

Inmunopatogenia de la Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

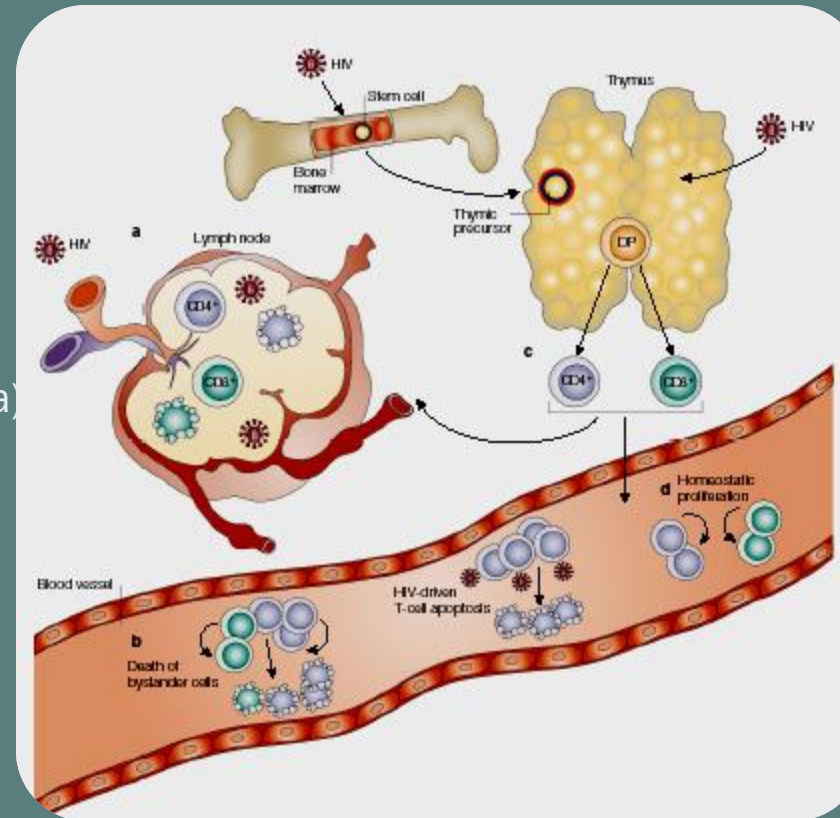
Siham Salmen Halabi
Idic-2009



Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

Consecuencias de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana:

- 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

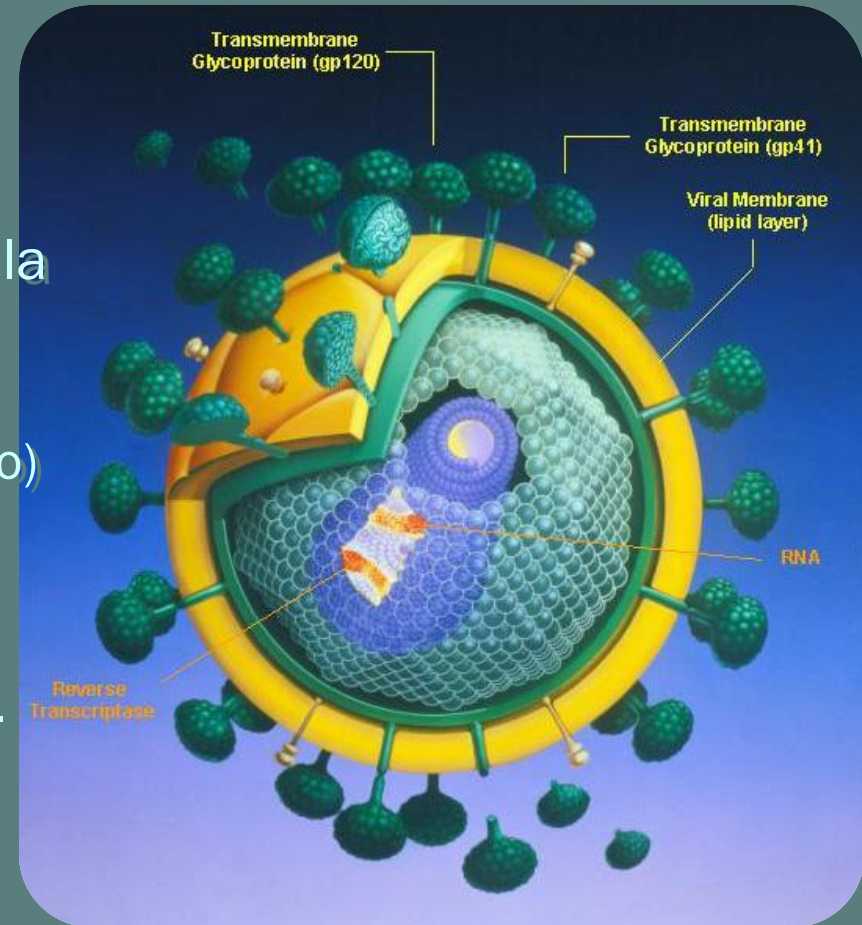


Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

- Estructura del virus
- Penetración a través de las mucosas
- Penetración a las células
- Activación de las células del SI
- Evasión de la respuesta inmunológica

Inmunopatogenia de la Infección por VIH

- Retrovirus de la familia *lentiviridae*
 - Se integra en el genoma de la célula
 - Las proteínas se derivan de:
 - ✦ Genes estructurales:
 - *gag* (antígeno específico de grupo)
 - *pol* (polimerasa)
 - *env* (envoltura)
 - ✦ Genes que codifican proteínas reguladoras: Tat, Nef, Vif, Vpr y Vpu.

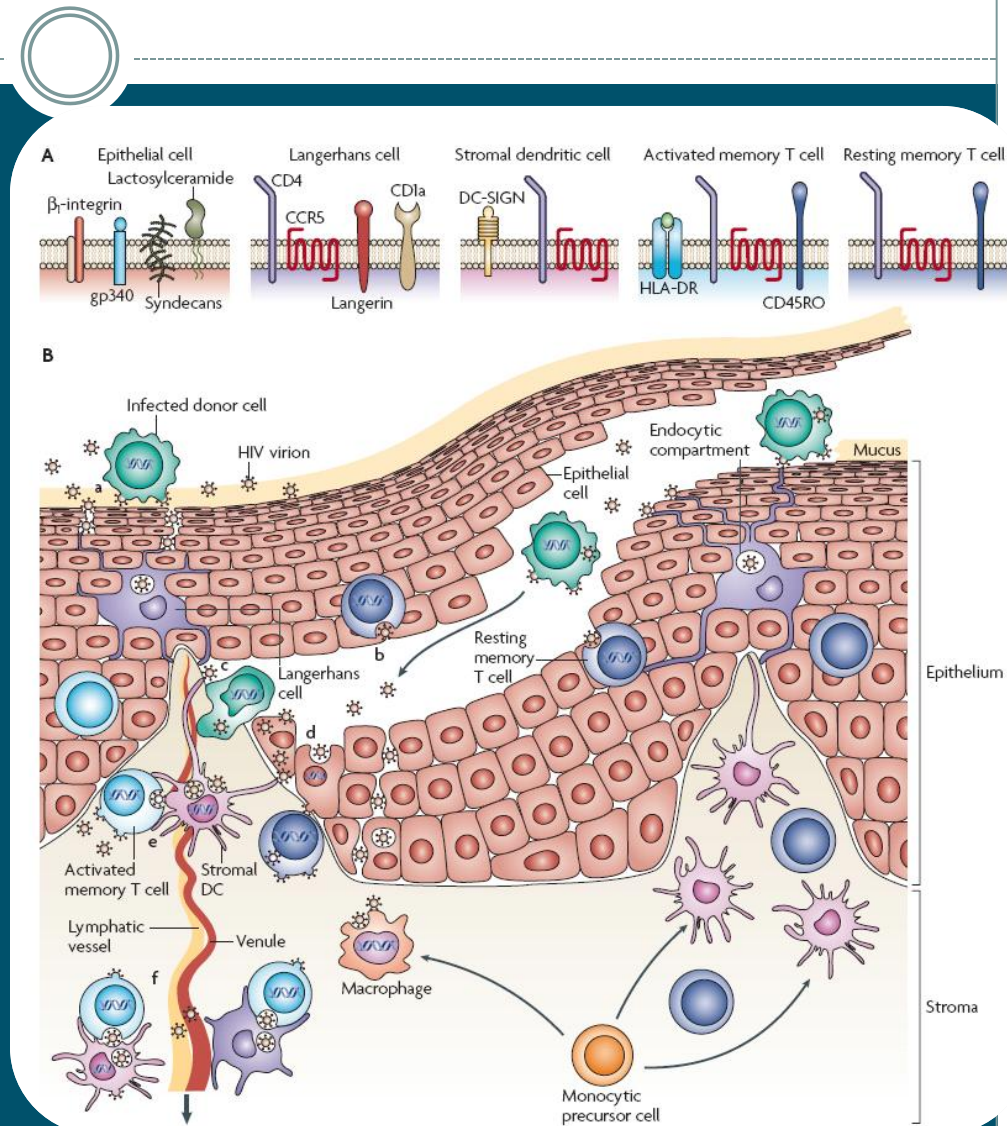


Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

- Estructura del virus
- Penetración a través de las mucosas
- Penetración a las células
- Activación de las células del SI
- Evasión de la respuesta inmunológica

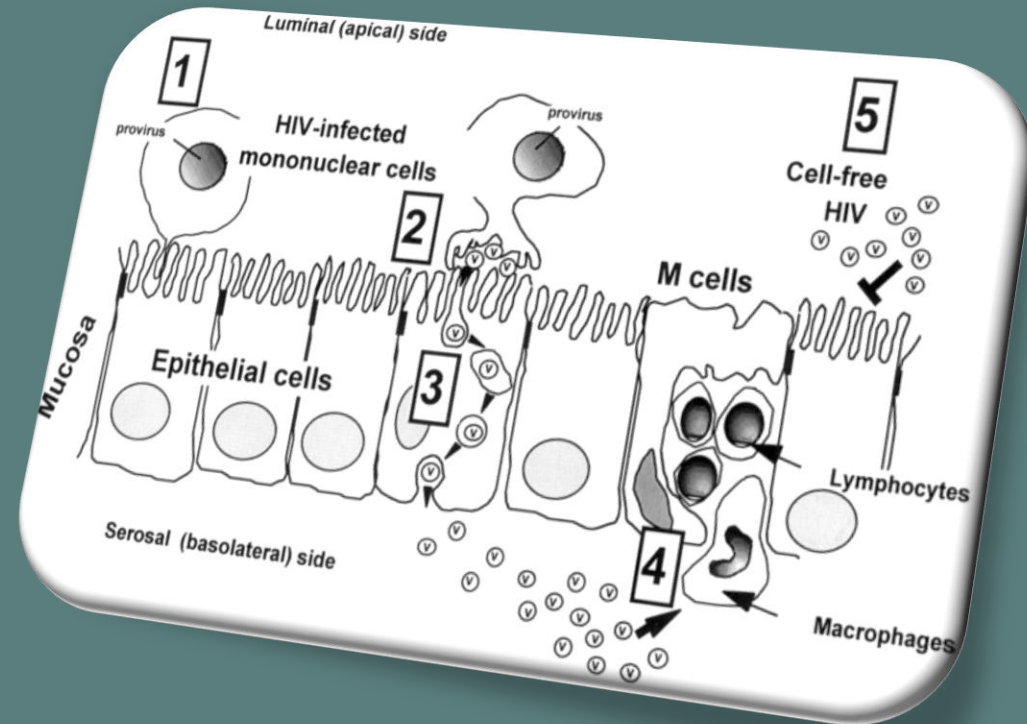
Mecanismo de entrada a través de las mucosas

- Transitosis activado por viriones unidos a leucocitos infectados
- Que facilitan la unión a las células epiteliales:
 - Lactosylceramida, galactosylceramid, heparan sulfato, proteoglycan, gp340, (aglutinina salival)
- Viriones libres penetran por las uniones gap



Infección por el VIH

- Transcitosiis mas eficiente cuando ocurre contacto entre una célula infectada con célula epitelial y directamente con virus libre

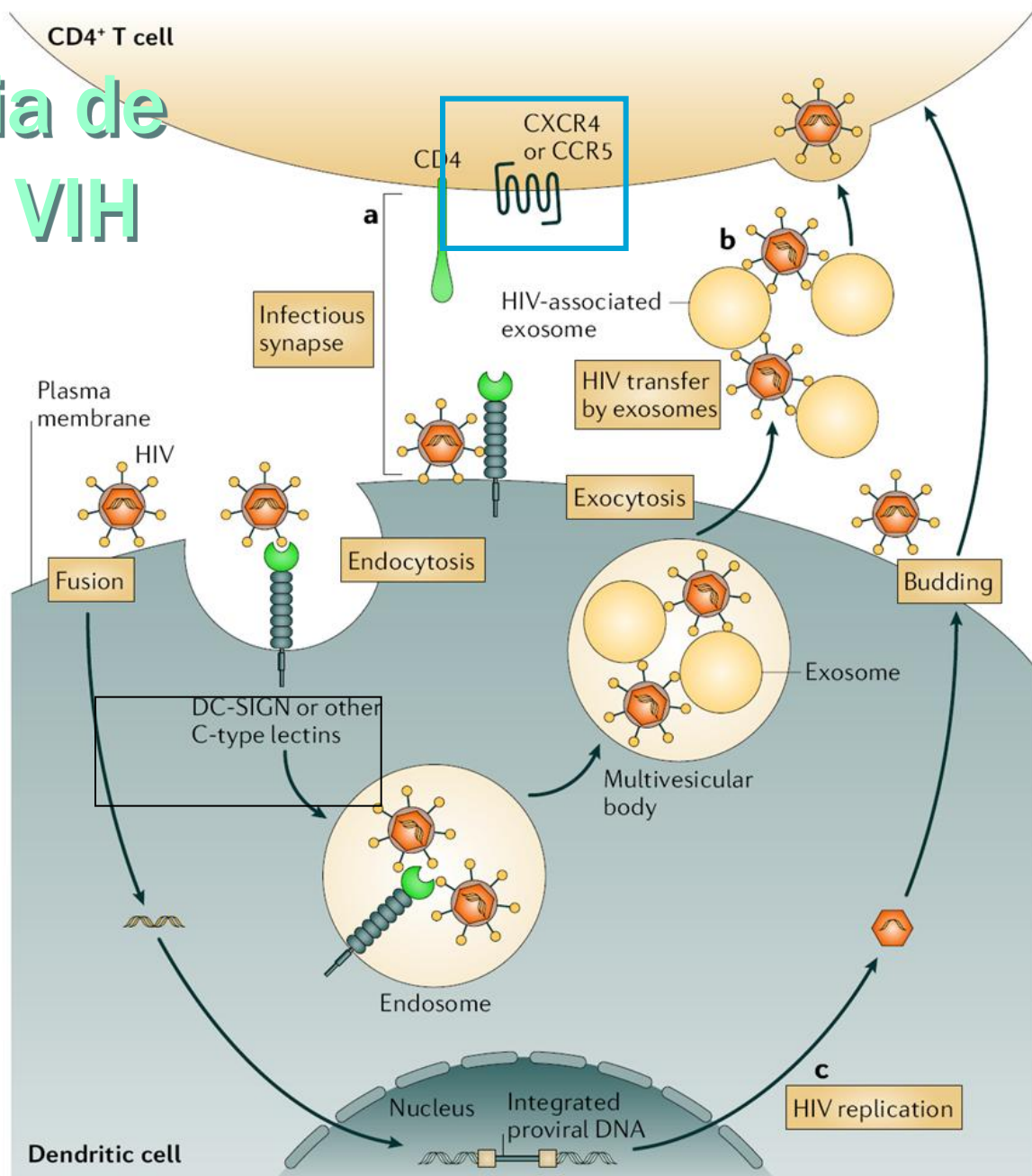


Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

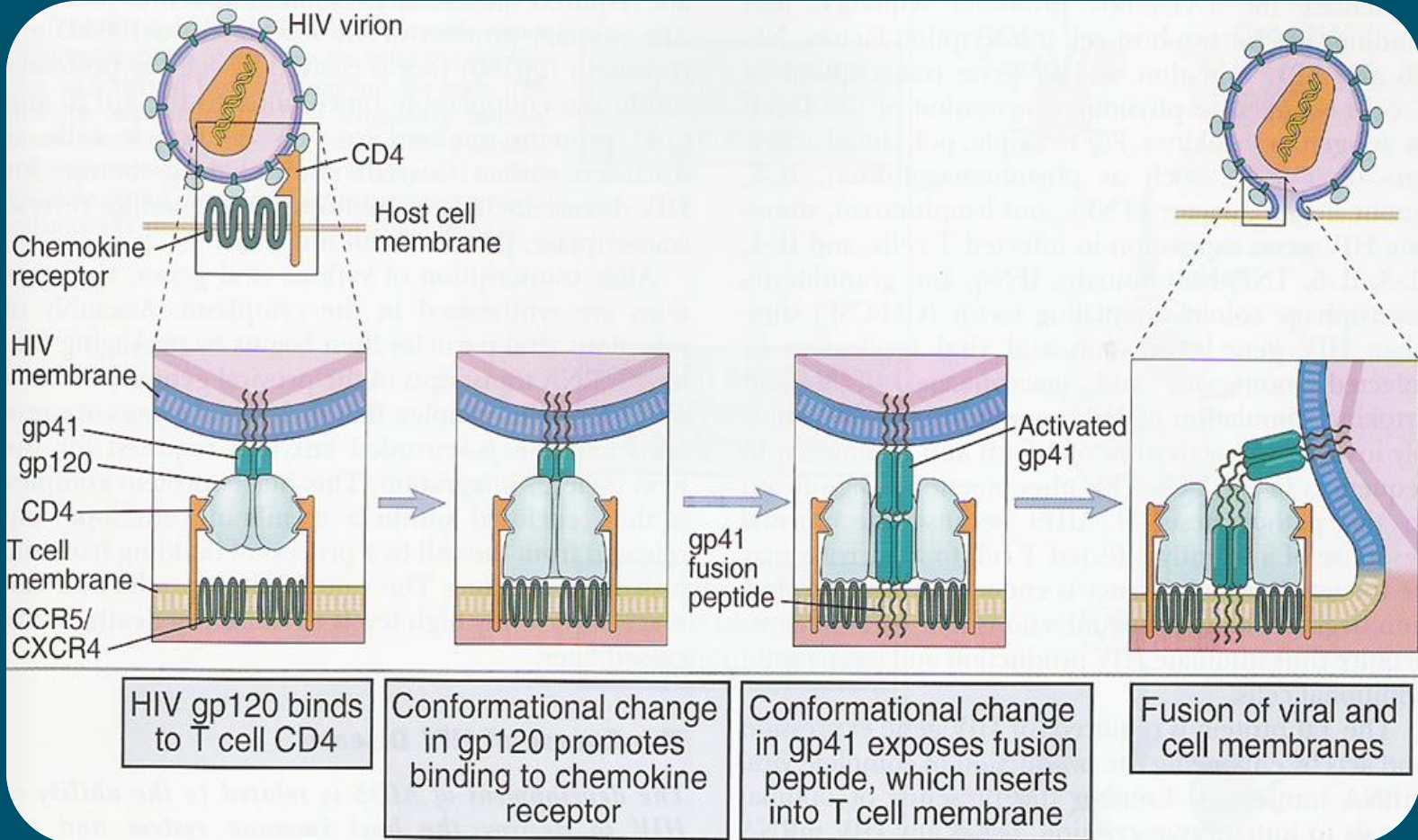
- Estructura del virus
- Penetración a través de las mucosas
- Penetración a las células
- Activación de las células del SI
- Evasión de la respuesta inmunológica

Inmunopatogenia de la Infección por VIH

- Contacto estrecho con los linfocitos T CD4
- Formación de exosomas
- Liberación de viriones



Mecanismo de entrada del VIH



Inmunopatogenia de la Infección por 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

Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana: Ciclo de replicación viral

- Principal reservorio:
 - Los macrófagos, monocitos, células T naïve, células del sistema nervioso y células T de memoria
 - Las CDF atrapan el virus en los centros germinales
- Principal sitio de replicación: nódulos linfáticos periféricos, bazo y MALT

Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

- Estructura del virus
- Penetración a través de las mucosas
- Penetración a las células
- Activación de las células del SI
- Evasión de la respuesta inmunológica

Inmunopatogenia de la Infección por 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 supervivencia de células T CD4+ Th1
 - ✦ Pérdida de células productoras de interferón γ , se asocia con progresión hacia la fase de SIDA
 - Incremento de la susceptibilidad de sufrir muerte (DC, NK, PMN)

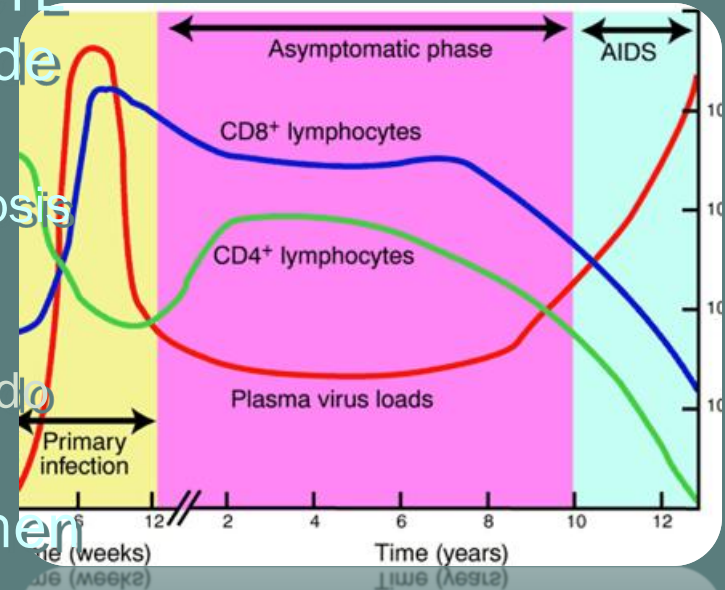
Inmunopatogenia de la Infección por VIH

● Inmunidad adaptativa:

- Previamente a la seroconversión aparecen CTL específicas para el virus, encargadas de controlar la infección a través de:

- ✦ Liberación de perforina y granzima, apoptosis vía Fas/FasL, liberación de IFN- α , RANTES (compite con el virus por CCR5),
- ✦ Factor soluble con actividad antiviral liberado por CTL (CAF)

- Producción de anticuerpos que no tienen función de neutralización del virus



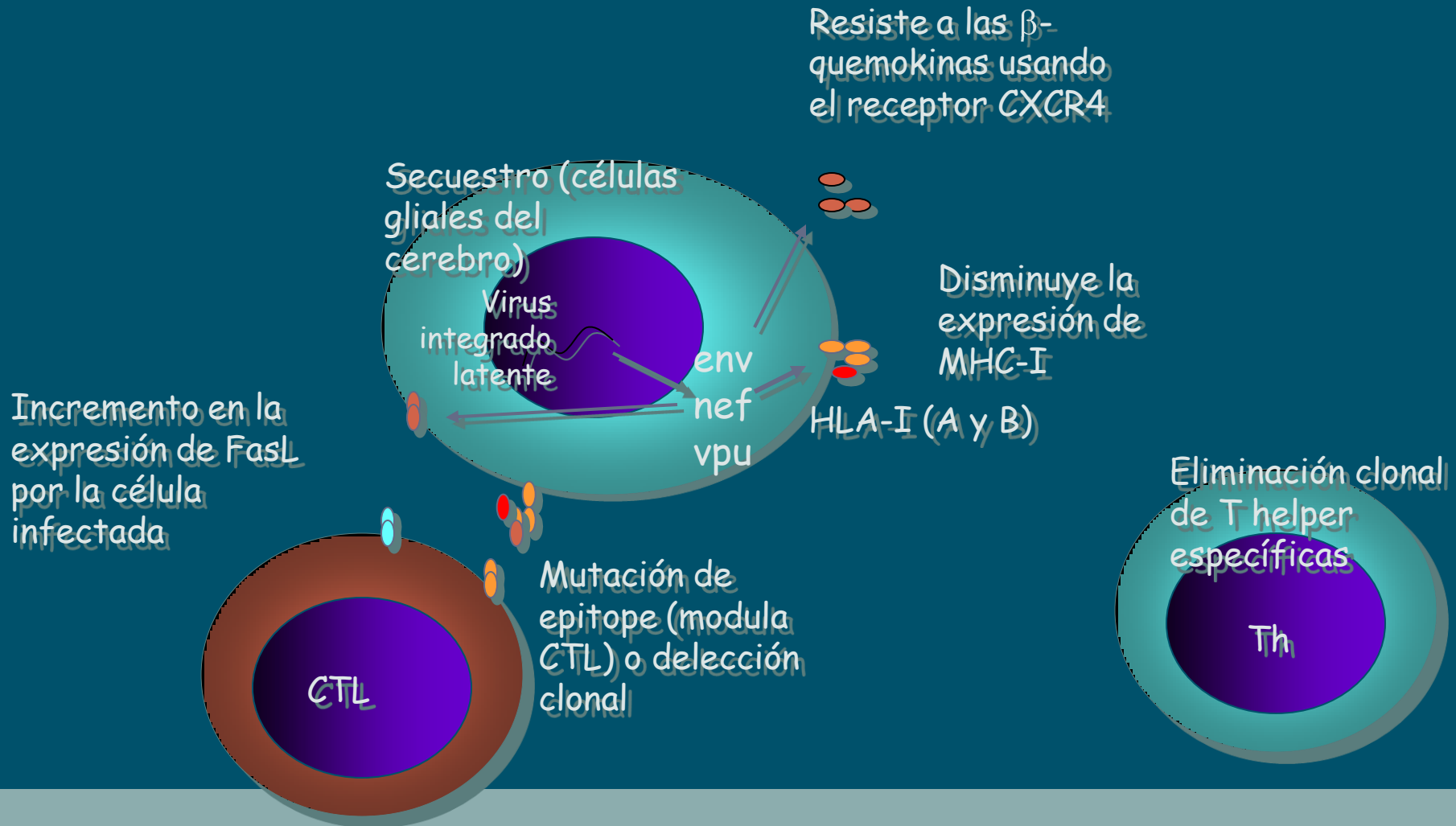
Inmunopatogenia de la Infección por VIH

- Inmunidad adaptativa:
 - En los progresores lentos se mantiene una respuesta anti-HIV-1 CD4 específica
 - ✦ Persistencia de Gag-especifica IFN γ e IL-2
 - ✦ Dependiente de respuesta citotóxica (CTL)
 - 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

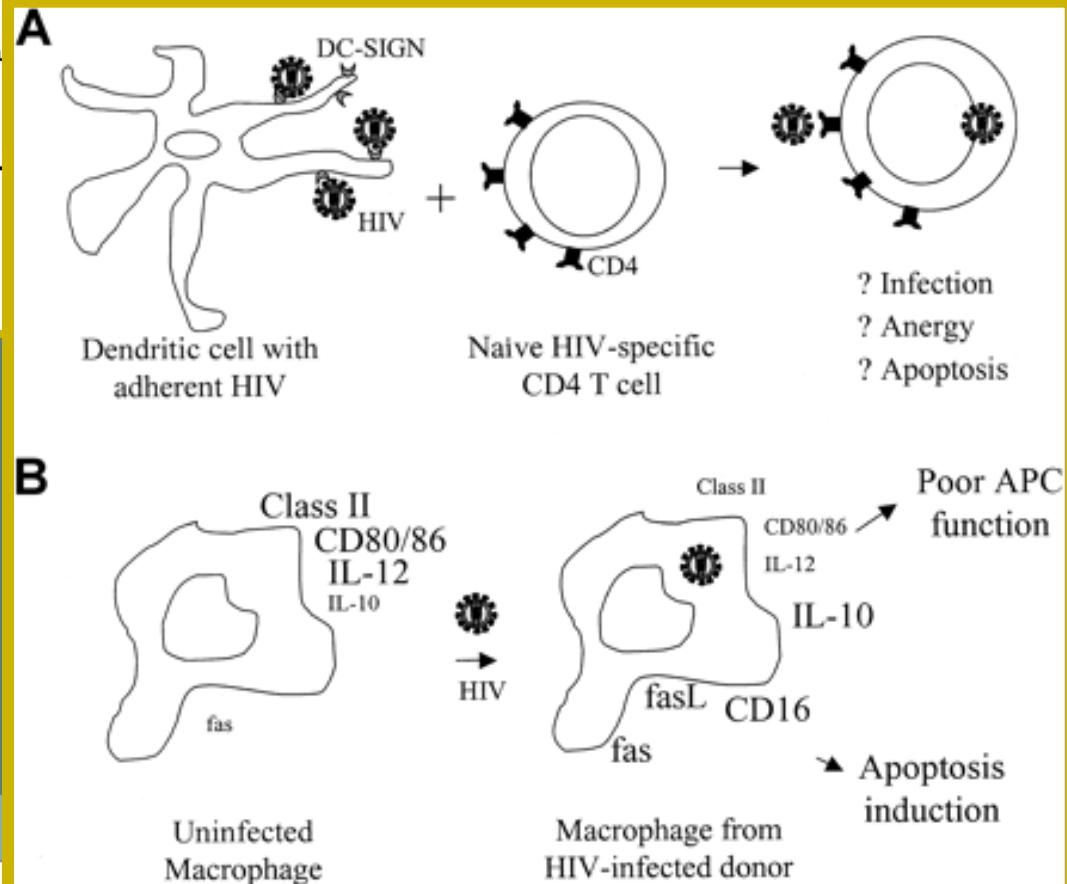
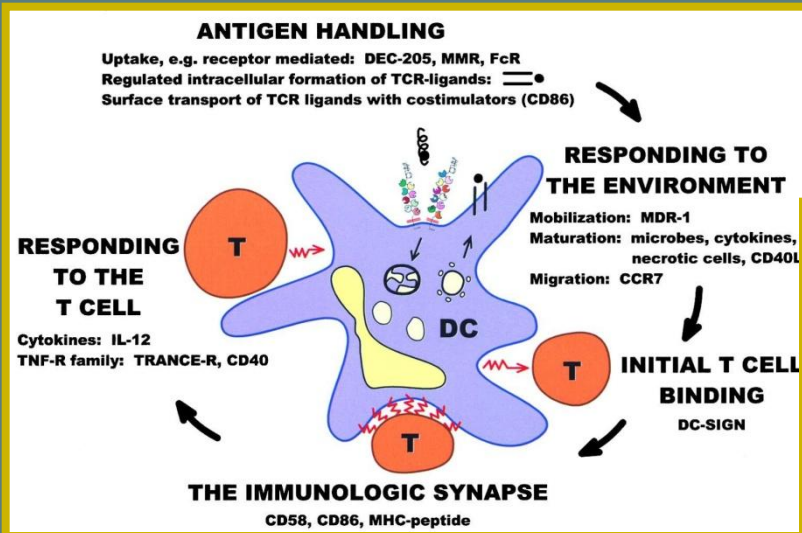


¿Cuales son las consecuencias de la infección crónica? y ¿Qué mecanismos de evasión de la respuesta inmune utiliza el virus para asegurar su persistencia?

Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana



Infeccción por el VIH



- Deterioro de las APCs

Infeccción por el VIH

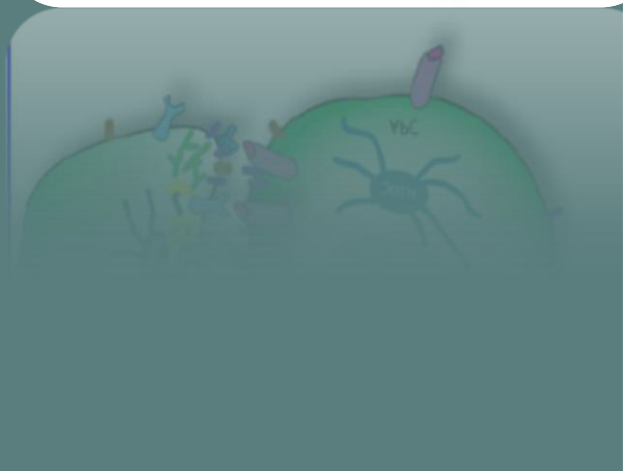
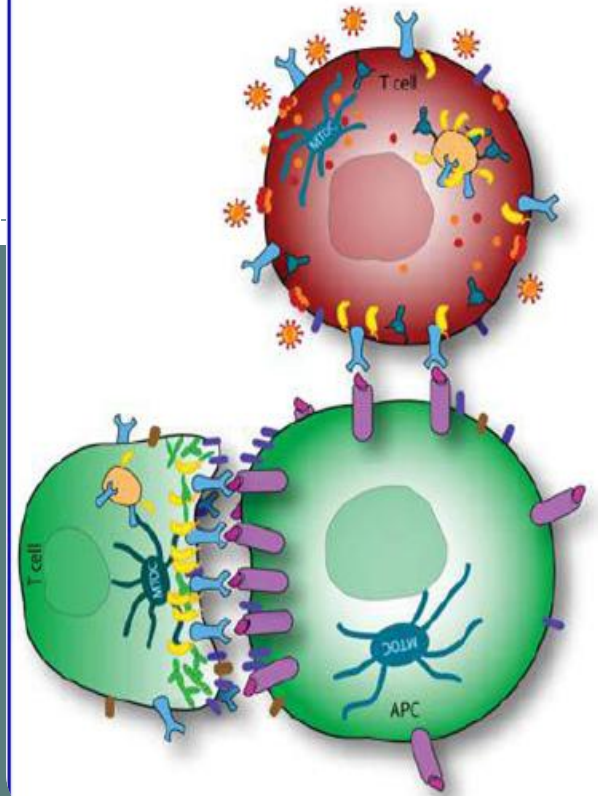
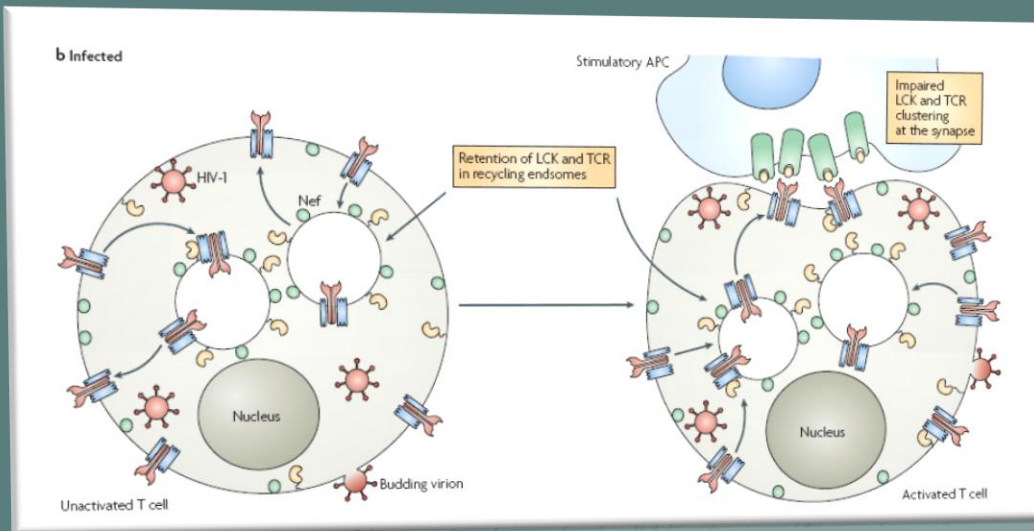
- Mecanismos patogenicos y evasion de la RI
 - Tat y Env tienen actividad quimiotáctica *in vitro*
 - Nef, Vpr and Tat conducen la liberación de quimiocinas por las células infectadas
 - Tat: aumenta la expresión de CCR5 y CXCR4, aumentando la infectividad por ambas cepas

Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

- 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
 - Disminuye la expresión de MHC-I en la superficie celular:
 - ✦ Inhibe la citotoxicidad
 - ✦ Incrementa FasL (proteína que induce muerte celular programada)

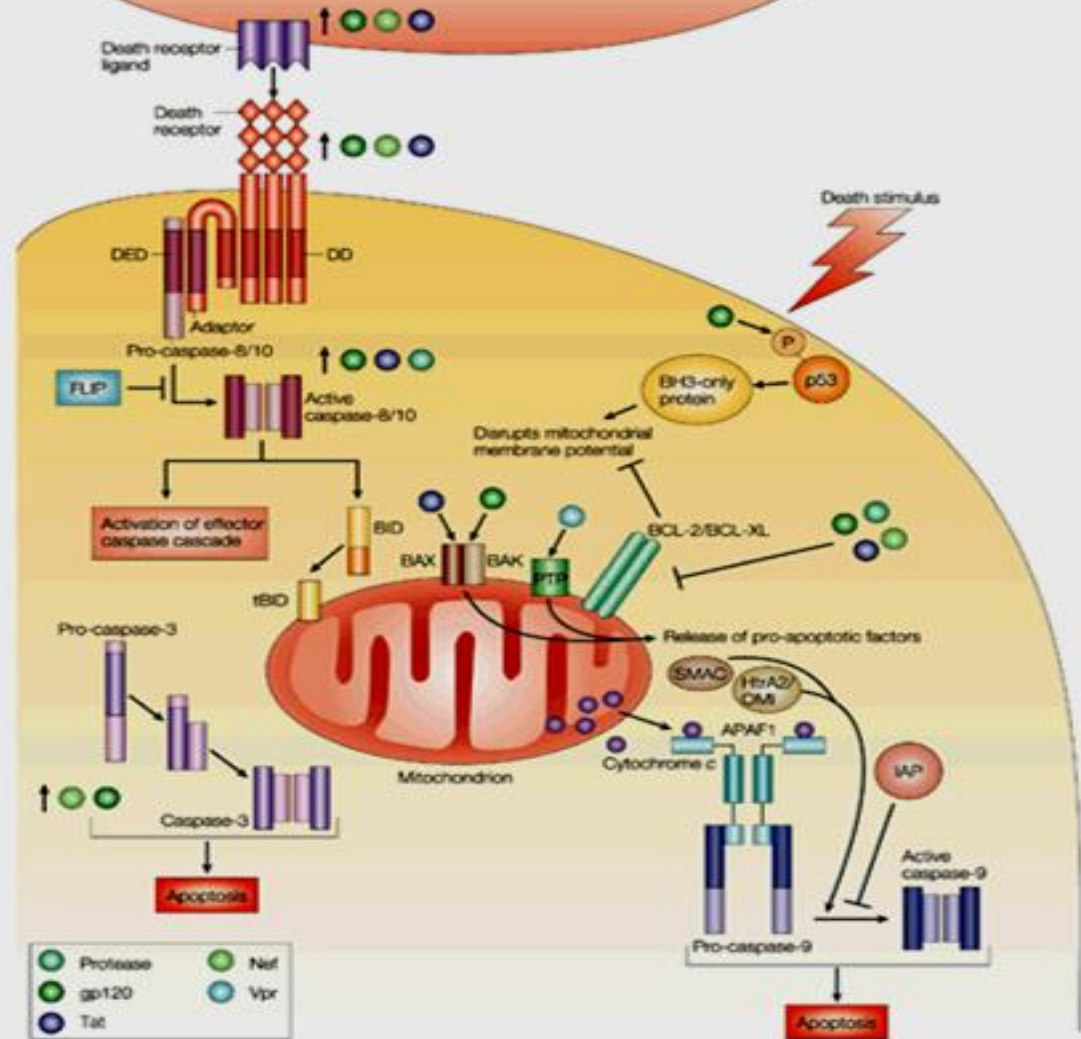
Mecanismos de evasión de la RI

- Nef interfiere con:
 - Reciclaje del TCR en la sinapsis
 - Reclutamiento de Lck
 - Polimerización de la Actina por interactuar con WASP



Immunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana: APOPTOSIS

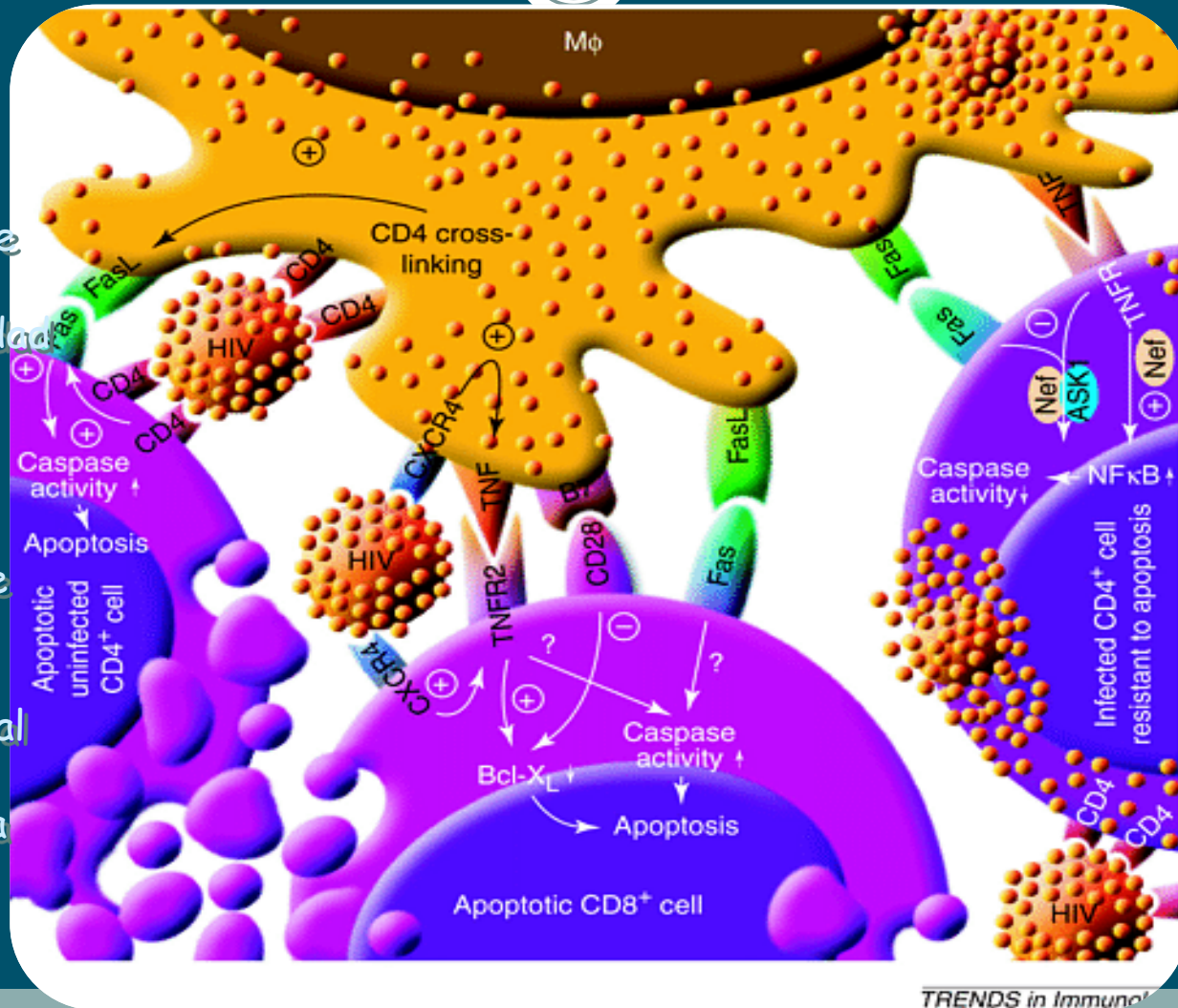
- Muerte celular por Incremento de Fas/FasL, TRAIL
- Muerte de la células T a través de la mitocondria mediada por Bcl2
 - Tat disminuye Bcl2 y aumenta caspasa8



Infección por el VIH: APOPTOSIS

Efectores:

1. Aumento en los niveles de Fas/FasL y susceptibilidad a morir por esta vía
2. CXCR4 incrementa expresión de TNF
3. Terapia antiretroviral suprime la apoptosis vía Fas

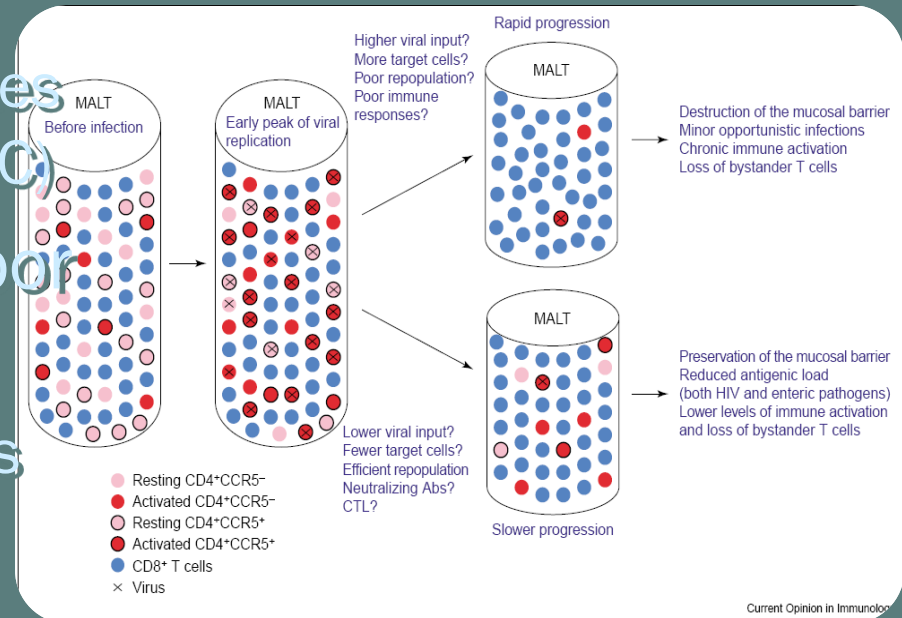


- Reservorio:
1. Bajos niveles de vpr
aumento de Bcl2 y disminución de Bax
 2. Tat disminuye síntesis de p53, promueve progresión al ciclo celular, disminuye apoptosis

TRENDS in Immunology
Journal in SPART

Inmunopatogenia de la *Infección por VIH*

- Destrucción masiva de células T de memoria
 - Susceptibilidad a otros agentes infecciosos (CMV, Herpes, TBC)
- T-CD8: tráfico defectuoso por disminución de CCR7
 - Fallas en la capacidad de lisis (mecanismos de evasión)
 - Incremento de IL-10 y TGF- β



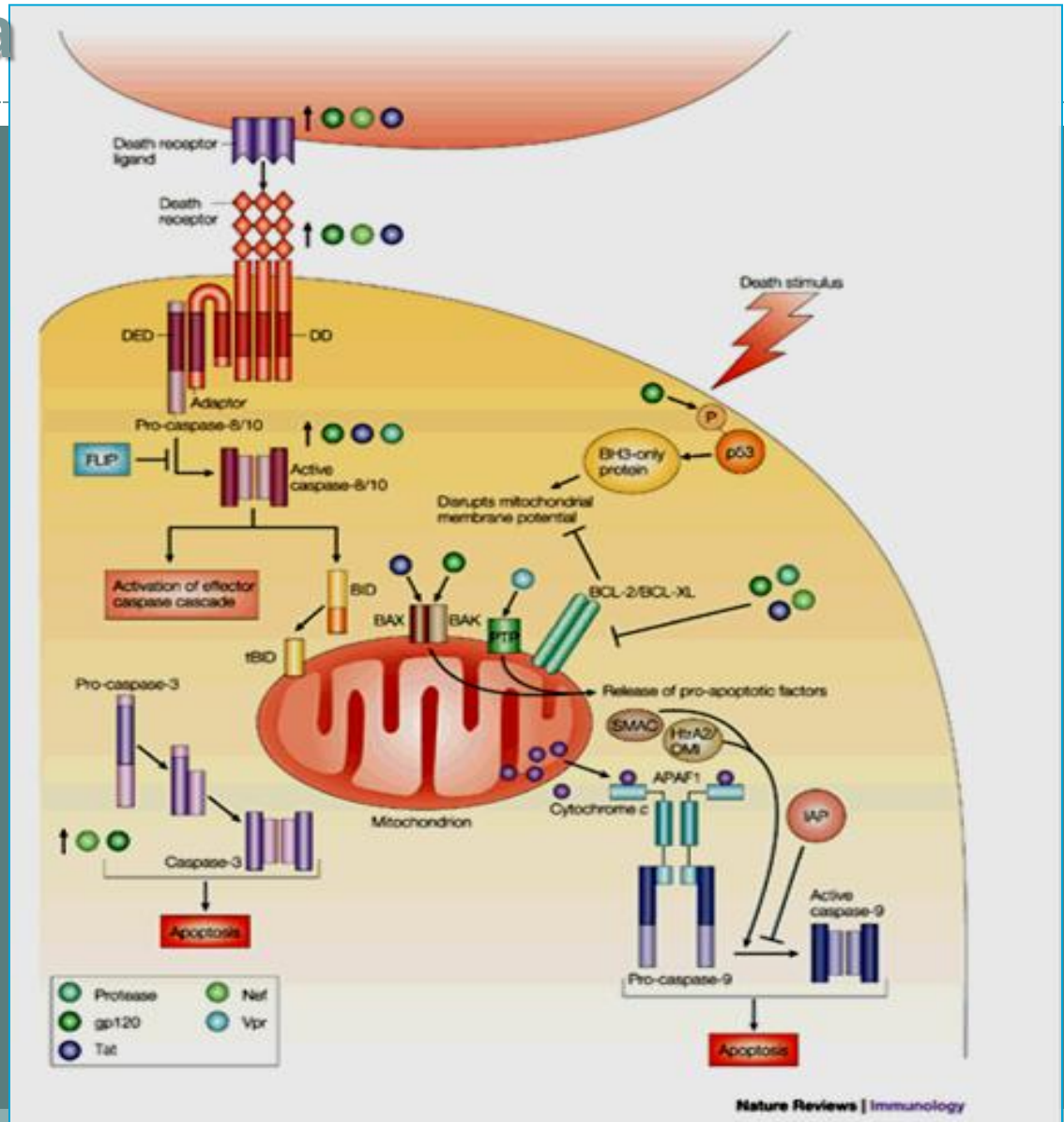
Efecto del VIH sobre PMN , elementos de la inmunidad innata

- Antecedentes:
 - PMN son células de la inmunidad innata que además de cumplir funciones efectoras de la RI, involucrada en la activación inicial de la respuesta adaptativa
 - Primera línea de defensa contra bacterias y hongos
 - Reportes previos indican que la muerte celular es uno de los principales eventos que median la caída de las diferentes subpoblaciones celulares durante la infección por VIH
 - ✦ Durante los estadios avanzados se evidencia neutropenia y disfunción de los PMN por muerte celular acelerada



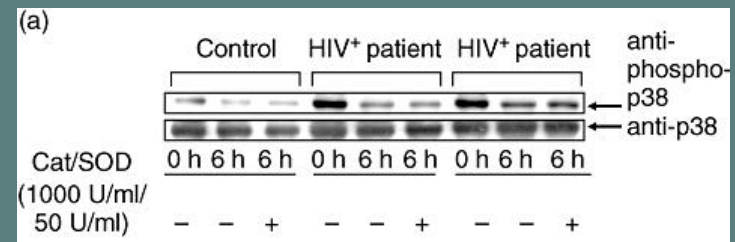
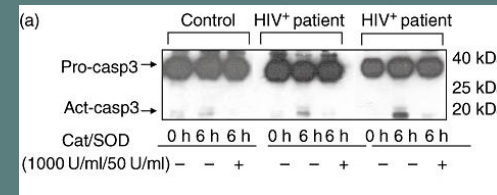
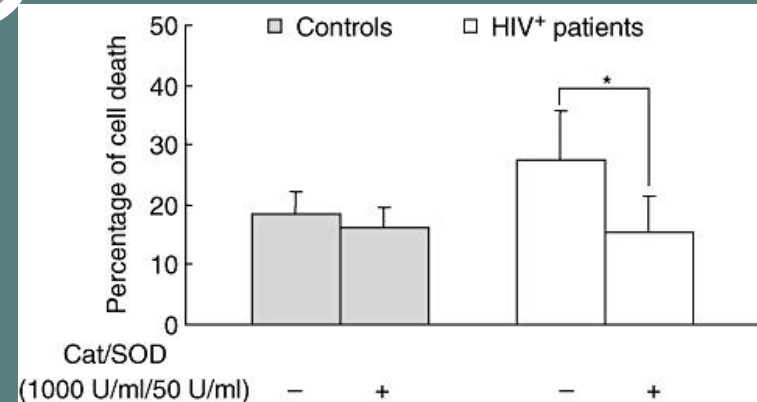
Efecto del VIH sobre PMN , elementos de la inmunidad innata

- Muerte celular
- Muerte en PMN durante la Infección por VIH
 - Mecanismo aun no claro



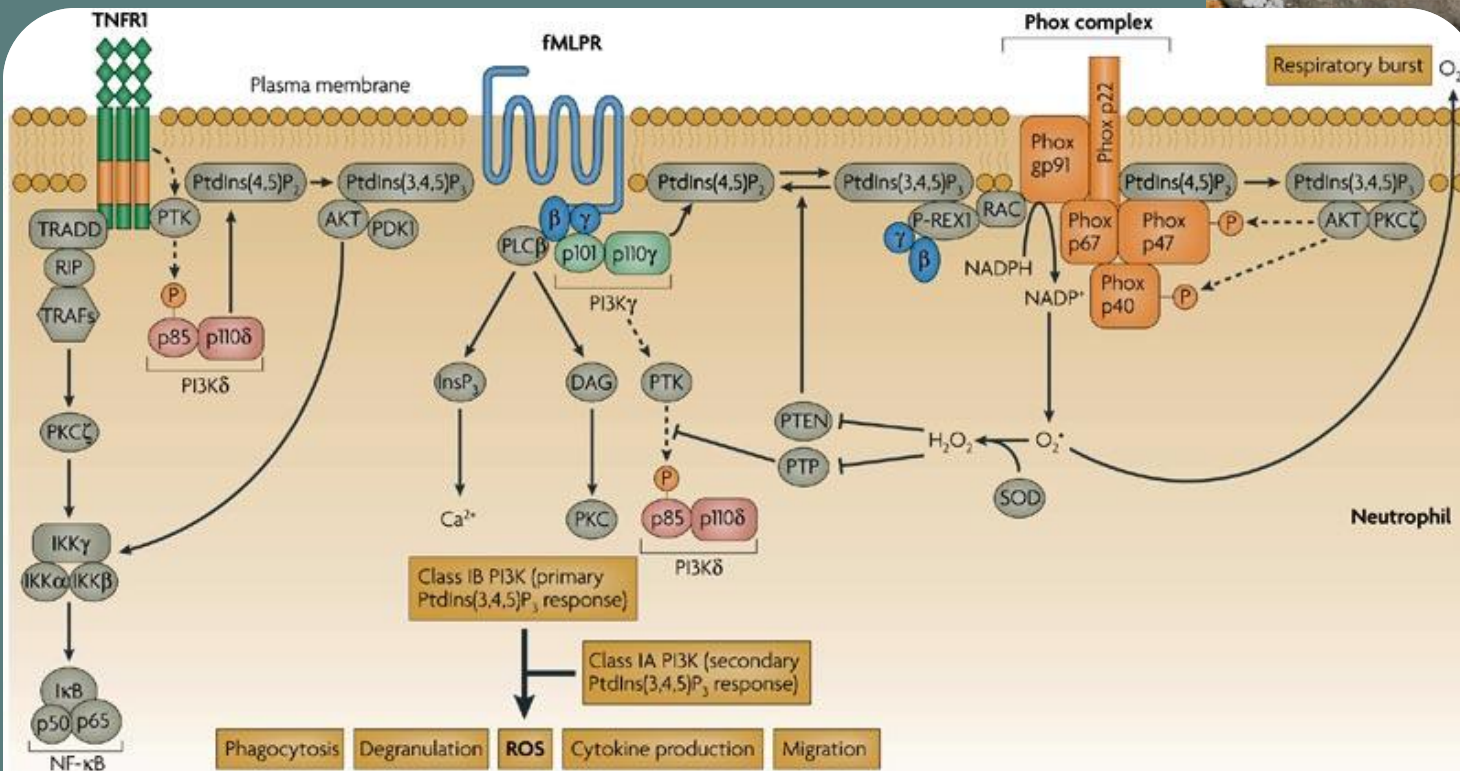
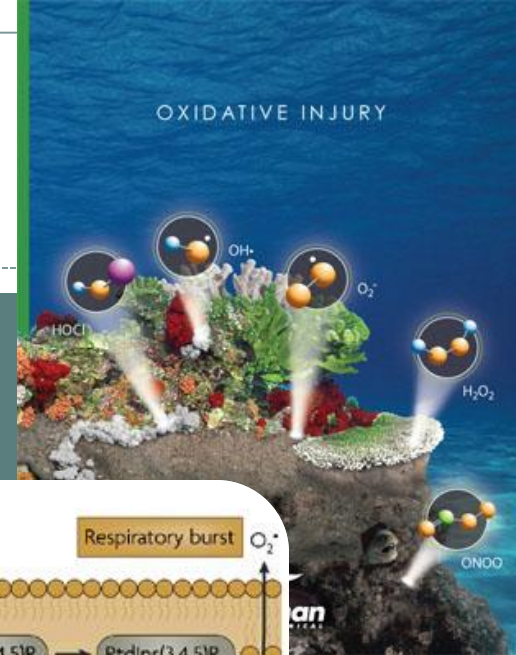
Efecto del VIH sobre PMN , elementos de la inmunidad innata

- Muerte en PMN durante la Infección por VIH
 - Mecanismo aun no claro
 - Reportes previos indican:
 - ✦ Incremento de la muerte espontánea
 - Catalasa reduce la muerte
 - Inhibidor de caspasa 3, efecto parcial
 - Probable participación de las MAPK (p38)
 - ✦ Incremento de la muerte vía Fas/FasL
 - ✦ Nef in vitro induce muerte en PMN sanos



Efecto del VIH sobre PMN , elementos de la inmunidad innata

- Nef media fosforilacion de p47-phox





- Conclusiones

- Incremento de la muerte de los PMN, espontánea y vía fas
- Elevada susceptibilidad de sufrir muerte espontánea se asocia con incremento en radicales libres
- incrementar la producción de superóxido
- Nef se asocia con p22-phox

Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

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