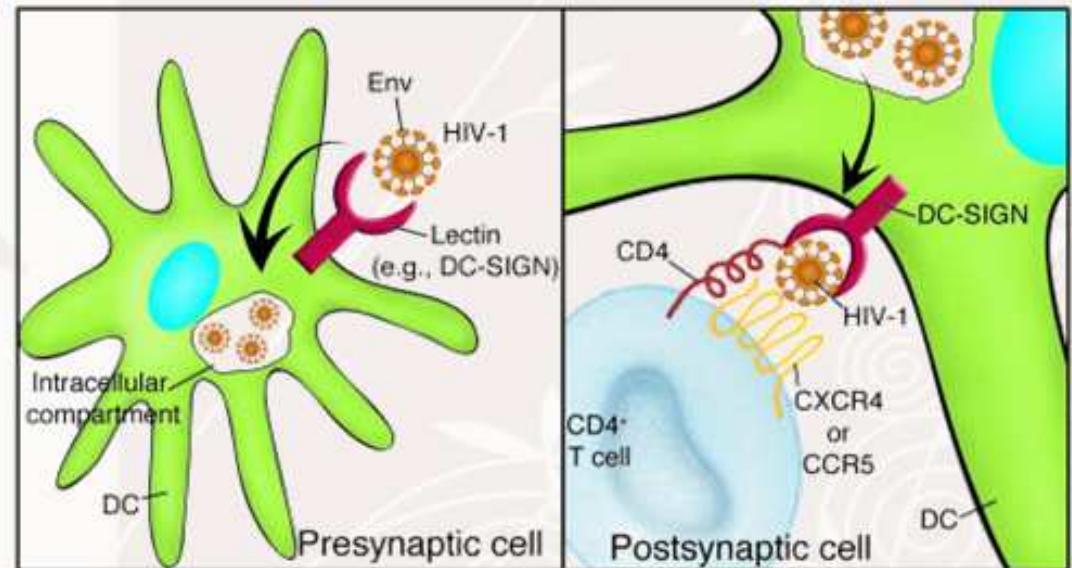


Infección por el VIH

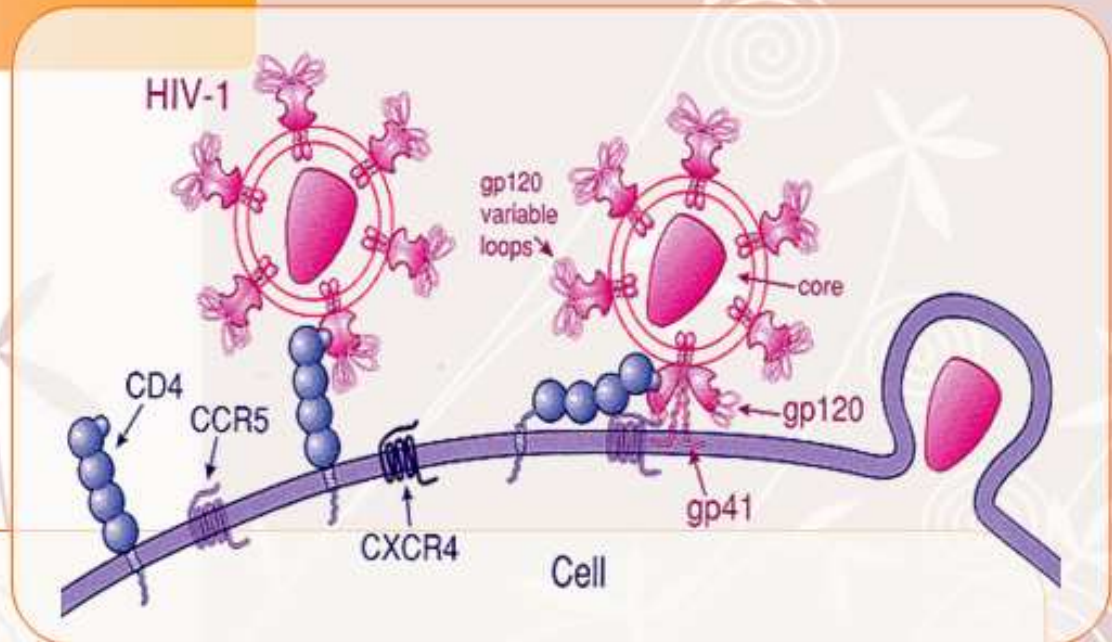
La DC establece múltiples contactos transitorios con linfocitos T, no necesariamente específicos

Sinapsis virológica

- Reclutamiento de CD4 y CCR5 al sitio de contacto
- El virus transferido por transporte vesicular



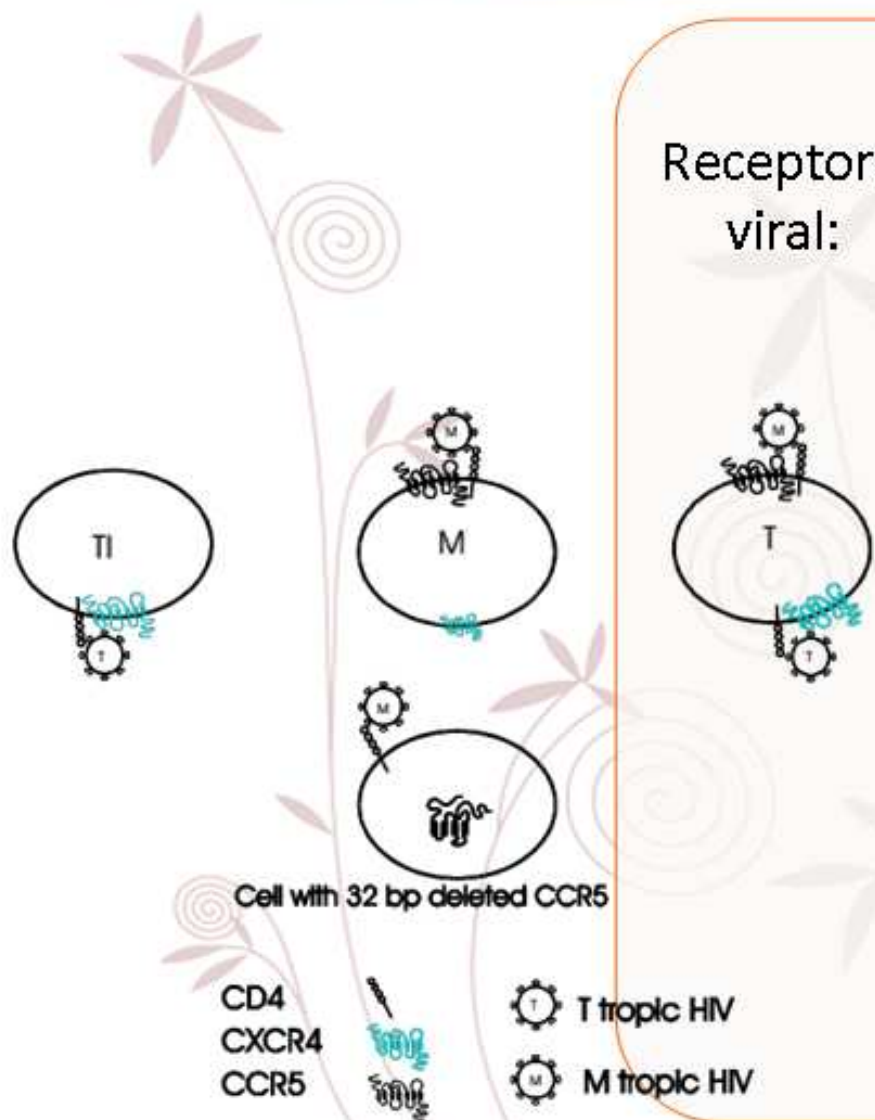
Infección por el VIH



Ciclo de replicación viral:

- Fase temprana
 - Unión del receptor CD4 a gp120 (V3) (suficiente para unir pero no para infectar)
 - CD4 media concentración del virus en la superficie e incrementa de la afinidad de la unión con la quemokinas
 - Fusión de las membranas mediado por los receptores de quimocinas (CCR5 o CXCR4)
 - "Shedding" de gp120 y exposición del dominio fusogénico de gp41

Infección por el VIH



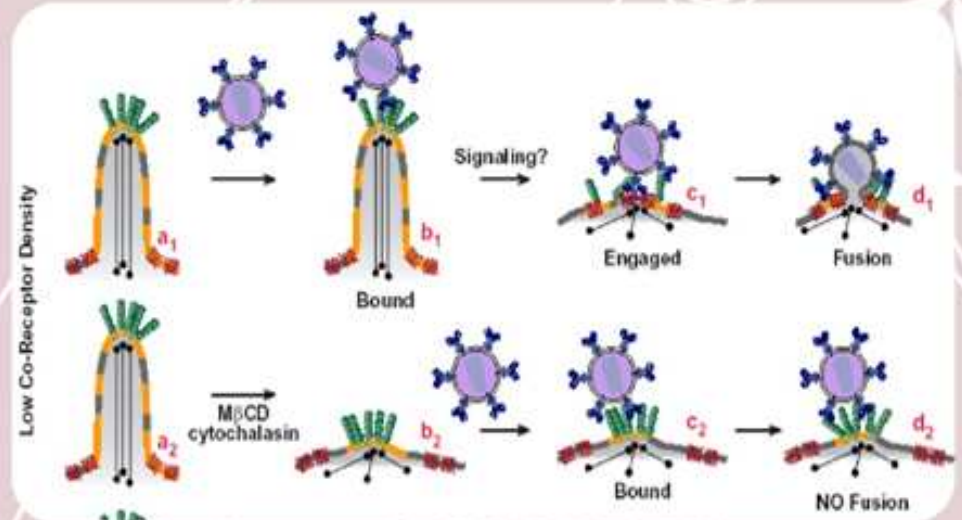
Receptores de quemokinas determinan el tropismo viral:

- CCR5 principal receptor para la entrada de cepas monocitotrópicas (R5) y transmisión, predomina en la fases iniciales
 - Complejo CD4/gp120 soluble se une a CCR5 en células CD4-
- CXCR4 principal receptor para la entrada de cepas linfocitotrópicas (X4), emergen en el curso de la infección
 - Macrófagos tienen CXCR4 para la cepa X4 y puede replicarse en él
- R5X4 tropismo dual

Infección por el VIH

Penetración del virus a los linfocitos T CD4:

- Receptores de quemokinas determinan el tropismo viral:
 - X4 infecta linfocitos T en todos los estadios, mientras que R5 en células T activadas, TH1
 - gp41 inicia la fusión con la membrana



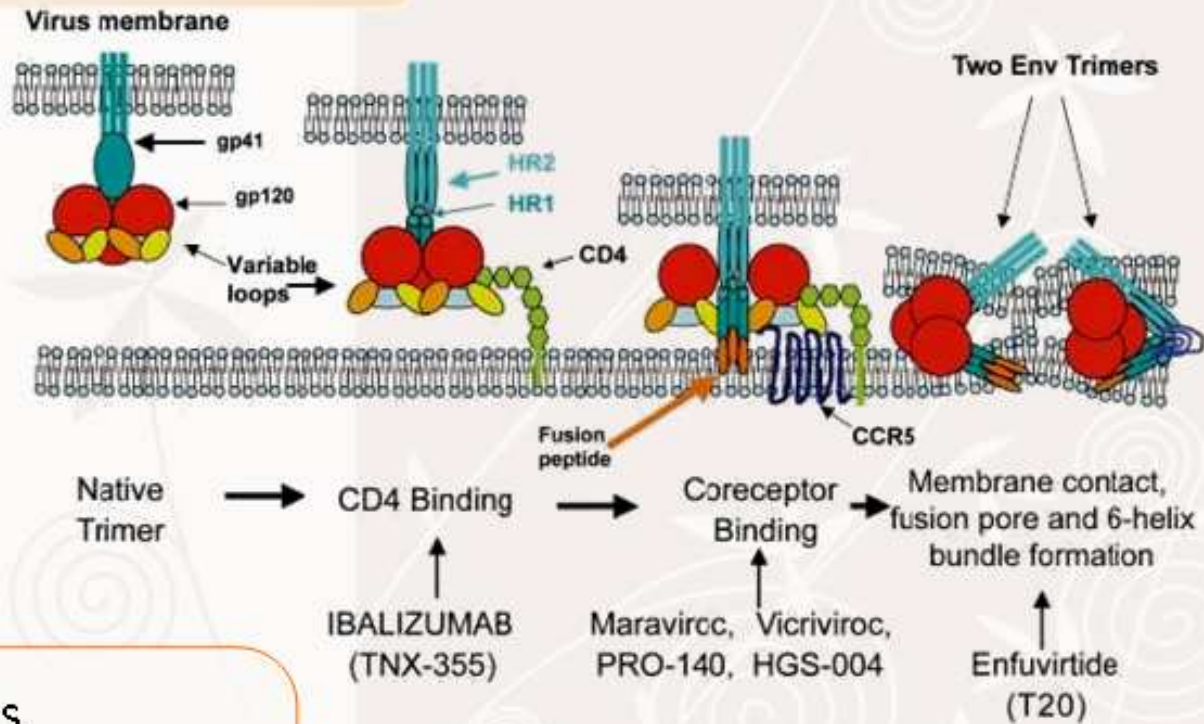
Infección por el VIH

Receptores de quemokinas y
progresión de la enfermedad

- Polimorfismo de CCR5 está asociado a progresión
- Cepa X5 infecta predominantemente a Th1



Infección por el VIH



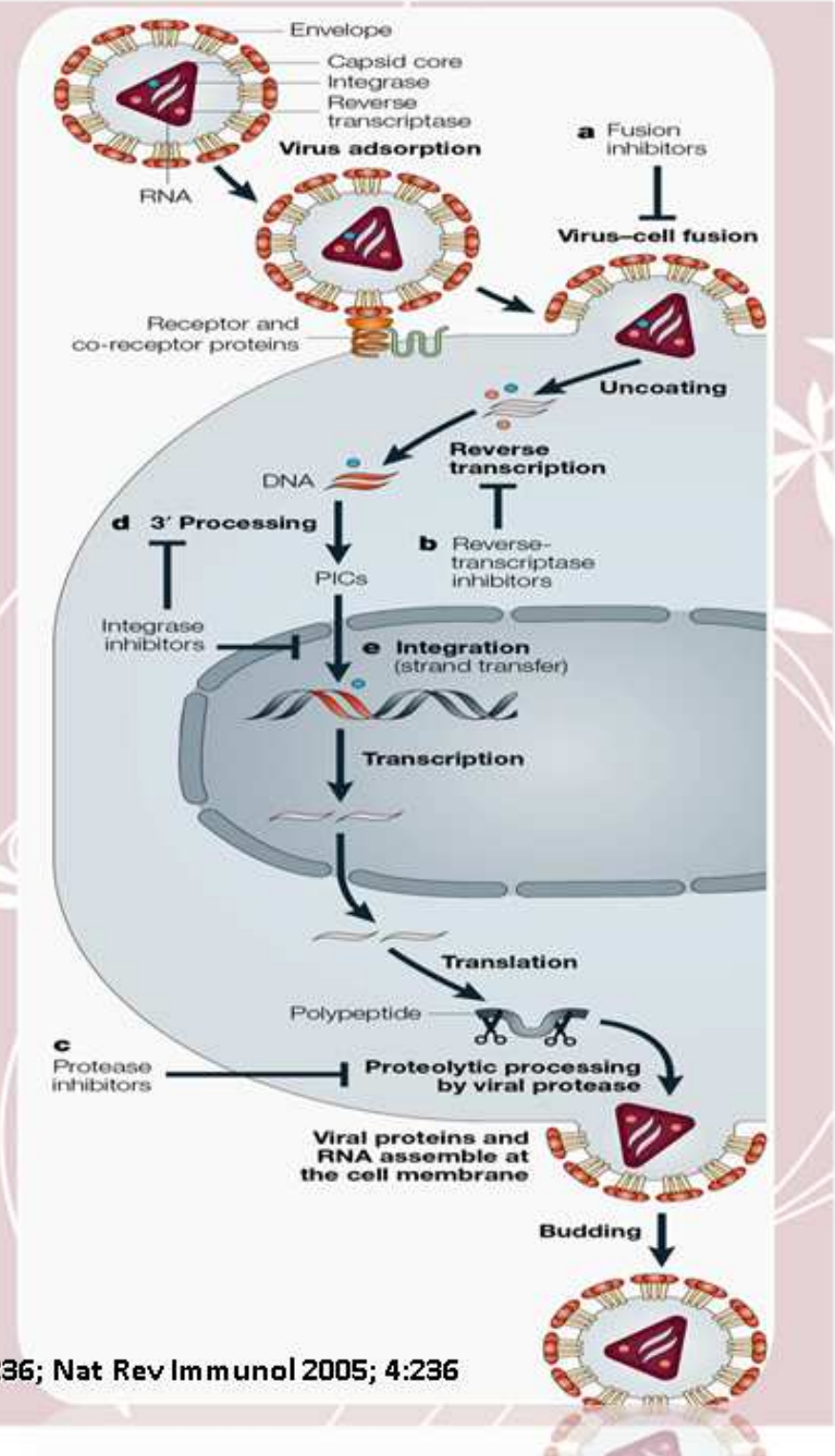
Penetración del virus a los linfocitos T CD4:

- gp41 responsable de la fusión a la membrana y formación de sincitia
- gp41 estado-inactiva para la fusión → estado intermedio → estado-activa para la fusión

Infección por el VIH

Fase temprana

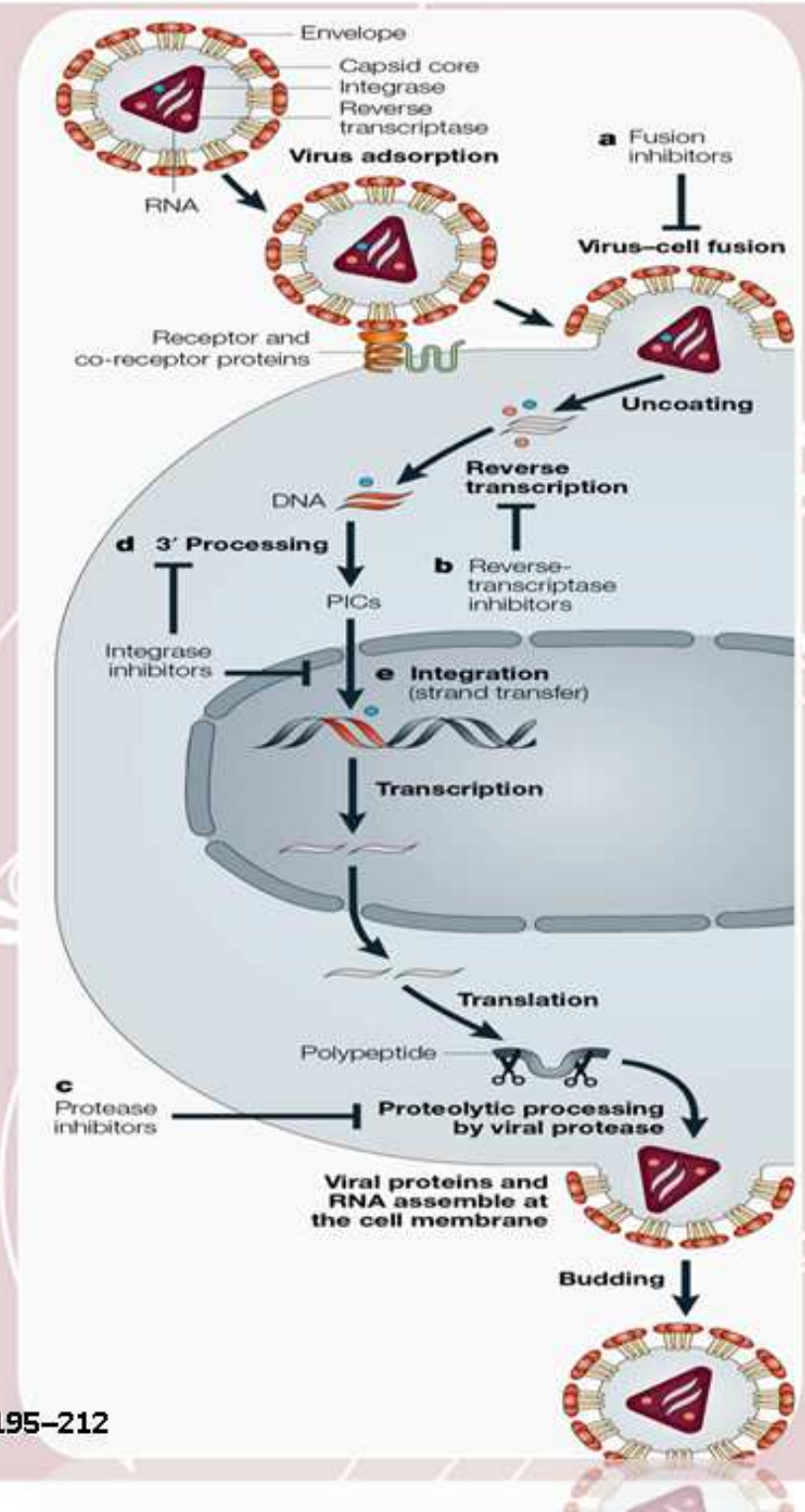
- Formación del complejo de transcripción reversa (RTC) y cuando se transcribe el cDNA
- cDNA es transportado al núcleo en el complejo de pre-integración (PIC)
 - La integración es requerida para la adecuada transcripción



Infección por el VIH

Ciclo de replicación viral:

- Fase tardía:
 - Env se glicosila en RE y oligomeriza y es transportado a la membrana para el ensamble del virus
 - Env inhibe su expresión de CD4 en el RE
 - La gemación en T ocurre en los sitios ricos en colesterol en los macrófago en las organelas endocíticas

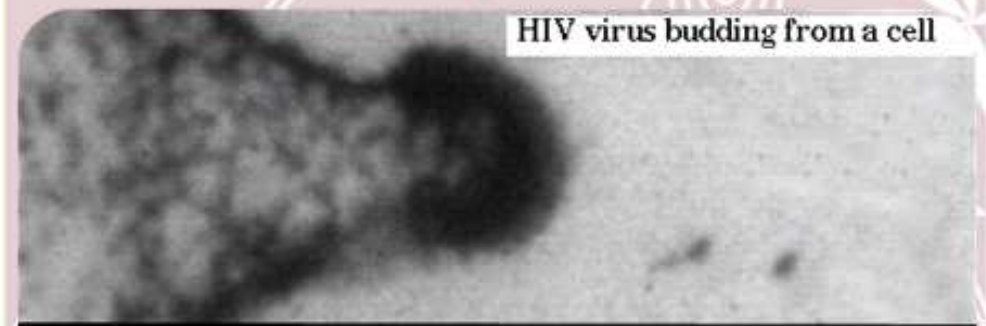


Infección por el VIH

Nef (función efectora numerosa):

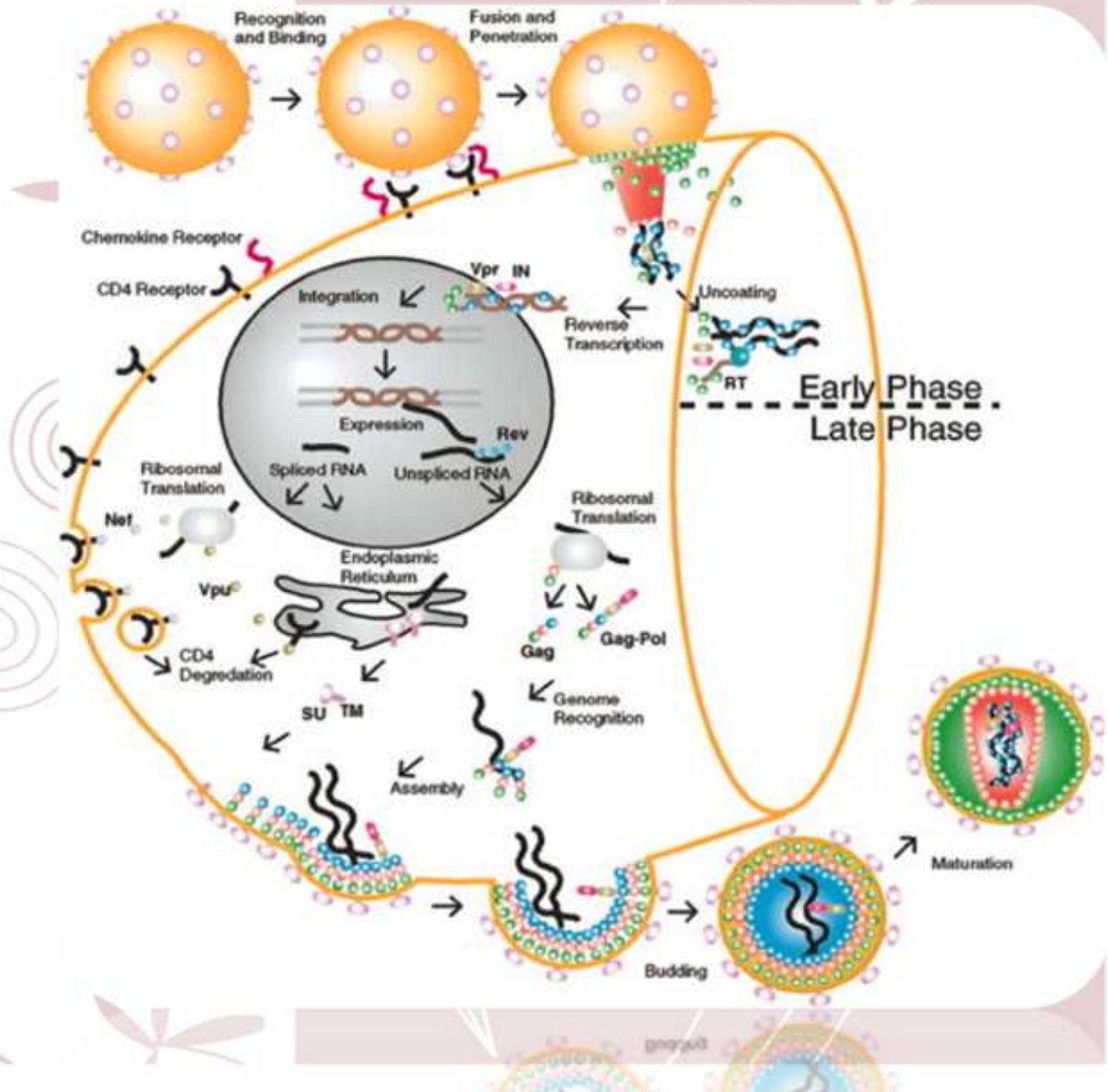
- Disminuye la expresión de CD4 en la superficie celular:
 - Se une al tallo intracelular de CD4, favorece su internalización y degradación

La liberación de las partículas virales en los macrófagos se lleva a cabo además por tráfico vesicular y liberación de exosomas



Infección por el VIH

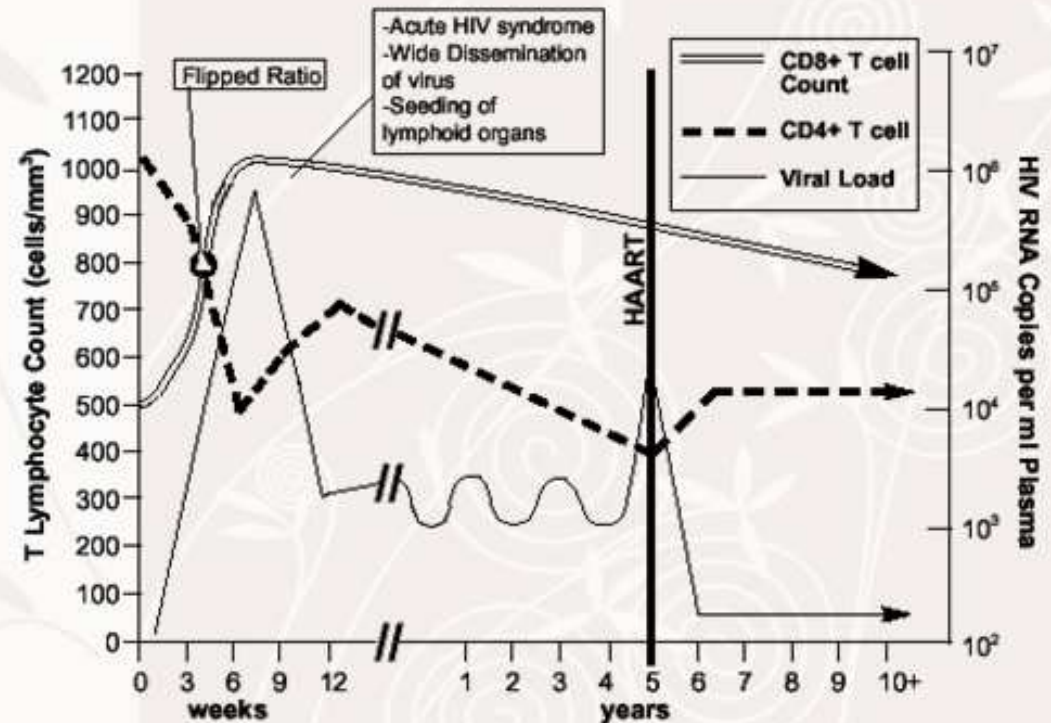
Sitio ideal para la replicación son los linfocitos T en reposo y los macrófagos diferenciados



Eventos asociados con la activación de la respuesta inmune innata y adquirida

Antes de la seroconversión, se detectan CTL específicas contra el VIH (media el control de la infección en la fase inicial)

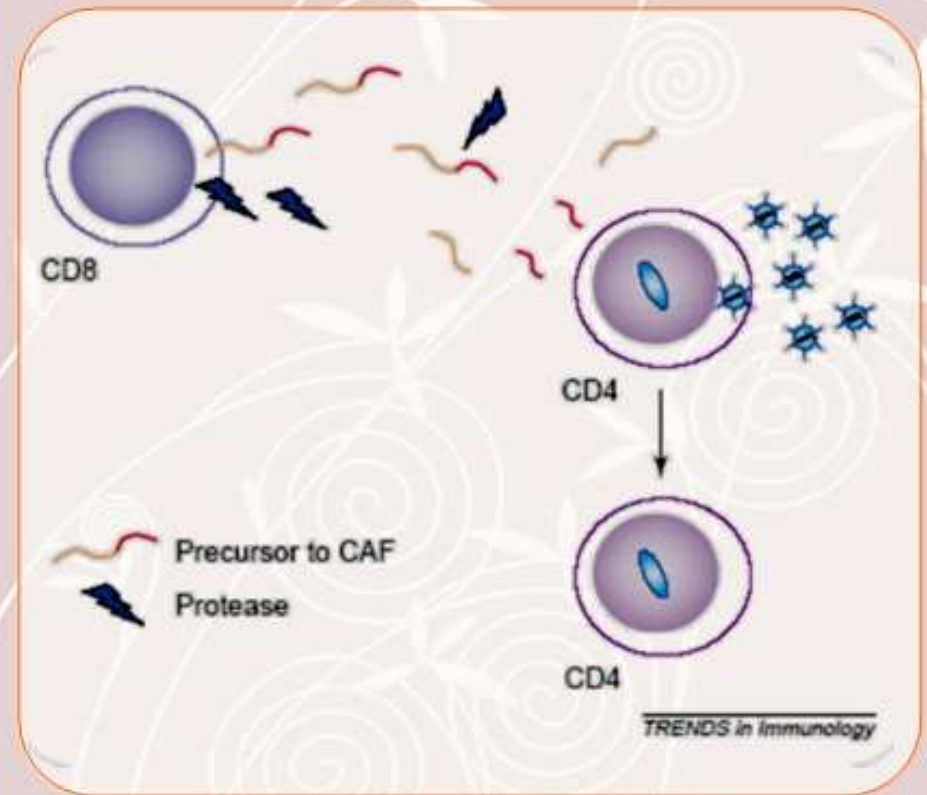
- Perforina, Fas/FasL
- Los anticuerpos no tienen función neutralizantes
- Liberación de IFN- α , RANTES (compite con el virus por CCR5), CAF



Infección por el VIH

Respuesta antiviral no citotóxica (CNAR)

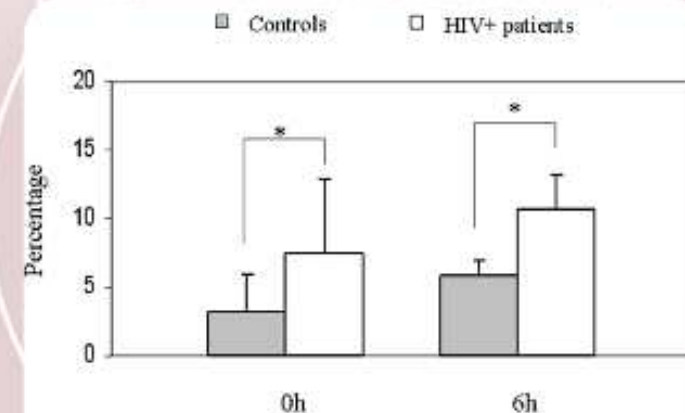
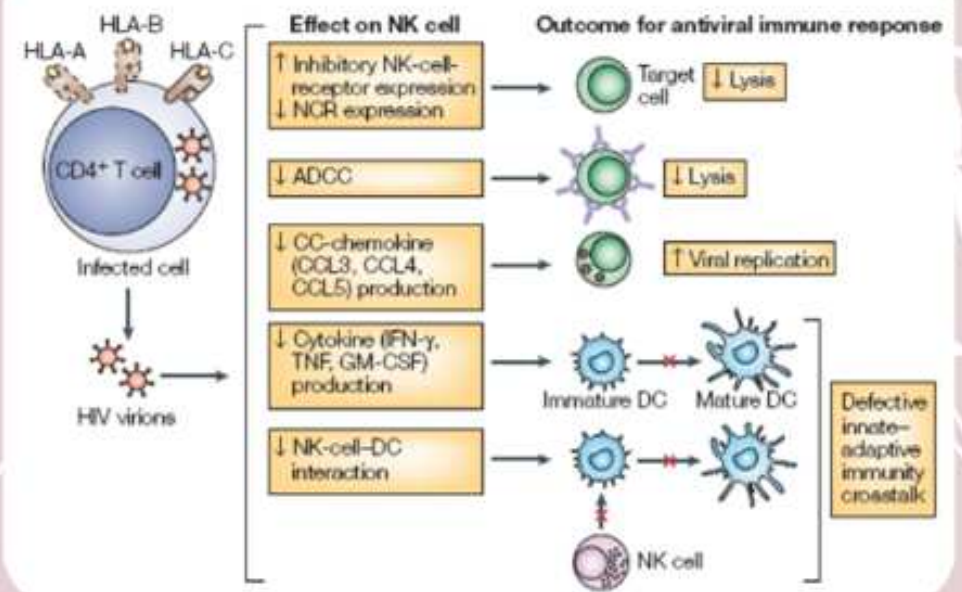
- Secreta CAF (factor antiviral de células T CD8), que reduce sustancialmente la transcripción viral
 - Producido por CD8 CD28+
 - Considerada como inmunidad innata, no restringido por MHC
- Aparece rápidamente durante la infección aguda, elevado en individuos de alto riesgo expuestos no infectados
- Se asocia con progresores lentos
- Otros mediadores solubles liberados por CD8: Factor inhibidor de leucemia, RANTES, MIP



Infección por el VIH

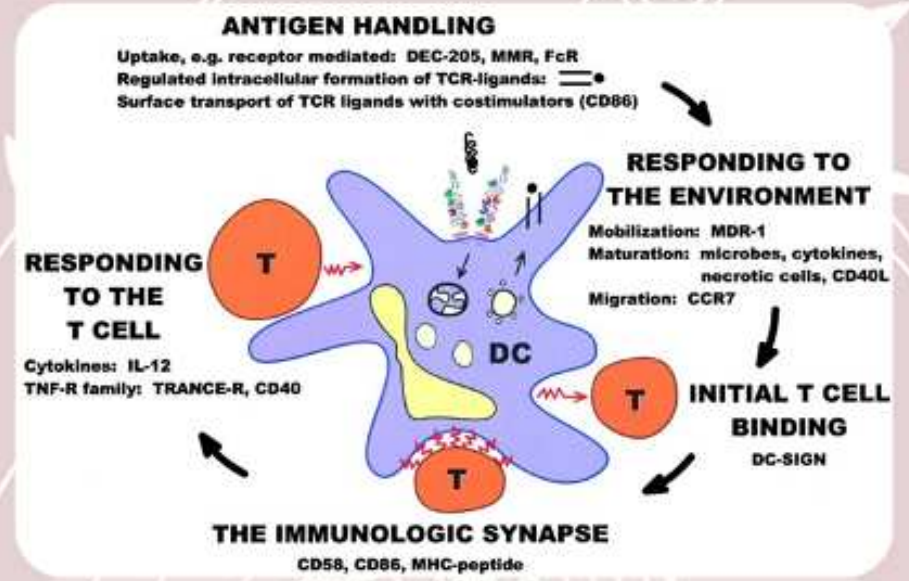
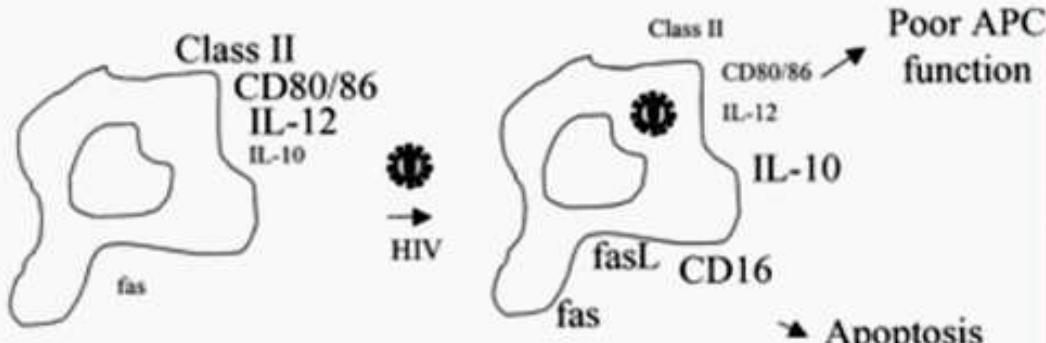
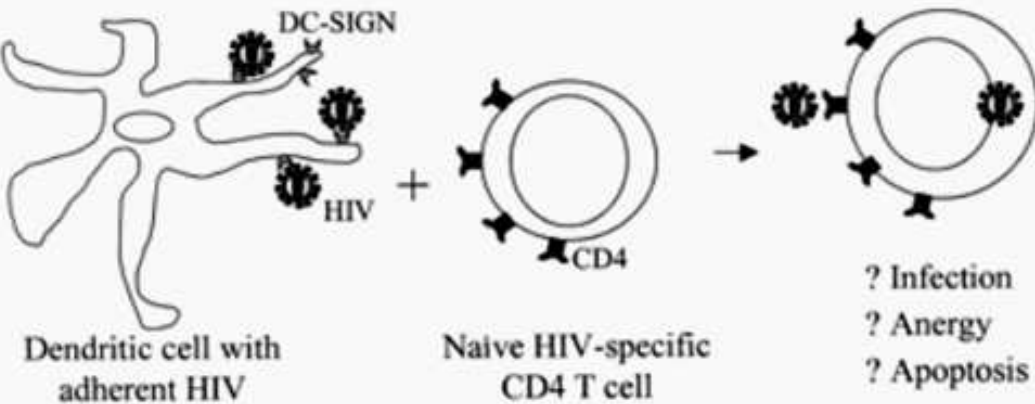
Elementos de la inmunidad innata

- Complemento MBL se unen, opsonizan y facilitan la fagocitosis y lisis del virus
- Interferon γ : incrementa el reconocimiento por aumentar la activación de NK, expresión de MHC y moléculas co-estimuladoras, producción y sobrevivencia de células T CD4+ y th1
 - Pérdida de células productoras de interferon γ , se asocia con progresión hacia la fase de SIDA
- Incremento de la susceptibilidad de sufrir muerte (DC, NK, PMN)



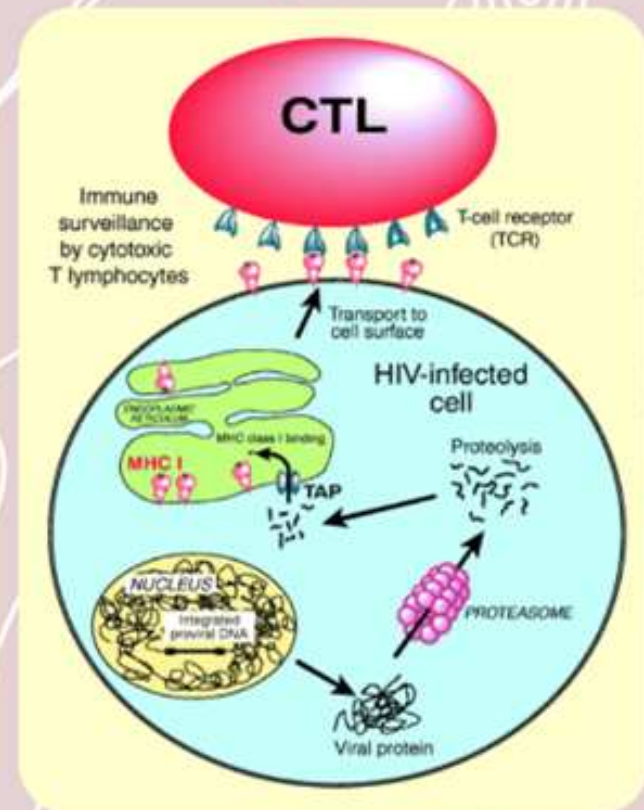
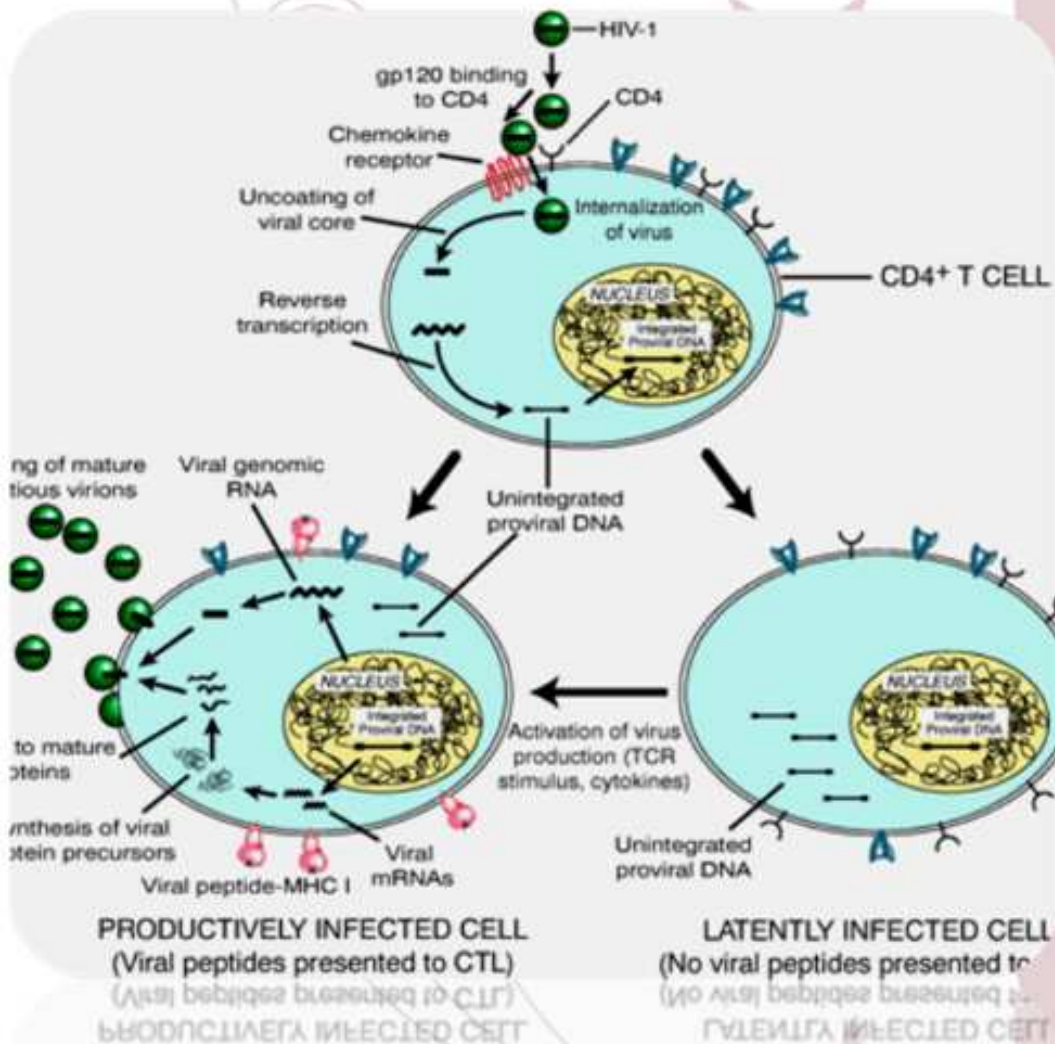
Infección por el VIH

Deterioro de las APCs



Infección por el VIH

¿Como responde el sistema inmune a la infección por el VIH?



Infección por el VIH

Como responde el sistema inmune a la infección por el VIH

- En los progresores lentos se mantiene una respuesta anti-HIV-1 CD4 específica
 - Persistencia de Gag-específica IFN γ + IL-2+
 - Curso de la infección: ausencia de respuesta CD4 específica y pérdida de CTLs virus-específicas
- Dependiente de respuesta citotóxica (CTL)
 - No-progresores fuerte respuesta CTL, asociado a Th1 y fuerte respuesta de CD4
 - Infección aguda : caída de la viremia coincide con la aparición de la respuesta citotóxica y en la etapa de SIDA con la pérdida de CTL específicas para gag
 - Relación inversa entre CTL-gag específica y carga viral

Infección por el VIH

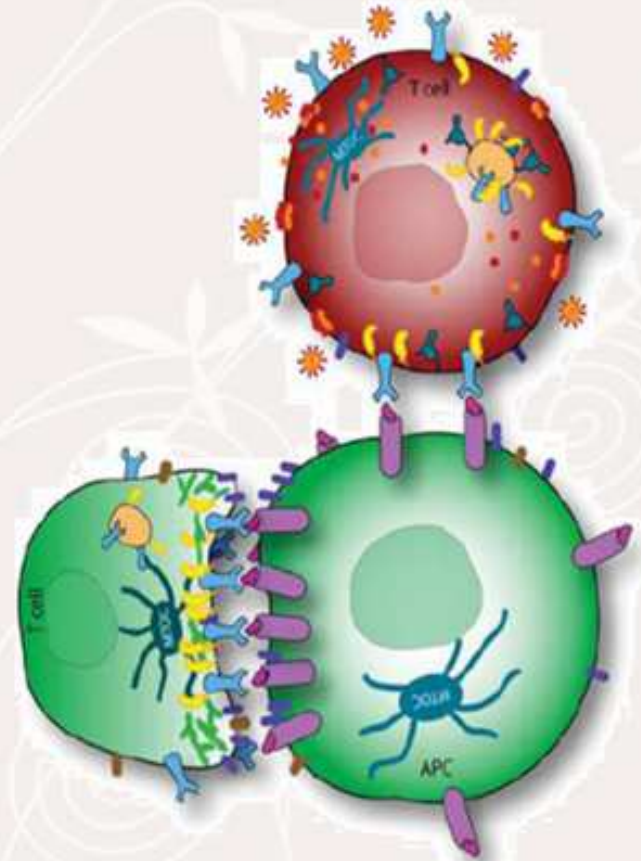
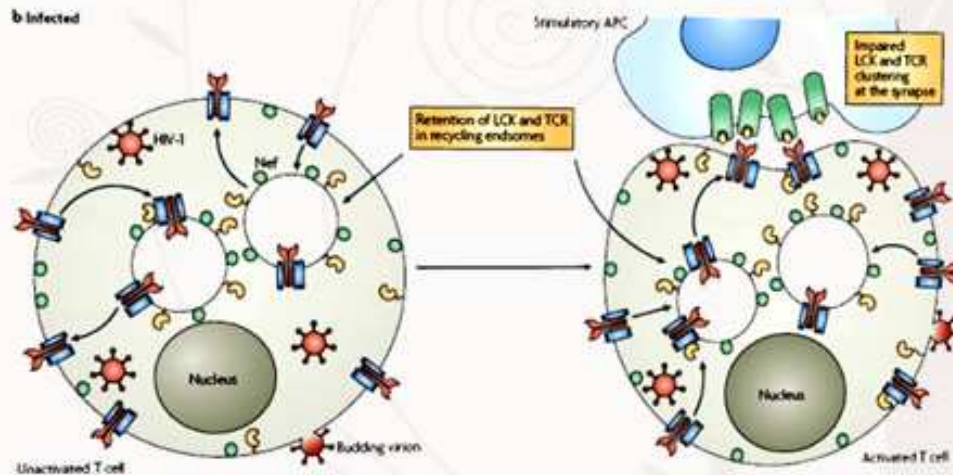
Respuesta de los linfocitos T y escape del virus:

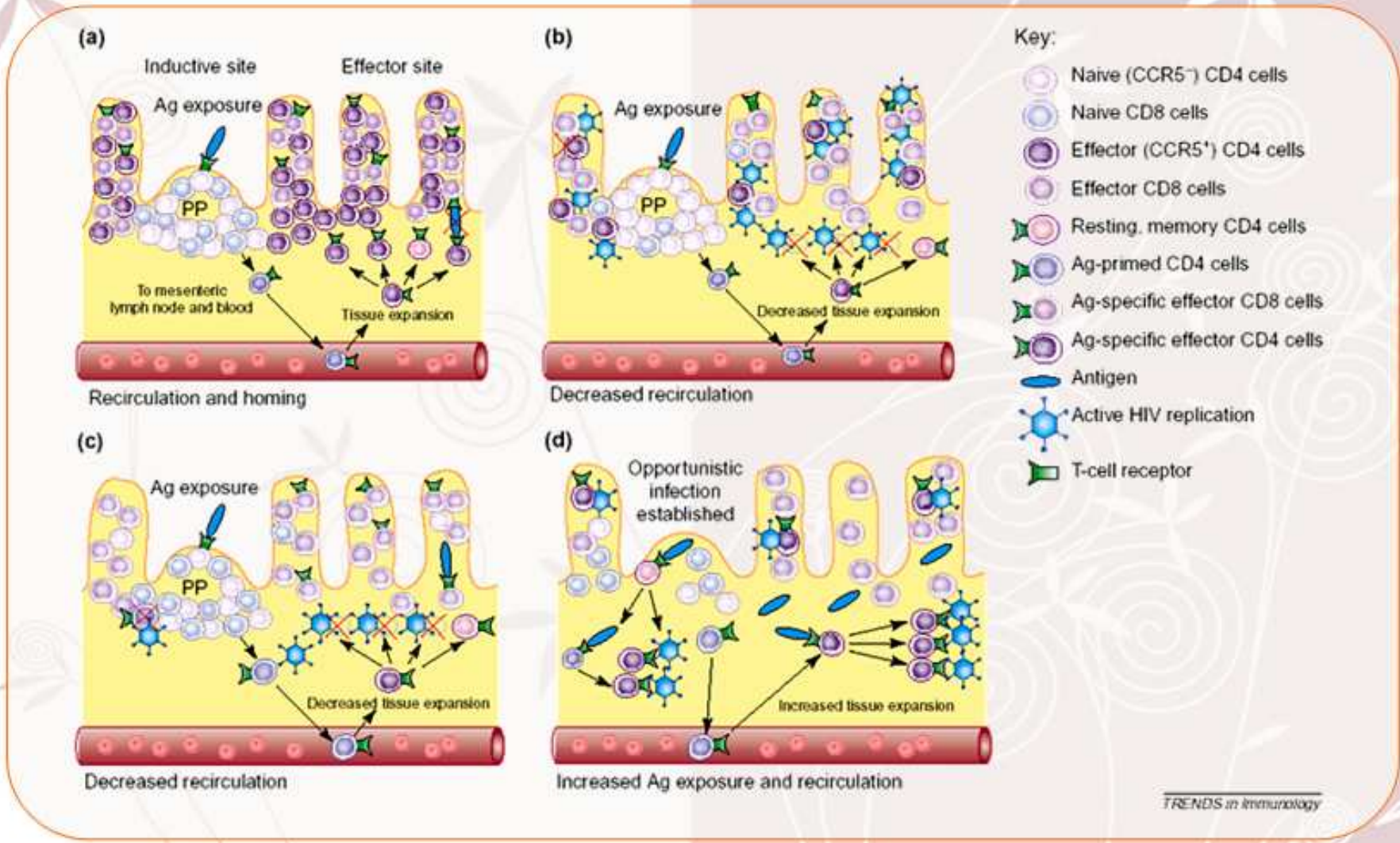
- Respuesta T helper al HIV
 - Destrucción de célula T CD4 por diferentes mecanismos
 - Infección de presentadoras de Ag (monocitos, células dendríticas)
 - Respuesta una vez iniciada conduce a delección clonal
 - Inhibición del procesamiento antigénico por inhibición de proteosoma mediado por Tat
- Respuesta CTL al HIV (ocurre antes de la detección de Ac)
 - Escape mutacional de la respuesta CTL
 - Escape no mutacional de la respuesta CTL
 - Disminución de los niveles de perforina

Mecanismos de evasión de la RI

Nef interfiere con:

- Reciclaje del TCR en la sinapsis
- Reclutamiento de Lck
- Polimerización de la Actina por interactuar con WASP
- Disminuye la expresión de CD4 en la superficie celular
- Disminuye la expresión de MHC-I en la superficie celular
- Incrementa FasL e induce destrucción de CTL y NK

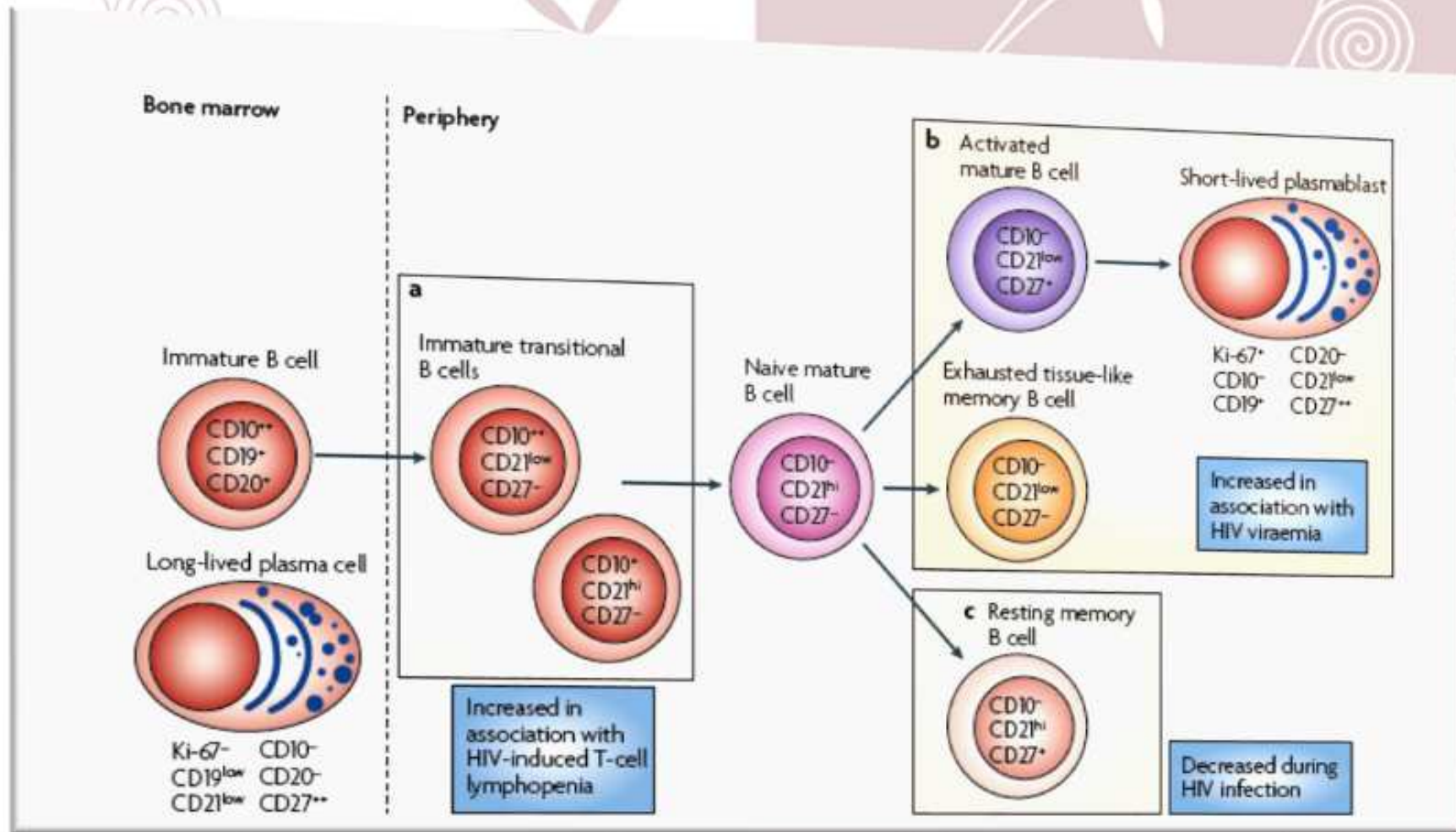




Infección por el VIH

Efecto sobre las células B de memoria y efectoras

Perdida de expresión de CD21 indicador de progresión y replicación viral



CD31^{low} CD51^{hi}
CD13^{low} CD30⁺
Ki-67⁻ CD10⁻

Autoprobliferativa
HIV-induced T-cell
lymphopenia

CD31^{low}
CD13^{low}

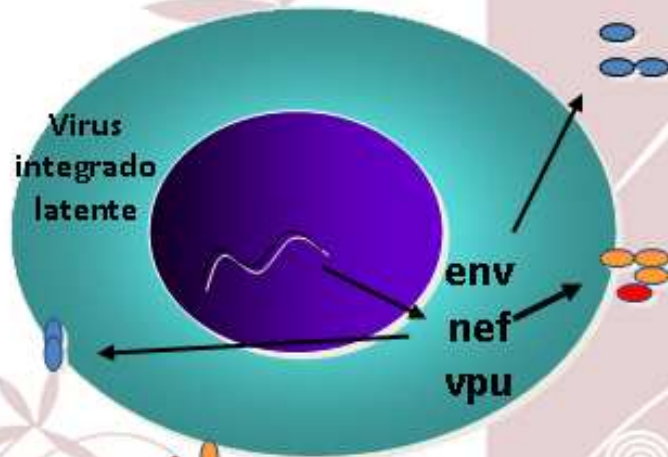
HIV viraemia
increased CD27^{hi}

Infección por el VIH

Inhibición de la apoptosis inducida por CTL (Nef o Vpr ??)

Secuestro (células gliales del cerebro)

Resiste a las b-quemokinas usando el receptor CXCR4

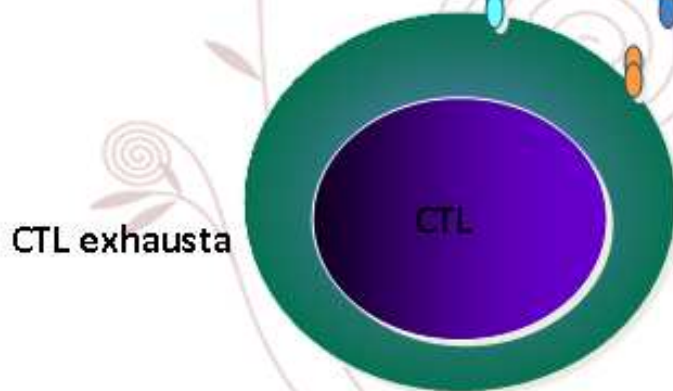


Incremento en la expresión de FasL por la célula infectada, por nef

Disminuye la expresión de MHC-I, por Nef

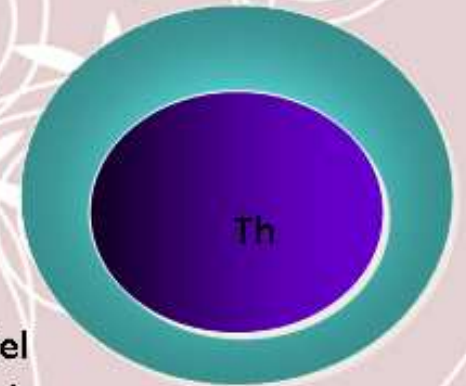
HLA-I (A y B)

Eliminación clonal de T helper específicas



Mutación de epítipo (modula a CTL) o delección clonal

Inhibición del procesamiento antigénico por Tat



Eliminación de células linfoides (Linfocitos CD4+)

- Destrucción directa de células blanco por expresión de genes y efecto citopático
- Muerte de células vecinas: liberación de proteínas pro-apoptóticas
- Destrucción de efectores virus-específicos seguido a su reclutamiento en NL
- Alteración de la expresión de moléculas reguladoras de la apoptosis por APC y T, por activación inmune por el VIH

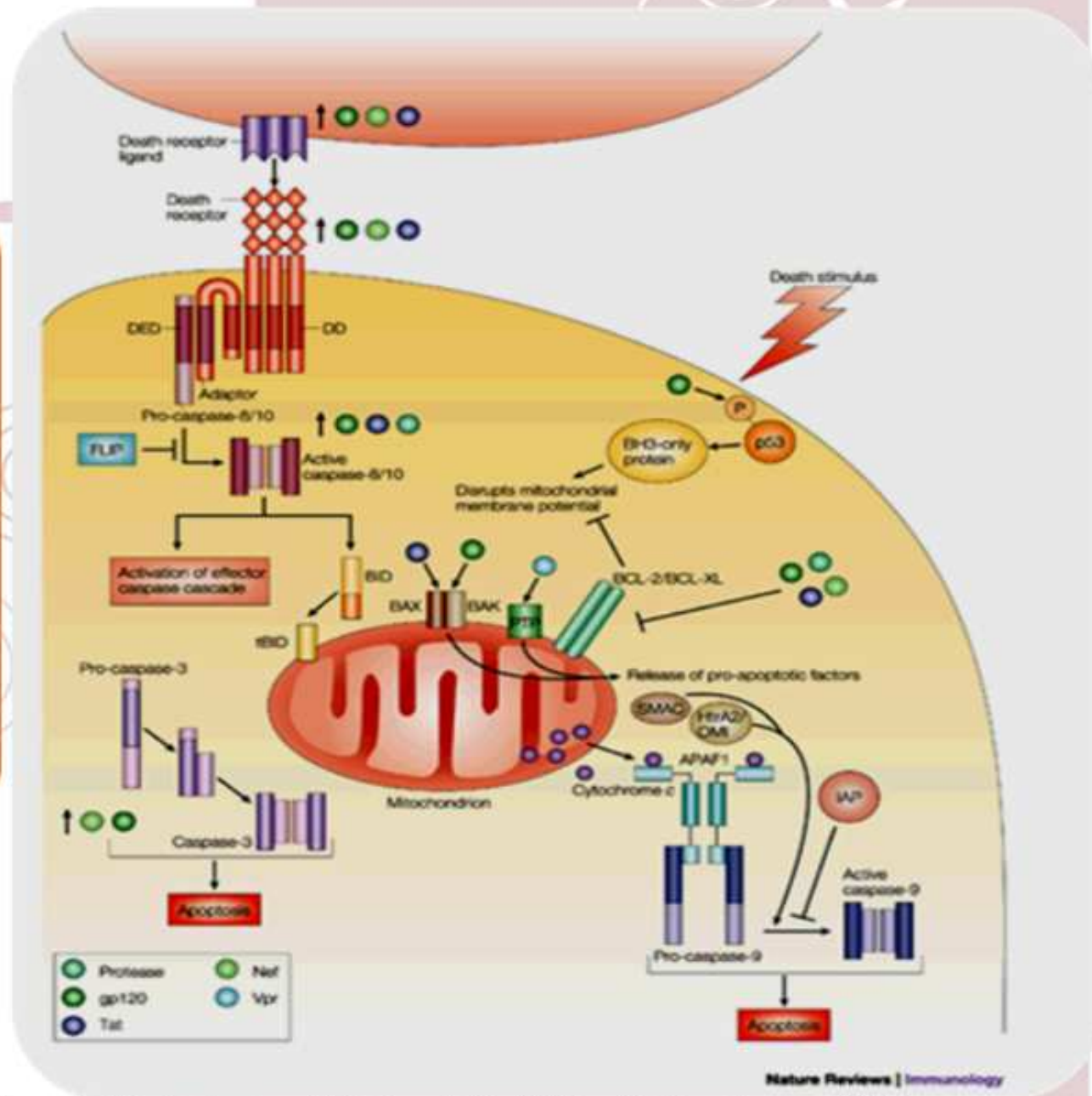
Infección por el VIH

Muerte celular inducida por activación (vía extrínseca) mediada por receptores

- Incremento de Fas/FasL, TRAIL

Muerte autónoma de la células T activada (vía intrínseca) mediada por Bcl2

- Tat disminuye Bcl2 y aumenta caspasa8



Infección por el VIH: Apoptosis

Efectores:

Aumento en los niveles de Fas/FasL y susceptibilidad a morir por esta vía

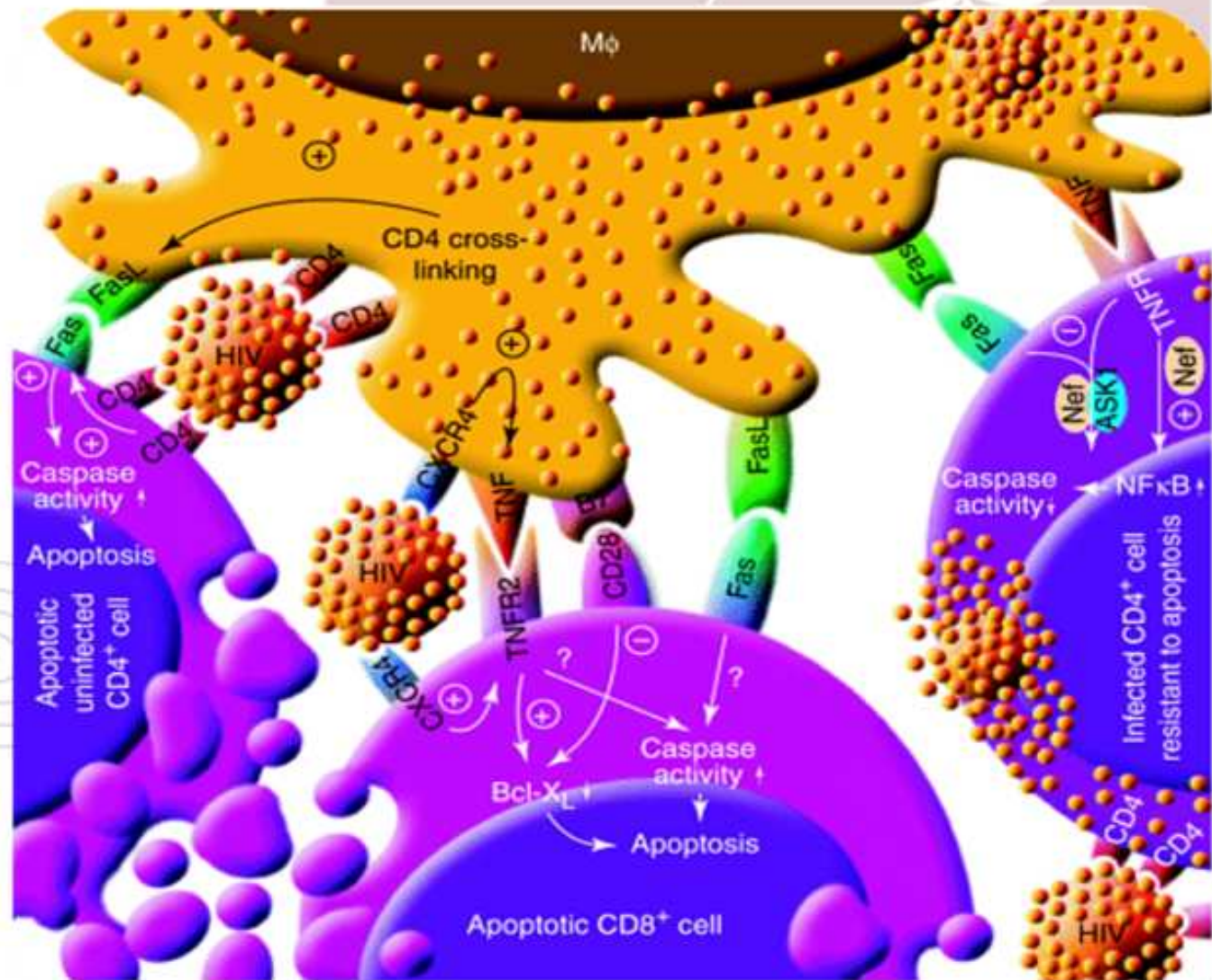
CXCR4 incrementa expresión de TNF

Terapia antiretroviral suprime la apoptosis vía Fas

Reservorio:

1. Bajos niveles de vpr aumento de Bcl2 y disminución de Bax

2. Tat disminuye síntesis de p53, promueve progresión al ciclo celular, disminuye apoptosis

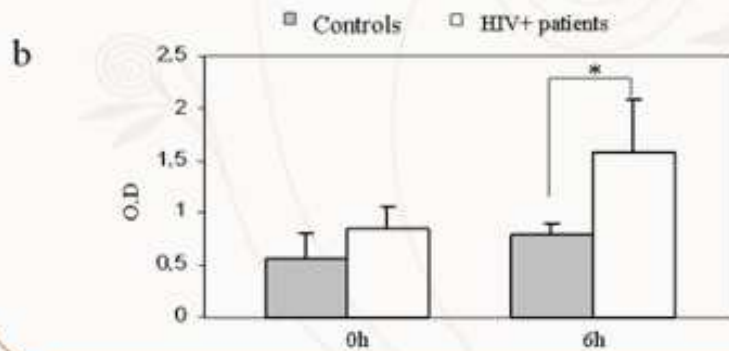
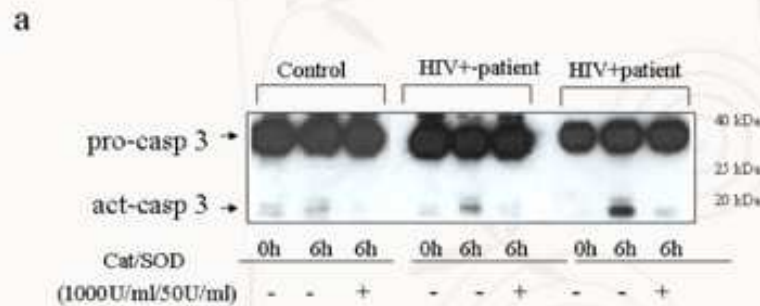


TRENDS in Immunol

Infección por el VIH

Cambios semejantes al envejecimiento del sistema inmune

Excesiva producción de radicales libres, asociado a una incapacidad para eliminarlos?



Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

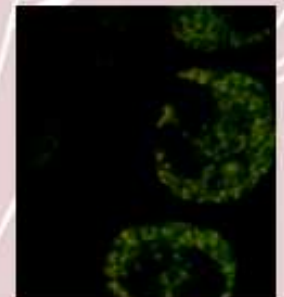
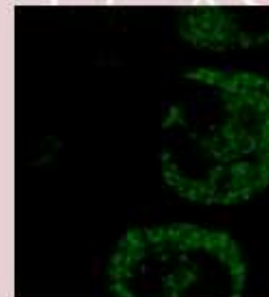
Immune characteristics

- Inverted CD4:CD8 ratio
- CD4⁺ T-lymphopenia
- Decreased thymic output
- Reduced naive-cell numbers
- Changes in cytokine profile (IL-2⁺ reduction, IFN- γ no change or increase) *ex vivo*
- Reduced capacity to proliferate to mitogens *in vitro*
- Shorter telomere length in the CD8⁺ T-cell population
- Increased susceptibility to activation-induced cell death *in vitro*
- Accumulation of late differentiated cells CD8⁺ and CD4⁺
- HIV protein effects on immune function (e.g. HLA class I downregulation by *nef*)
- Increased susceptibility to common infections
- Increased susceptibility to opportunistic infections

p22-phox

Nef-His

composite



Le Rouzic et al *Retrovirology* 2005, 2:11,

Salmen & Berrueta, *Clin Exp Immunol* 2007 & *Clin Immunol* 2010

- **Resultado de la interacción entre el virus y el sistema inmune**
 - **Caída progresiva de los linfocitos T CD4+**
 - **Perdida progresiva de la respuesta TH1**
 - **Asociado a incremento de la replicación viral**
 - **Aumento del número de reservorio**



UNIVERSIDAD
DE LOS ANDES

idic
INSTITUTO DE INMUNOLOGIA CLINICA

