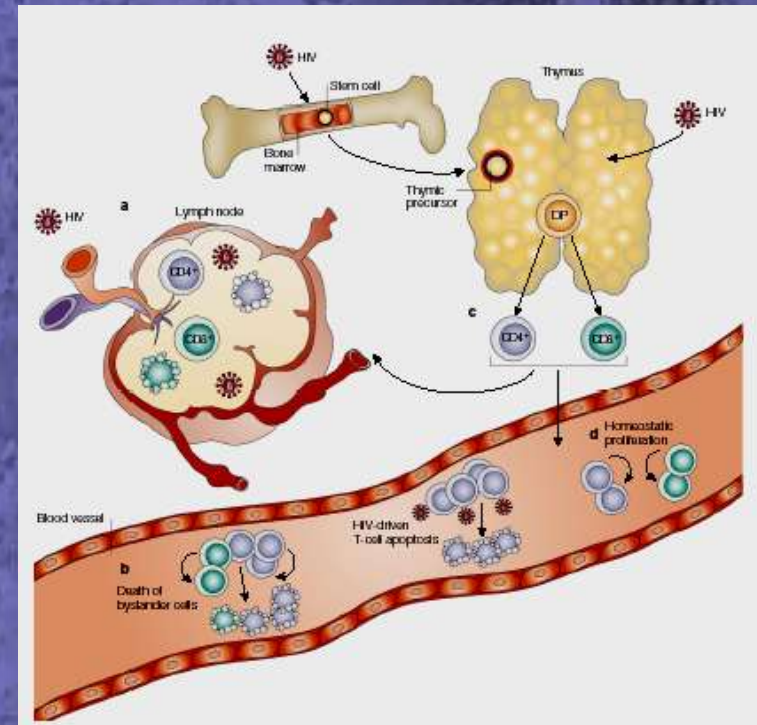


# Inmunopatogenia de la Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia humana (VIH-1)

Prof. Siham Salmen Halabi  
Instituto De Inmunología Clínica  
Facultad De Medicina  
Universidad De Los Andes, Idic-ULA  
Curso 2016

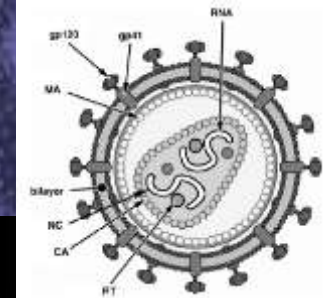
# Virus de la Inmunodeficiencia humana (VIH-1)

- 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)
  - Células T CD4 de memoria mantienen DNA/VIH latente, no eliminado por HAART
  - 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

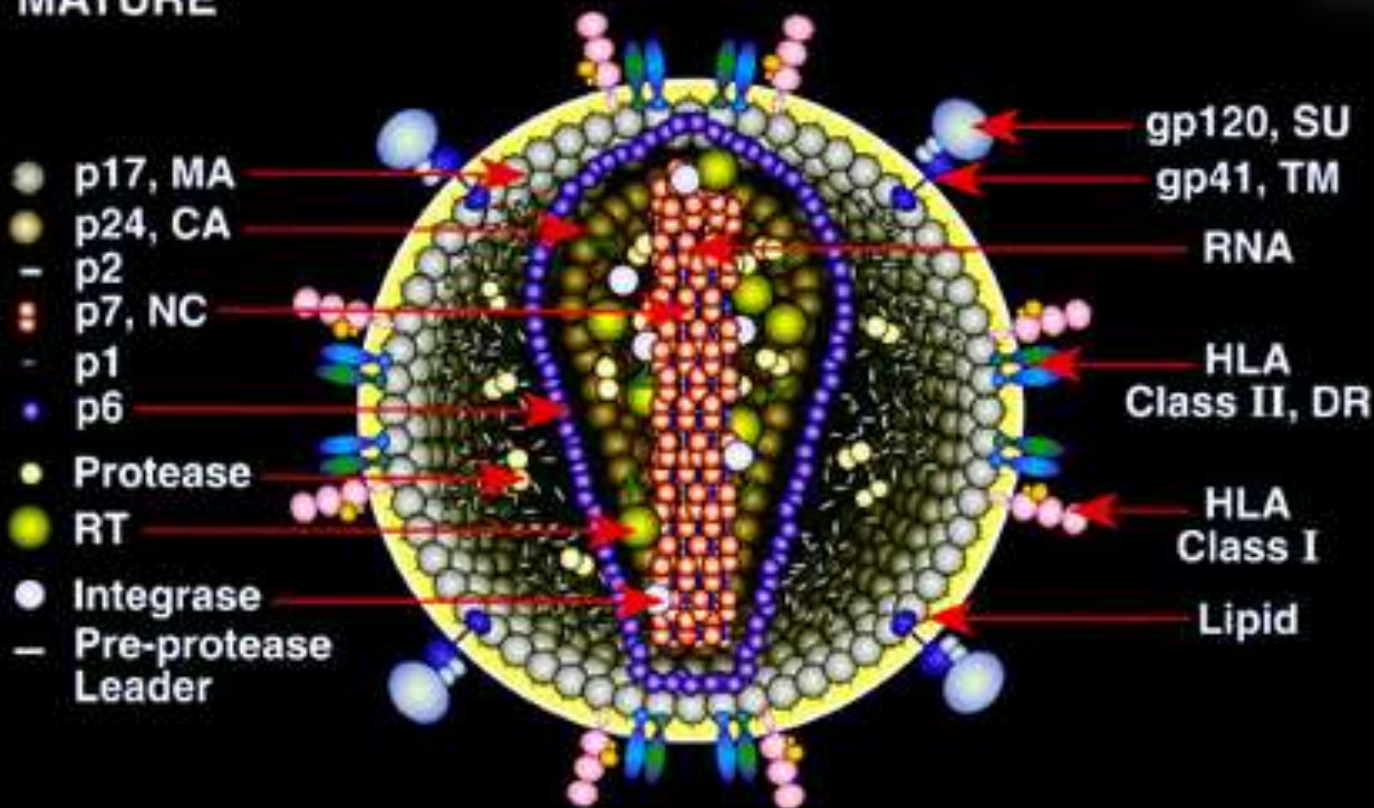




# Estructura del virus



## MATURE



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

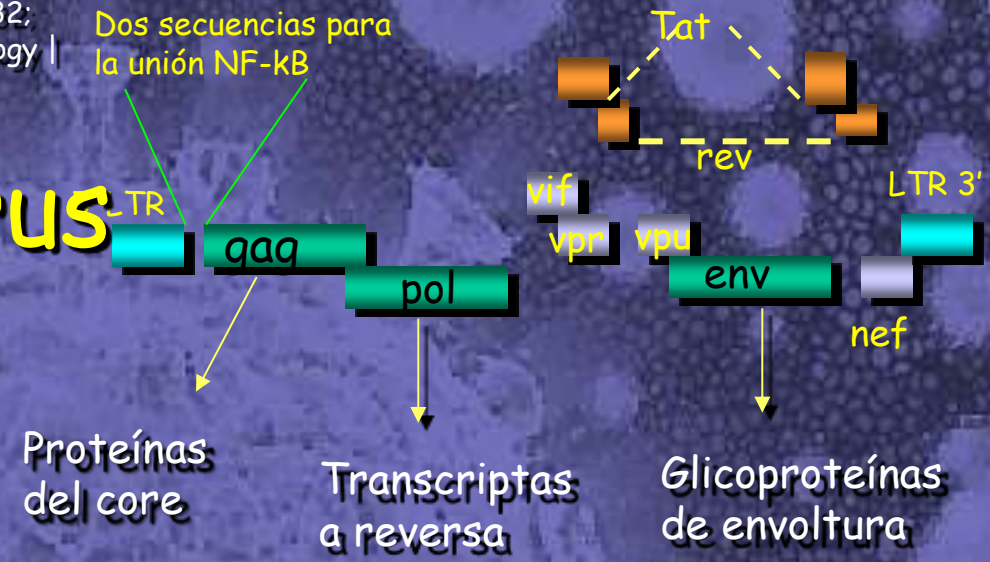


# Estructura del virus

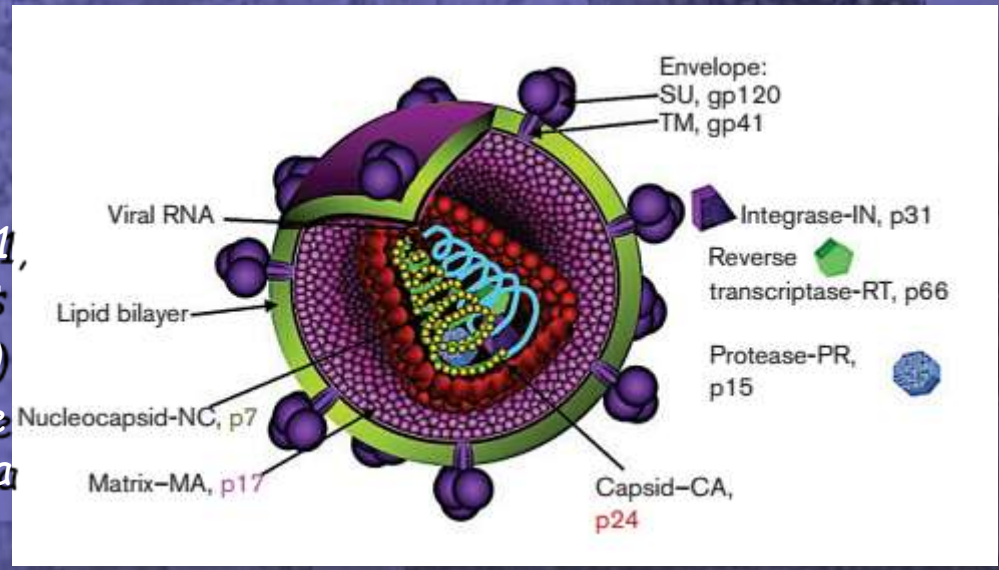
## Proteínas estructurales del virus:

- **Codificadas por el gen env:**
  - gp160 (gp120 + gp41)  
(variantes en V1-5)
- **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

Dos secuencias para la unión NF-kB



Env es un trimero





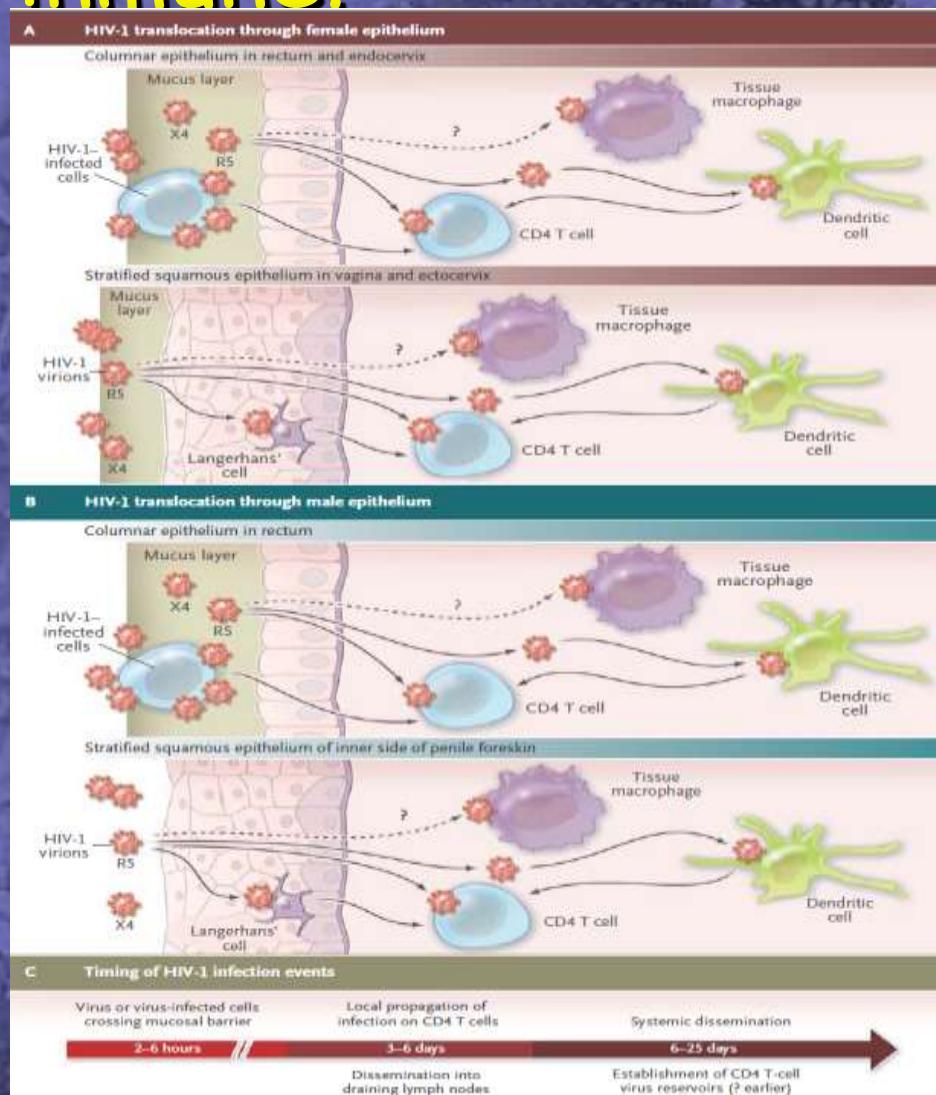
# Infeccción por el VIH

- **Proteínas estructurales del virus:**
  - **Codificadas por el gen pol:**
    - Proteasas: incluido de precursor gag-pol, liberado por clivaje autocatalítico
    - Transcriptasa reversa (p66):
    - Integrasa
  - **Proteínas reguladoras/accesorias**
    - Nef: 27 kda (mutantes de nef no desarrollan SIDA)
      - Estimula replicación viral y disminuye el número de CD4 en la superficie de la célula, vía endocitosis
    - Rev, Tat, Vif, Vpr



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

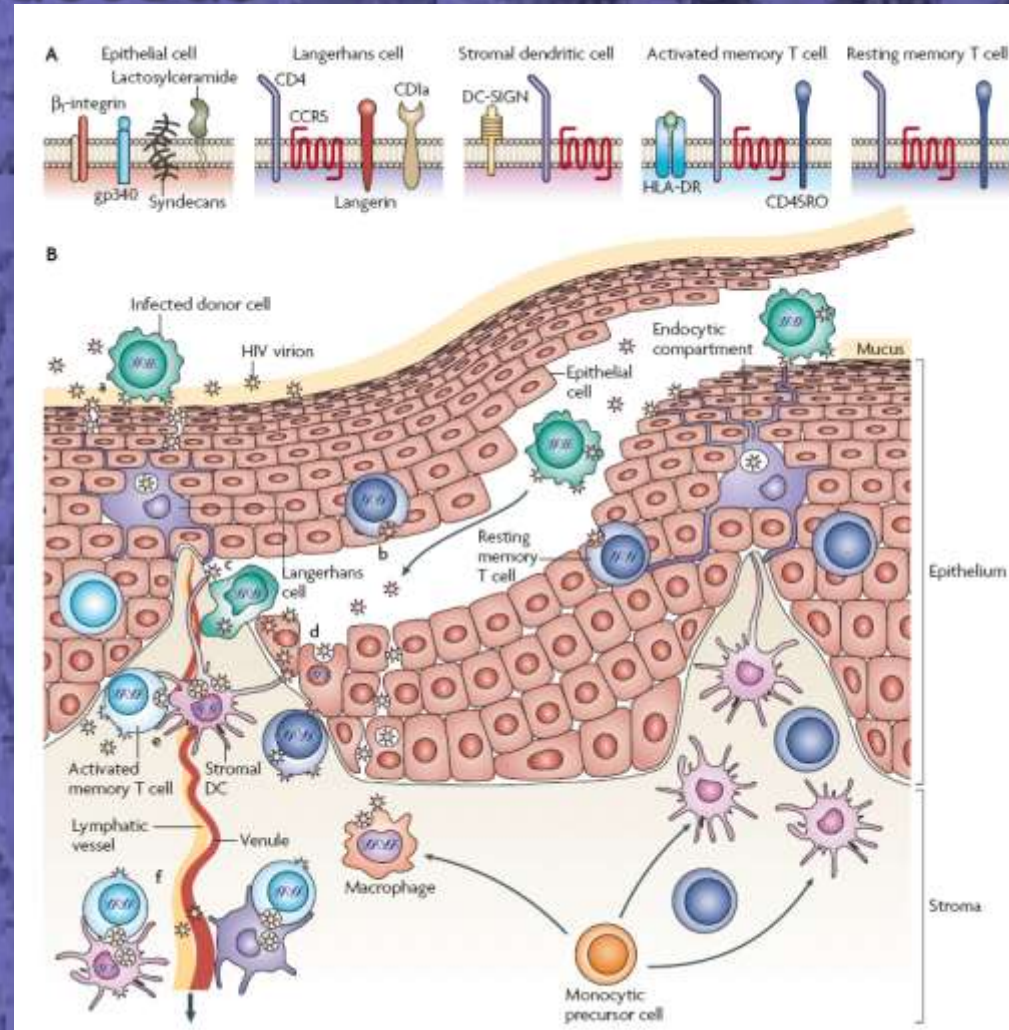
- La transmisión vaginal y rectal predomina en los adultos.
- Ingestión de fluidos maternos, predomina en RN, ruta aun no comprendida (amígdalas, mucosa oral o tracto intestinal)
  - La vía oral es extremadamente rara en adulto, mientras RN es frecuente : pH gástrico 8 y puede lograr acceso por el tracto gastrointestinal.
- El endocervix monocapa de células cuboidales mas susceptibles a la entrada y transmisión
- Sin embargo mujeres con histerectomía, son susceptibles a la infección a través de la mucosas vaginal: adelgazamiento del epitelio hormonal





# 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, galactosylceramida, heparan sulfato, proteoglycan, gp340,
- Viriones libres penetran por las uniones gap



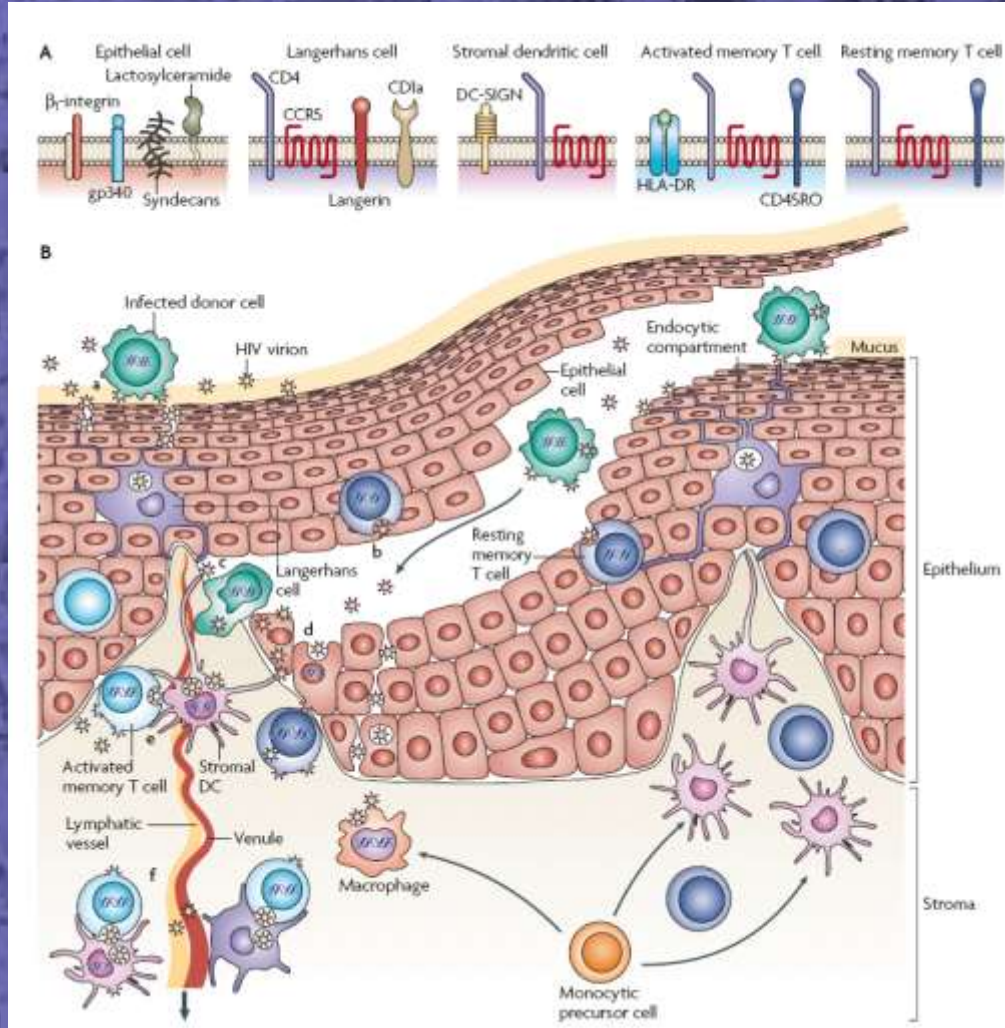
El virus transportado en vesículas (transcitosis) a través de las células M y son liberados a DC, macrófagos y TCD4



# Mecanismo de entrada a través de las mucosas

- Transitosis activado por viriones unidos a

- La LCs, no expresan CD4 ni CCR5 (controversial), pero si HLA-DR, CD1a receptores tipo C lectina mannose (MCLRs)
- La infección con otros agentes incrementa susceptibilidad debido a que recluta células CD4+CCR5+
- La siembra en la mucosa intestinal: 'feeding ground' o sitio de suministro viral, para la amplificación de la infección en etapas iniciales.

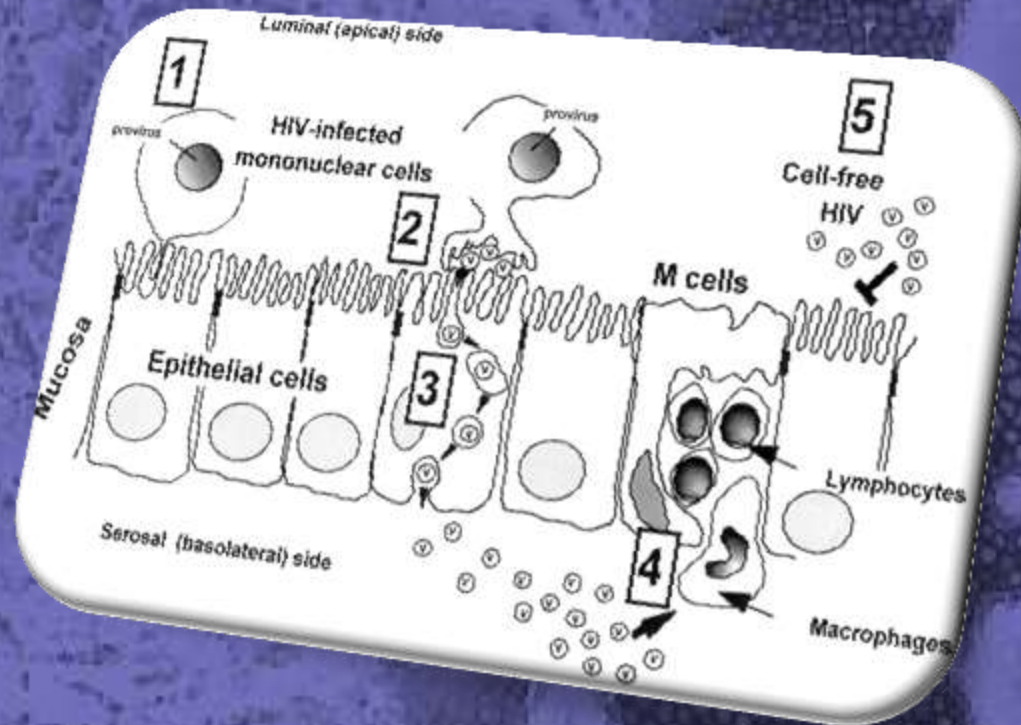


...las (transcitosis) a través de las células  
M y son liberados a DC, macrófagos y TCD4



# Infección por el VIH

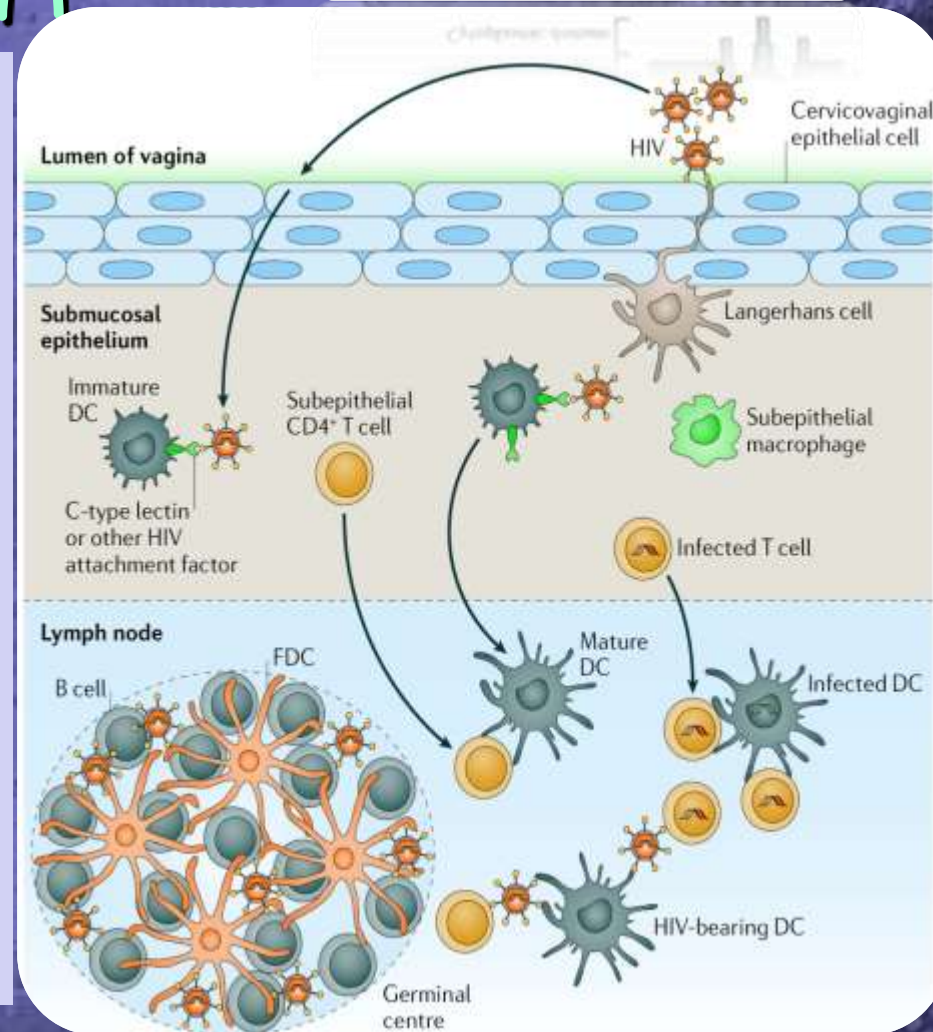
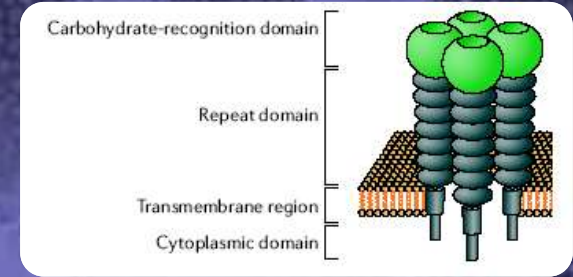
- Transcitosiis mas eficiente cuando ocurre contacto entre una célula infectada con célula epitelial (células M) y directamente con virus libre





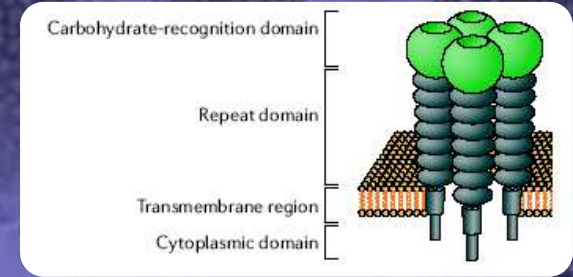
# Inmunopatogenia de la Infección por VIH

- Subpoblaciones de DCs son susceptibles al VIH
  - Expresan CD4 y co-receptores
  - Receptores de reconocimiento a carbohidratos unen glicoproteínas del VIH
- Afecta la capacidad de las DC para procesar y presentar Ag
- Replicación menos eficiente en las DC, solo 1-3% son infectadas (se convierten en reservorios)
- Afectación de la integridad de la mucosa (**depleción de T de memoria y Th17**) asociados con activación crónica del sistema inmune )= LPS circulante, por pérdida de integridad de la mucosa (destrucción de Th17)





# Inmunopatogenia de la Infección por VIH



- Subpoblaciones de DCs son susceptibles al VIH

- Expresan CD4 y co-receptores

• Traspaso microbiano o de sus productos por pérdida de la integridad: Activación crónica del sistema inmune: Involucrado en pérdida funcional progresiva de CD4+ T, alteración severa de GALT, limita los fenómenos de reconstitución del sistema inmune, aun en el inicio de HAART (20% de los pacientes).

• Persiste depleción de CD4+ T en GALT y NL, sugiriendo daño estructural de OLS , incluyendo epitelio intestinal (enterocitos y LIE), cambio en la microflora

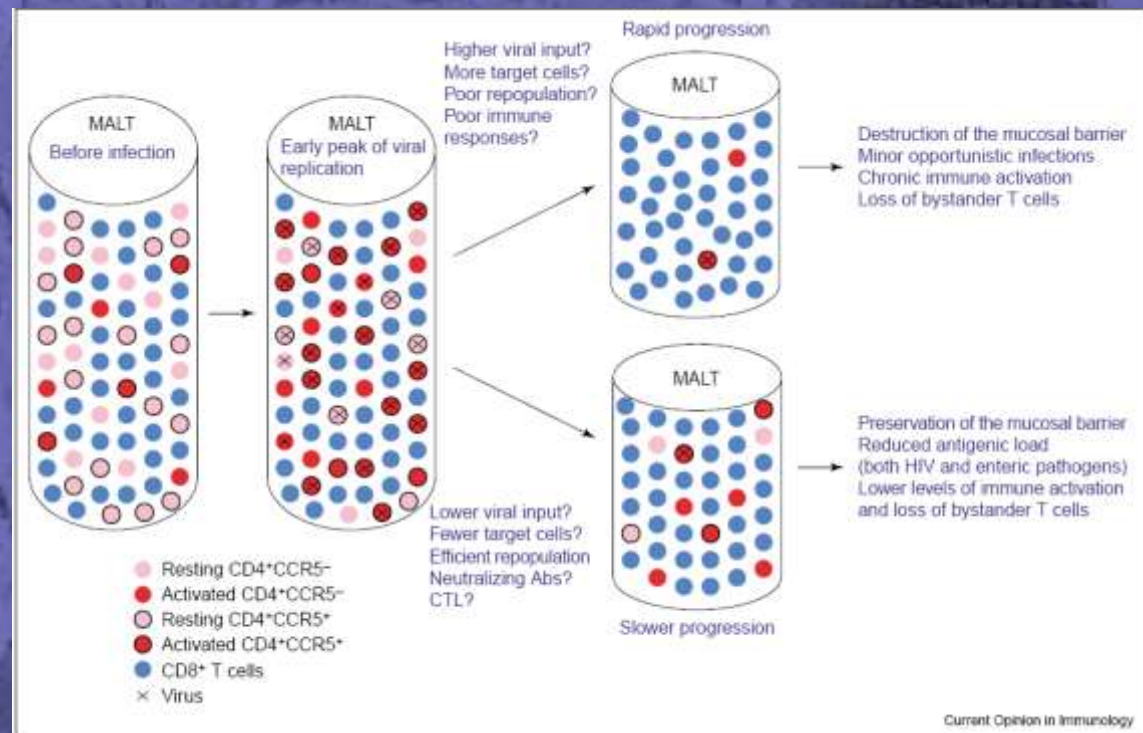


inmune )= LPS circulante, por pérdida de integridad de la mucosa (destrucción de Th17)



# Infección por el VIH

- Destrucción masiva de células T de memoria residentes de las mucosas
  - **CD4+ TEM:** 10 años después de la infección estas células están infectadas (tejido efector extra linfoides)
  - Destrucción de T CD4 efectoras altera la integridad de las mucosa

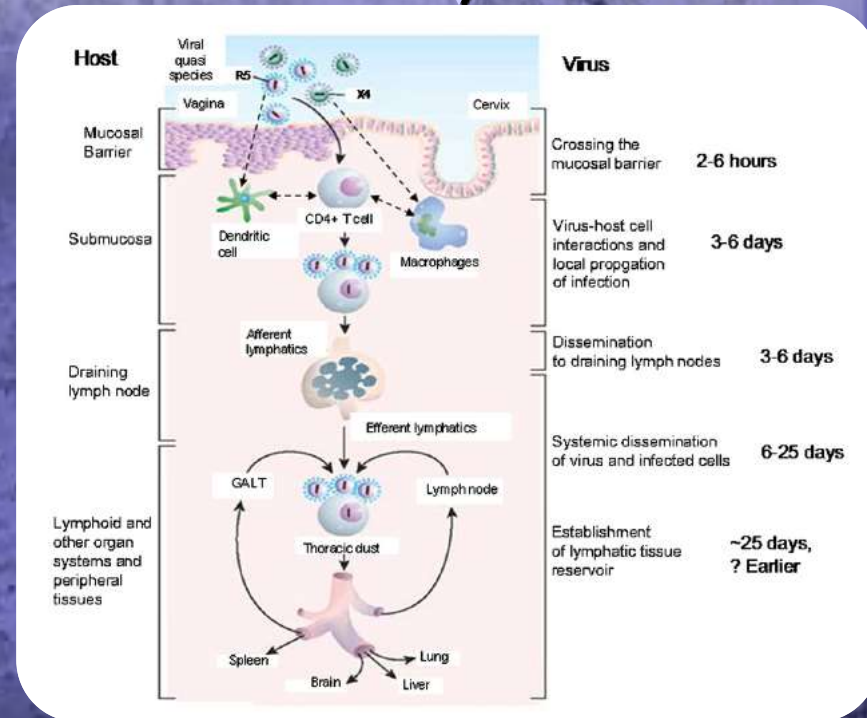
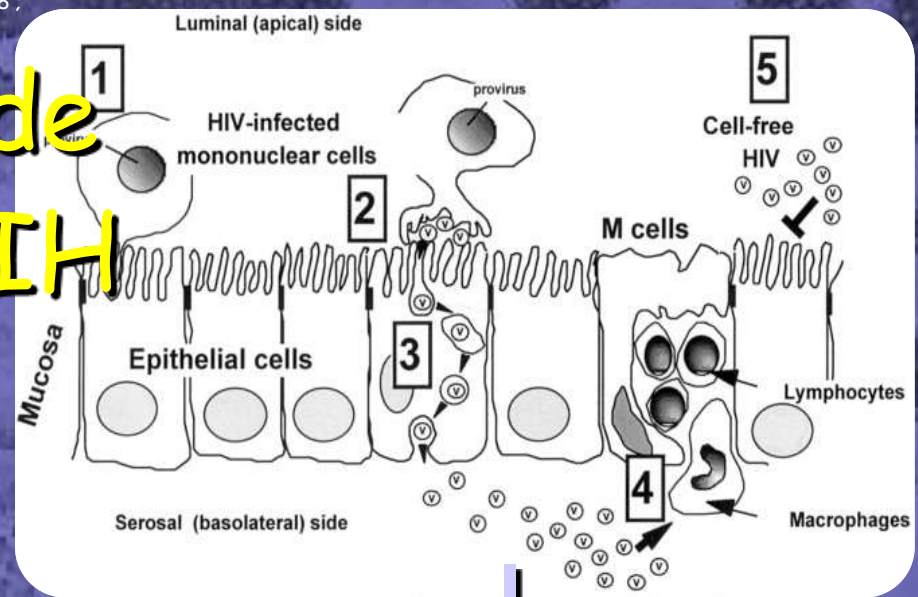




# Inmunopatogenia de la Infección por VIH

¿Cómo logra establecer contacto con el sistema inmune?

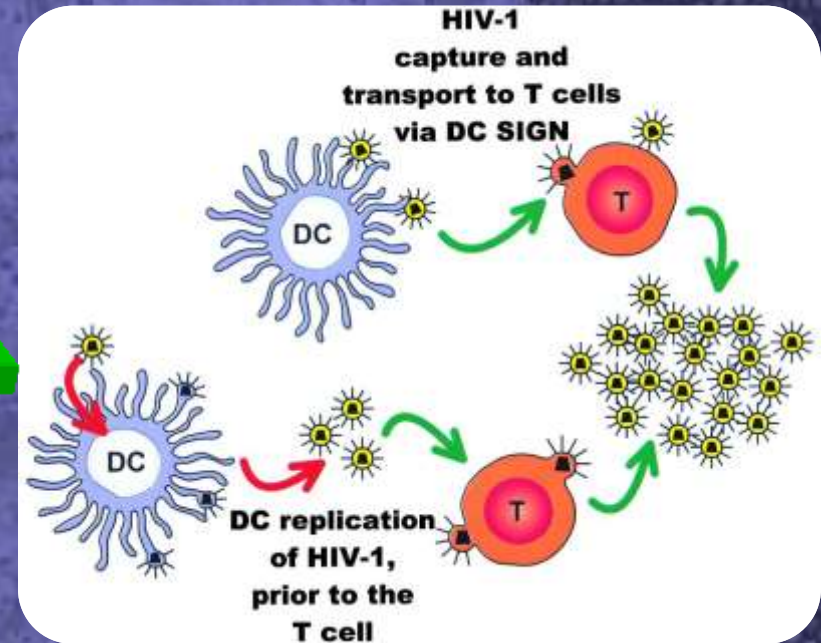
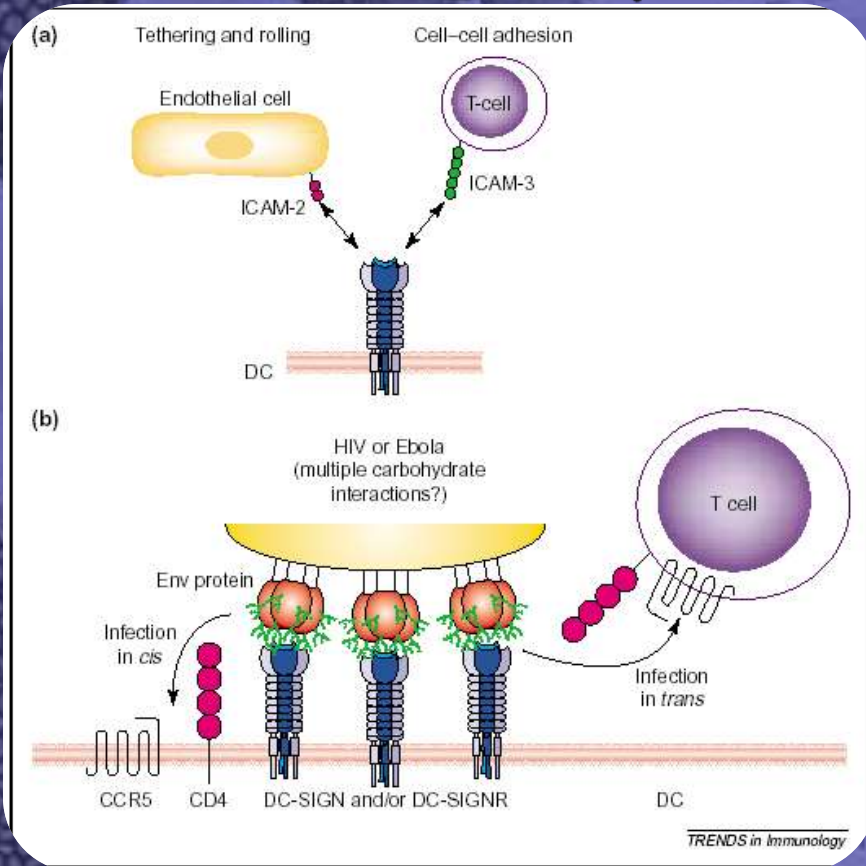
- Las mucosas juegan un papel fundamental en la transmisión del virus
  - VIH es transportado en vesículas (transcitosis) y liberado a células dendríticas (DC), macrófagos y T-CD4, por dendritas de las DC, o transferencia intercelular
  - Daño al epitelio (trauma o co-infección)
  - 6-25 días post-infección se detecta la viremia, previo solo se detecta en mucosa (**fase de eclipse**)





# Inmunopatogenia de la Infección por VIH

Subpoblación de Macrófagos M2, son eficientes en promover la infección a CD4 (altos niveles DC-SIGN)



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



# Inmunopatogenia de la Infección por VIH

- Otros receptores de c-lentina une partículas virales en macrófagos y DC
  - Receptor de manosa de los macrófagos (MMR)
    - 60% de la asociación inicial del VIH al macrófago es a través de MMR y media el 80% de la transferencia del VIH a células T desde los macrófagos



# Interacción con los receptores del linfocitos TCD4<sup>+</sup>

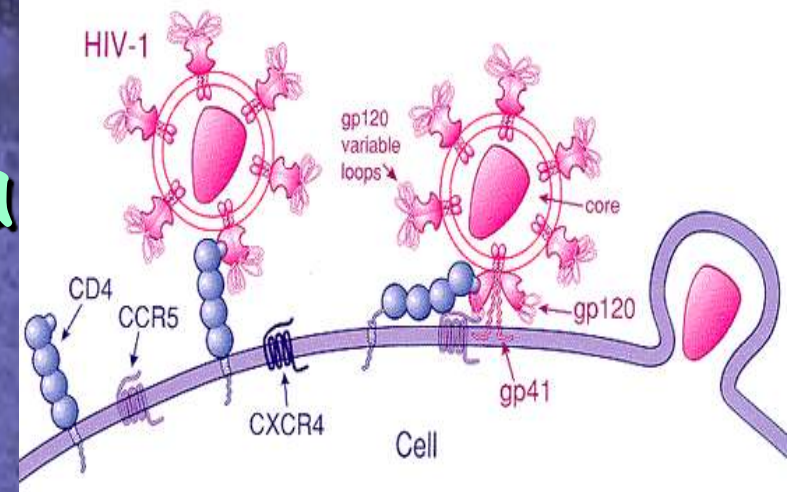


# Inmunopatogenia de la Infección por VIH

## • 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 quemokinas (**CCR5** o **CXCR4**)
- "Shedding" de gp120 y exposición del dominio fusogénico de gp41
- Eliminación de la cubierta y activación de la transcripción reversa en el citosol





# Inmunopatogenia de la Infección por VIH

## - Receptores de quemokinas determinan el tropismo viral:

- RANTES, MIP1 $\alpha$  y MIP1 $\beta$  inhibe replicación viral (monocitotrópicas)
  - Quemokinas que *in Vitro* inhiben la entrada del virus
- Activación vía CD3/CD28 disminuye la expresión de CCR5 y reduce la capacidad de infección
- CD40/CD40L incrementa la liberación de  $\beta$ -quemokinas e inhibe la replicación viral



# Inmunopatogenia de la Infección por VIH

- **Receptores de quemokinas determinan el tropismo viral:**
  - **CCR5** principal receptor para la entrada de cepas R5 y transmisión, predomina en la fases iniciales
    - Complejo CD4/gp120 soluble se une a CCR5 en células CD4<sup>+</sup>
  - **CXCR4** principal receptor para la entrada de cepas X4, emergen en el curso de la infección
    - Macrófagos tienen CXCR4 para la cepa X4 y puede replicarse en él
  - **R5X4** tropismo dual



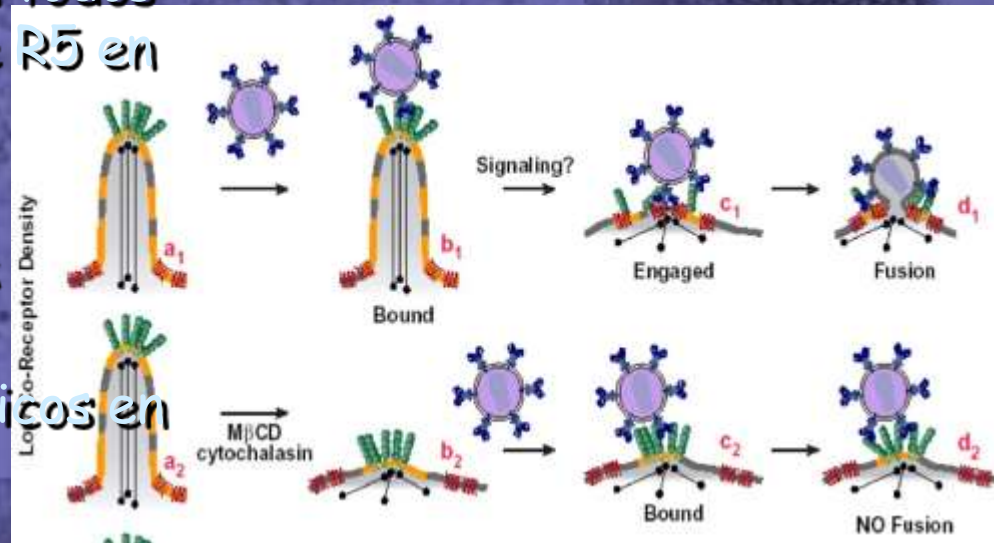
# Inmunopatogenia de la Infección por VIH

- **Receptores de quemokinas y progresión de la enfermedad**
  - Polimorfismo de CCR5 está asociado a progresión
  - Disminución de CXCR4, en la progresión de la enfermedad, asociado a "dow-regulation" o muerte de CD8/CXCR4 o CD4/CXCR4, por expansión de X4
  - Cepa X5 infecta predominantemente a Th1 y X4 a Th2



# Inmunopatogenia de la Infección por 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,  $T_{H1}$
    - Otros receptores: CCR2b
    - gp41 inicia la fusión con la membrana
    - Se requiere de dominios ricos en colesterol

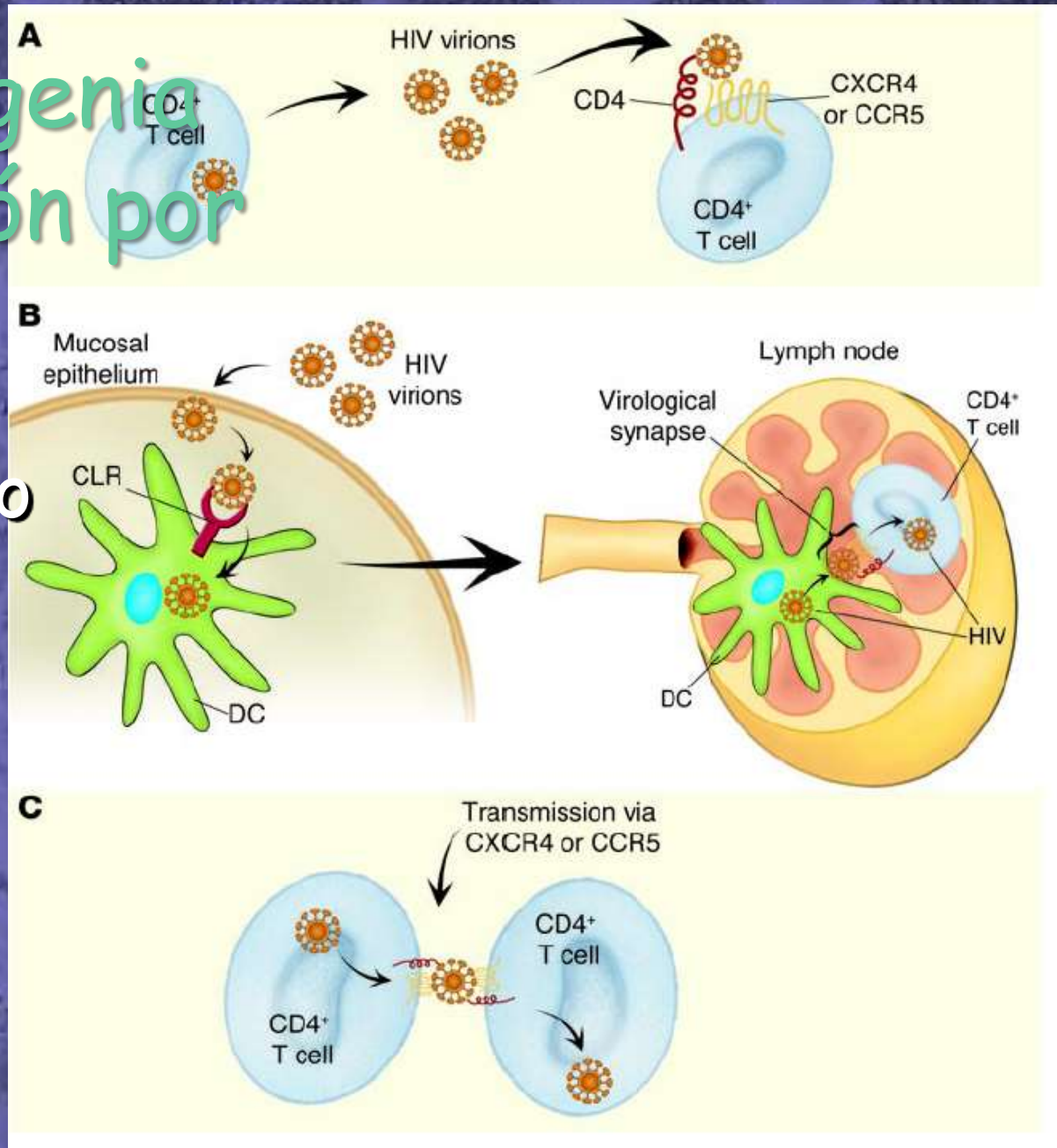




# Inmunopatogenia de la Infección por VIH

- Establecimiento de sinapsis virológica:

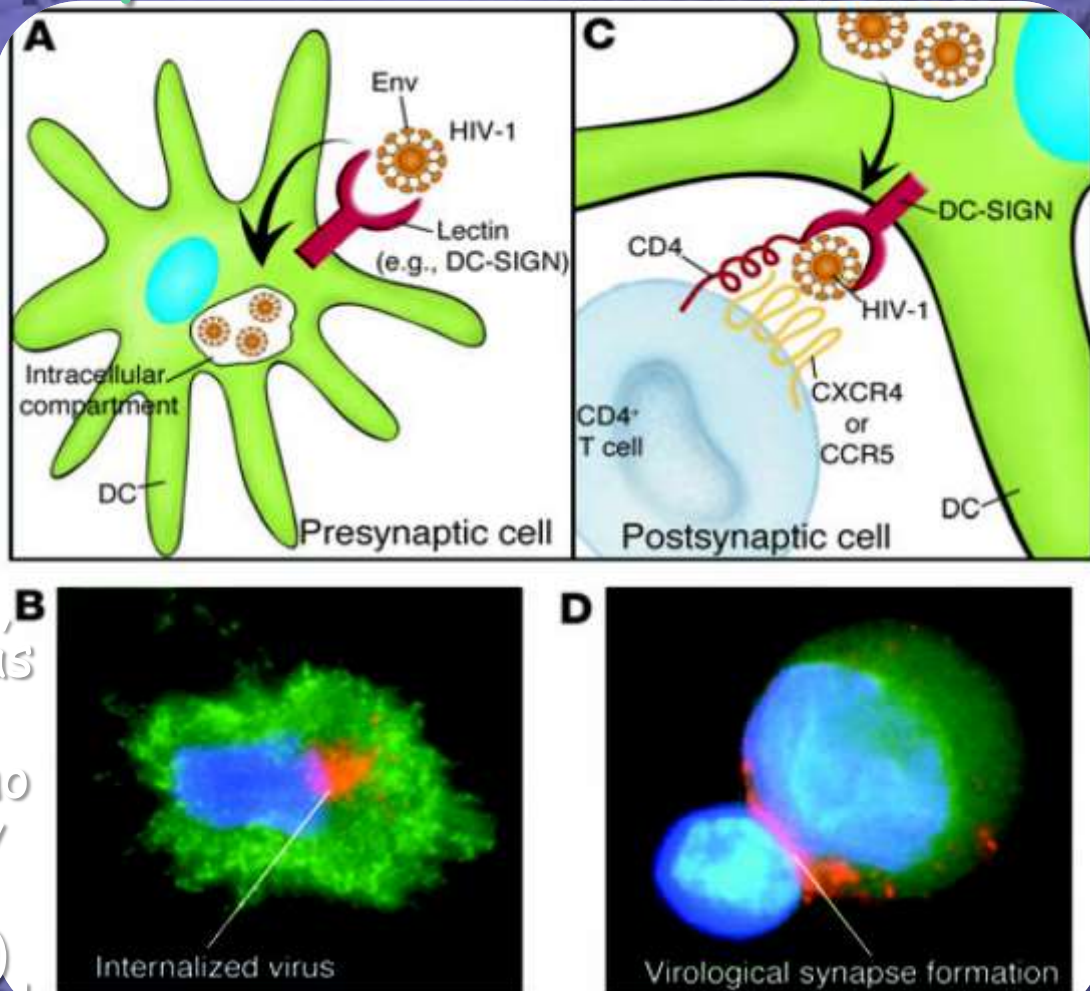
- DC-linfocitos T
- Linfocitos T-  
Linfocito T





# Inmunopatogenia de la Infección por VIH

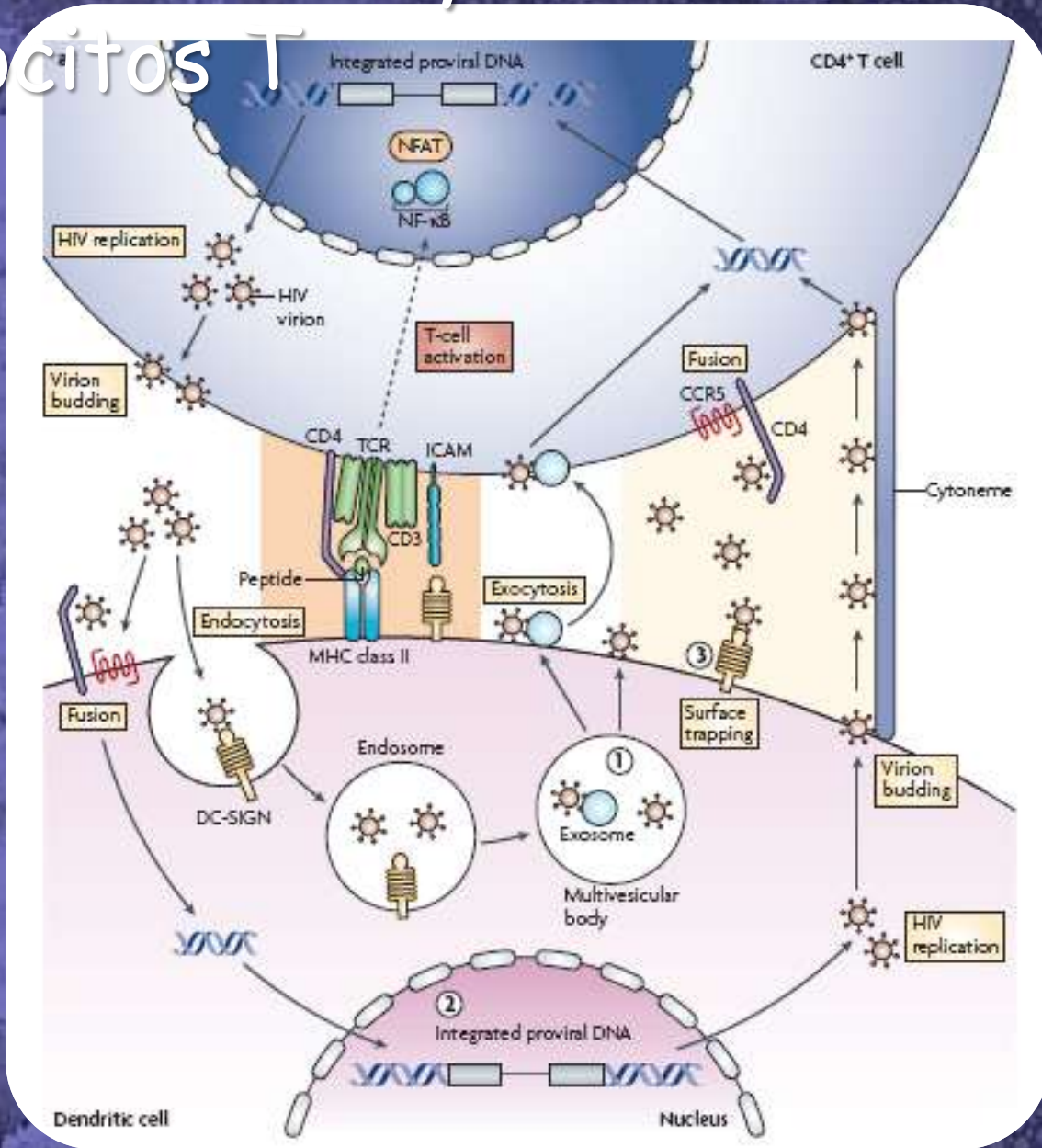
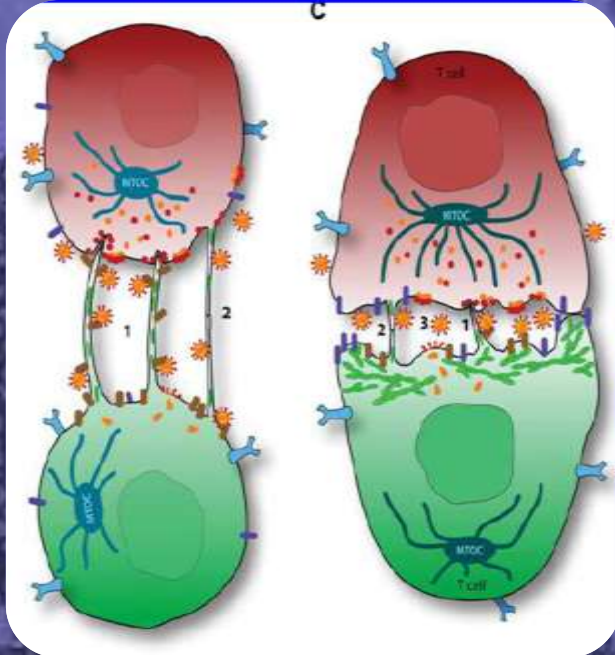
- La DC establece múltiples contactos transitorios con linfocitos T no necesariamente específicos
- **Sinapsis virológica**
  - Reclutamiento de CD4 y CCR5 al sitio de contacto
  - El virus transferido por transporte vesicular
- T de memoria CCR5+ residentes de las mucosas, son mayormente infectadas
- 20% de CD4 en la mucosa son infectadas y el 60% no infectadas son activadas y eliminadas por apoptosis
- Destrucción masiva (50%) de centros germinales en el GALT





# Contacto entre las DC y los linfocitos T

- Diversos mecanismos de transmisión durante la sinapsis virológica

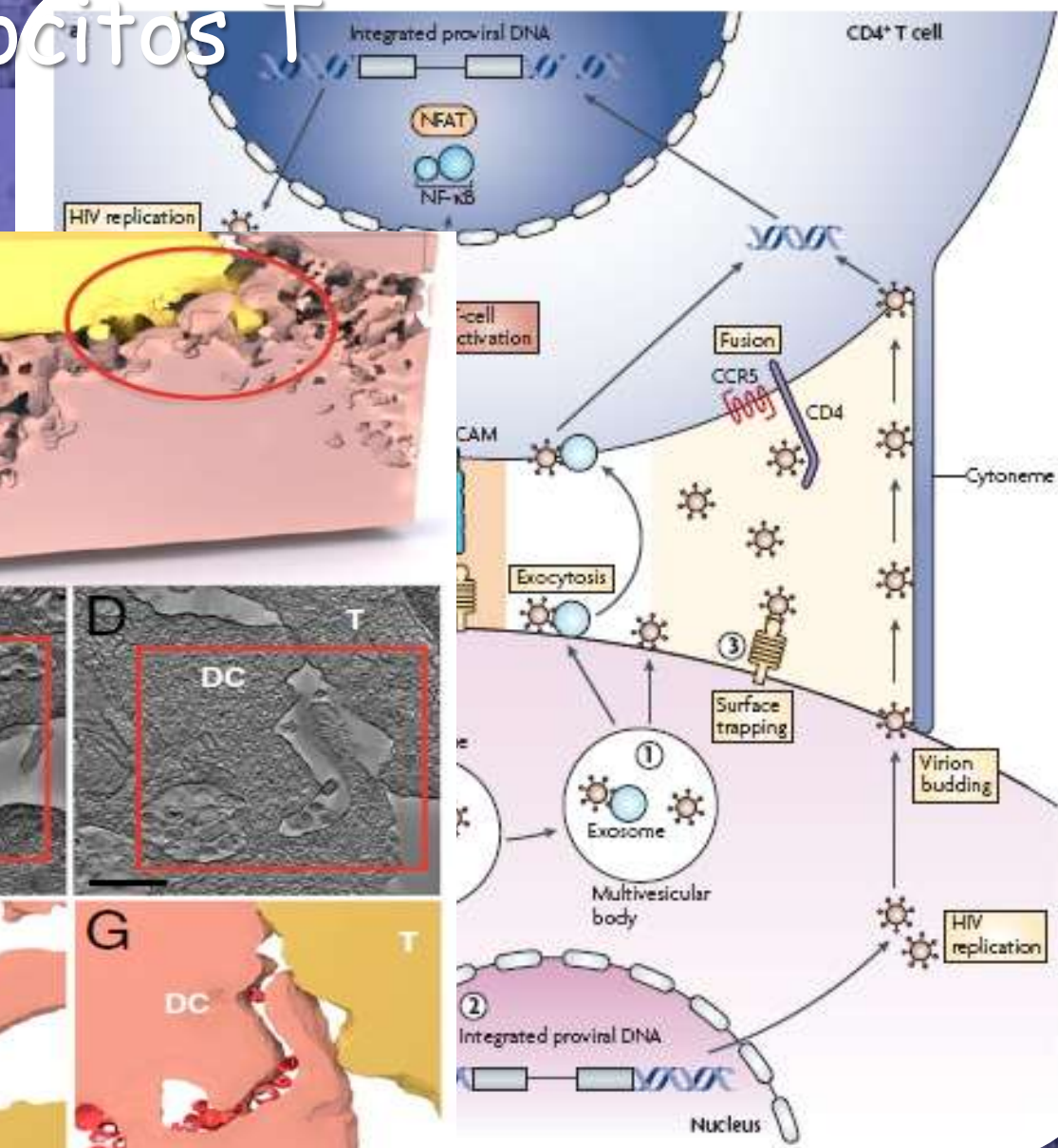
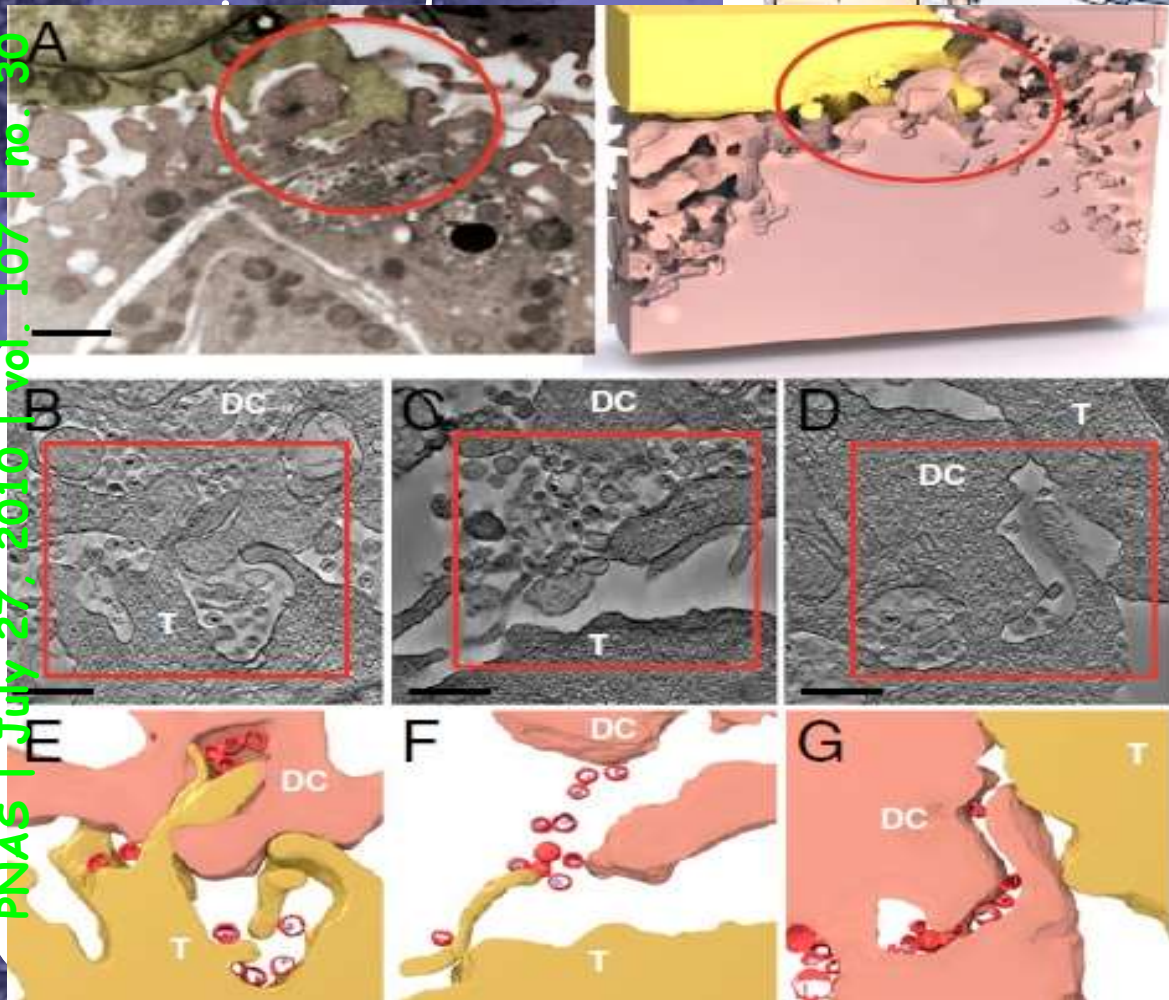




# Contacto entre las DC y los linfocitos T

Diversos

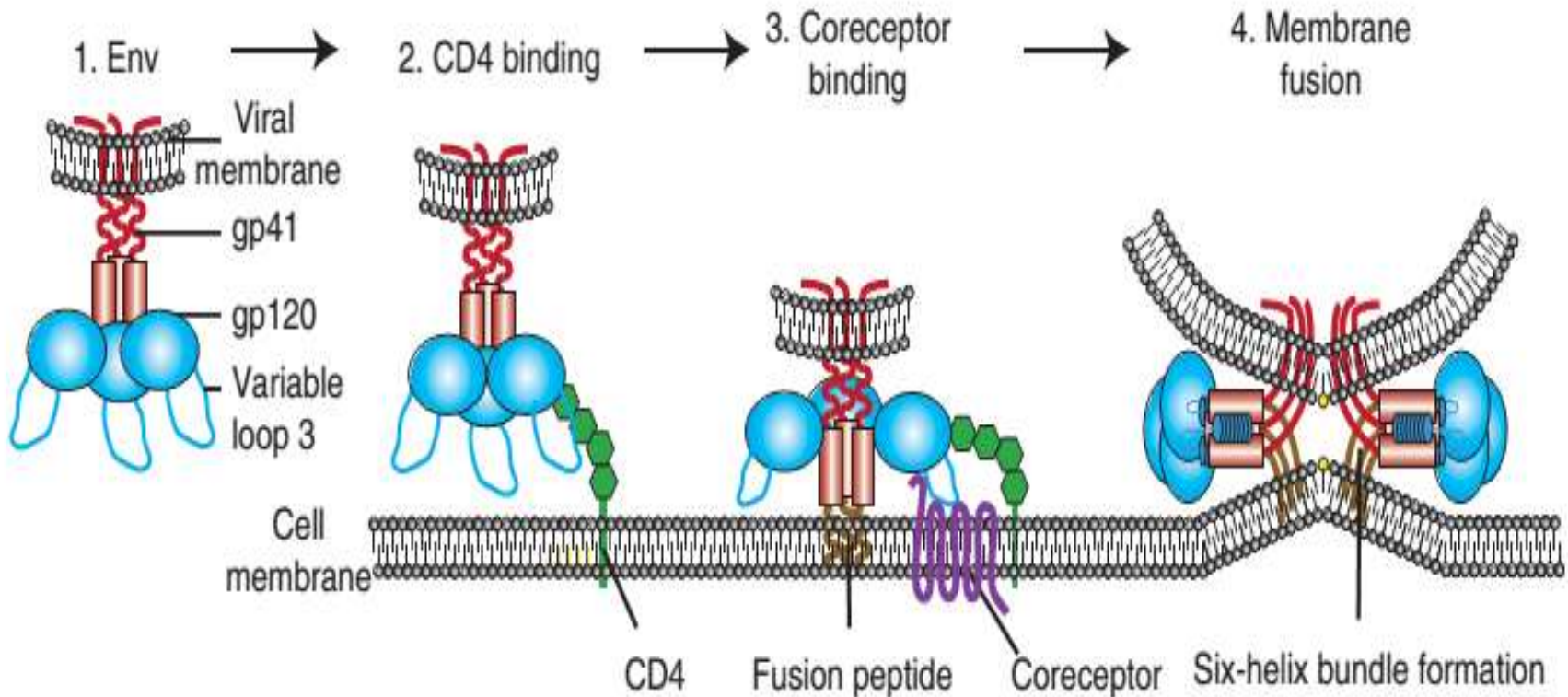
PNAS | July 27, 2010 | vol. 107 | no. 30





# Inmunopatogenia de la Infección por VIH

- Penetración del virus a los linfocitos T CD4:





El VIH es trasladado de la membrana plasmática al núcleo a través de microfilamentos y microtúbulos,

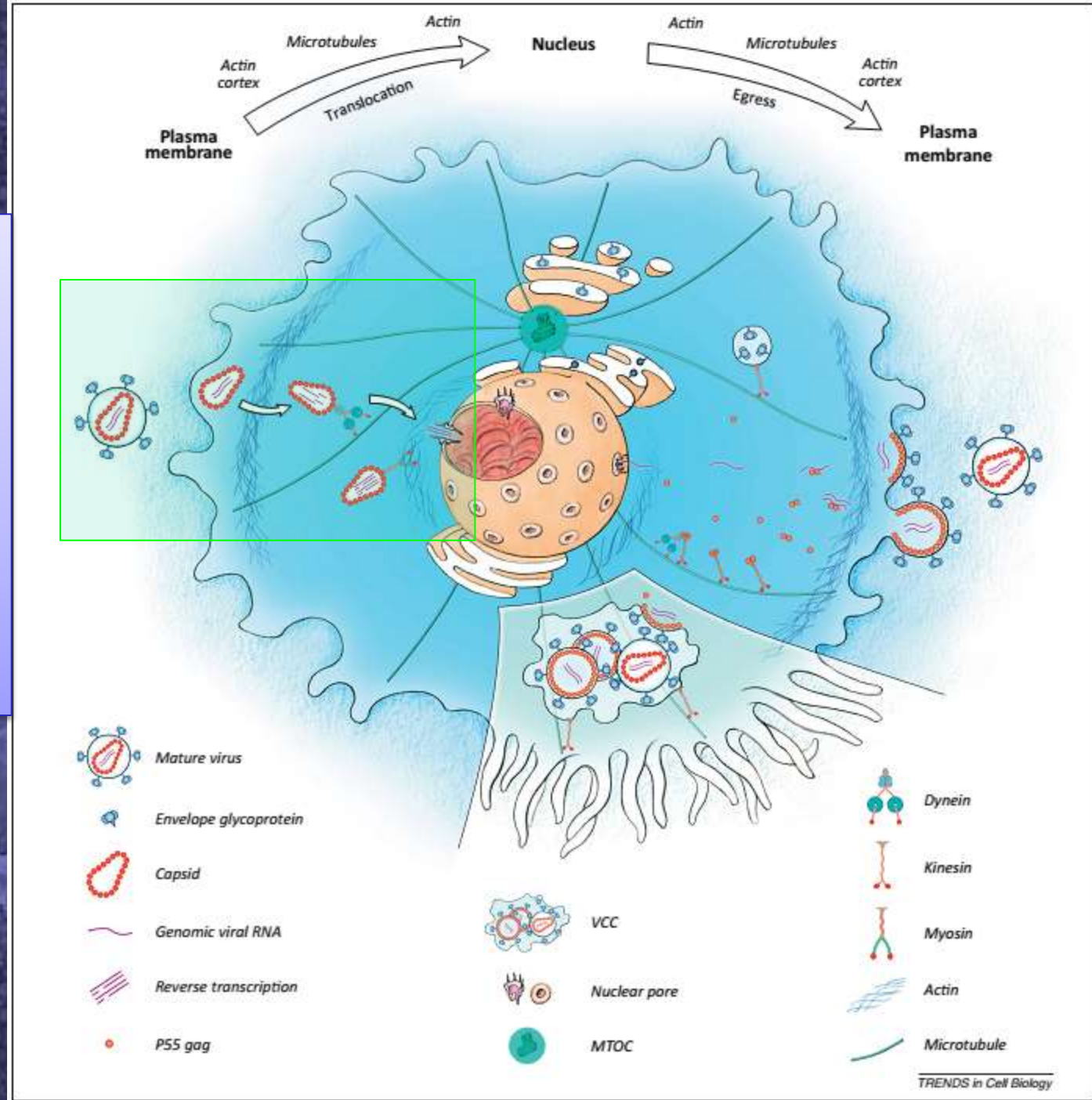
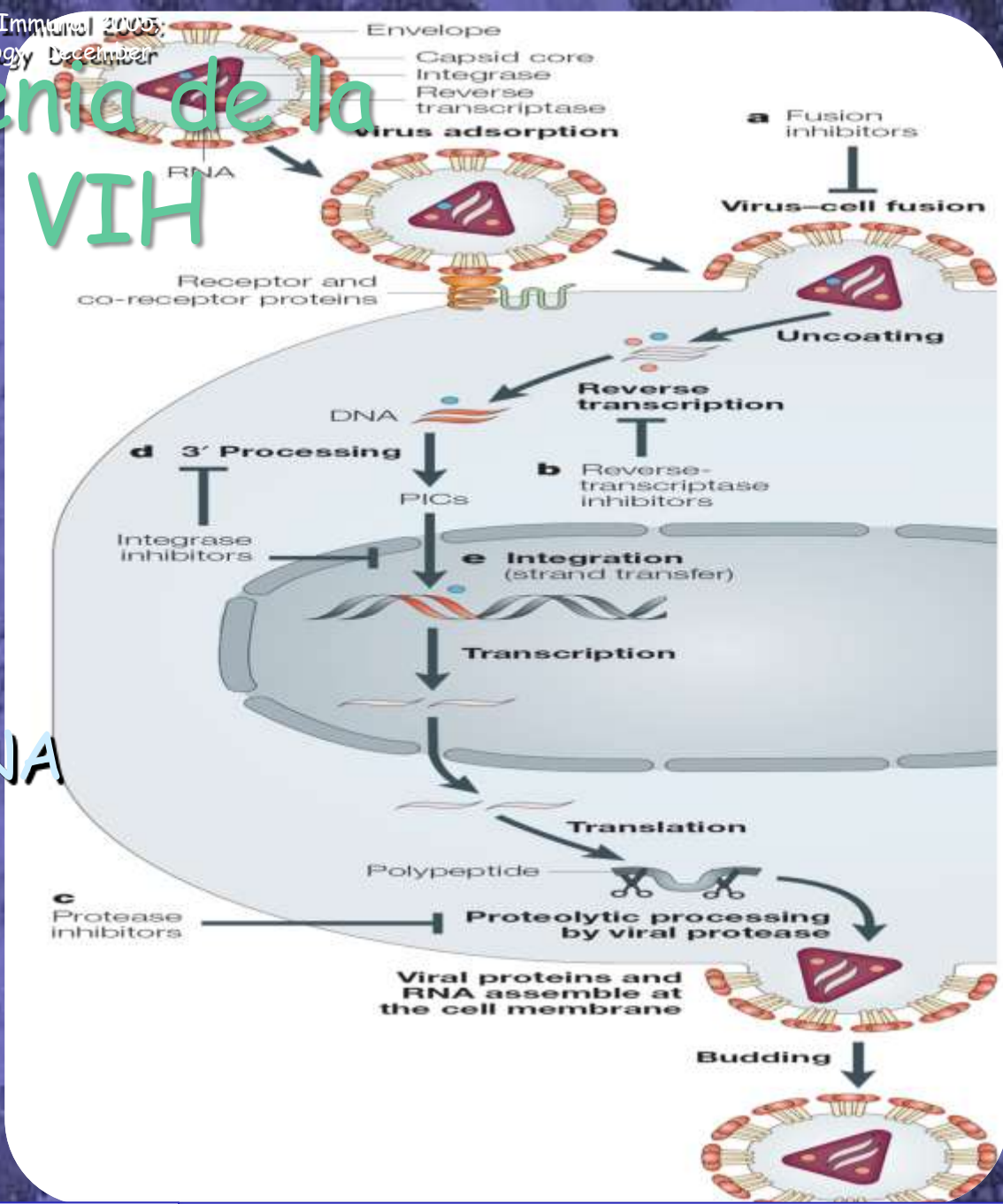


Figure 2. Schematic representation of viral trafficking during the replication cycle of HIV-1. The HIV replication cycle can be divided into early and late phases, which are



# Inmunopatogenia de la Infección por VIH

- Fase temprana
  - Formación del complejo de transcripción reversa (RTC) y cuando se transcribe el cDNA madura a PIC

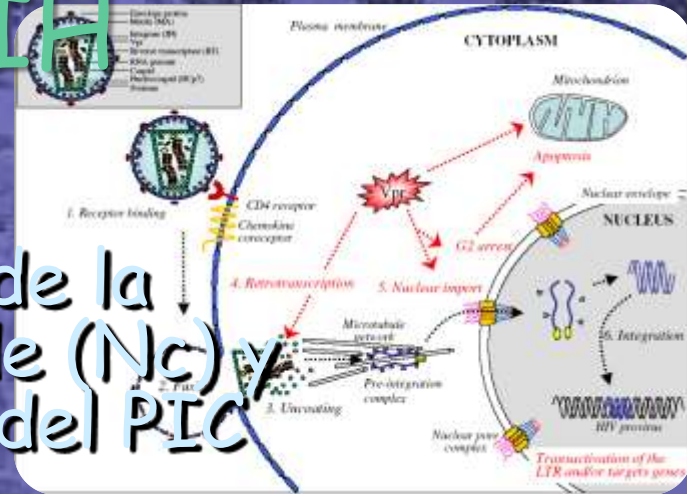


pre-integration complex (PIC)

reverse transcription complex (RTC)



# Inmunopatogenia de la Infección por VIH



## • Complejo de pre integración

- La integrasa, Vpr\*, proteínas de la matriz (p17), RT, nucleocapside (Nc) y del hospedador forman parte del PIC y contienen NLS

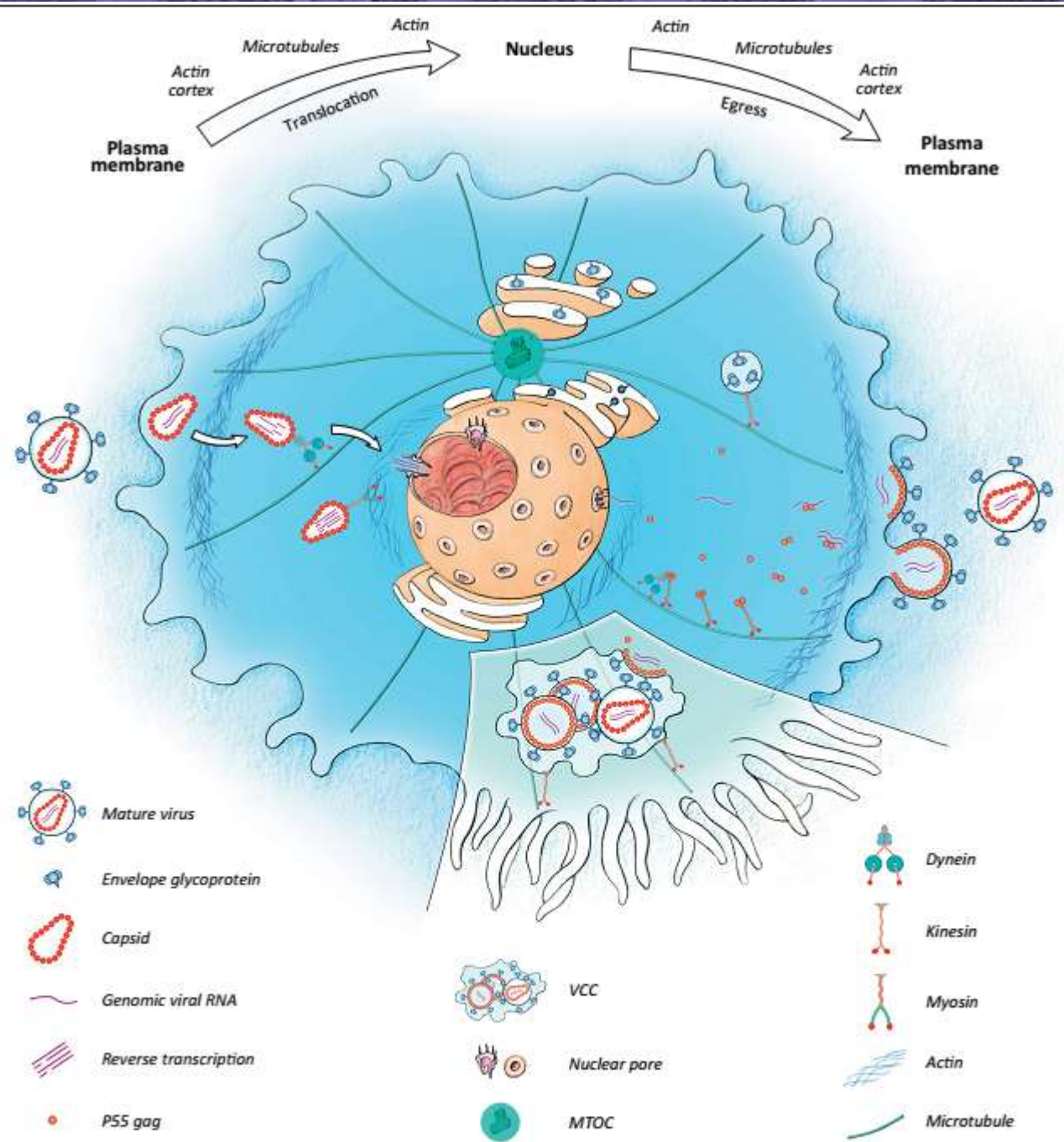
• Proteínas del hospedador que estimulan la integración

- Interactor 1 (INI1), (LEDGF), HSP60. Promyelocytic leukaemia, (PML) o PICs20. High-mobility group protein A1 (HMGA1, o HMG1(Y)) y barrier para la auto-integration factor (BAF), otras
- Integración ocurre en sitio de transcripción de genes



# Inm In

- Nef (función numerosa):
  - Disminuye CD4 en la s
  - Se une a recubierta
  - Se une al CD4, favorece degradación de proteínas y clatrina gemación





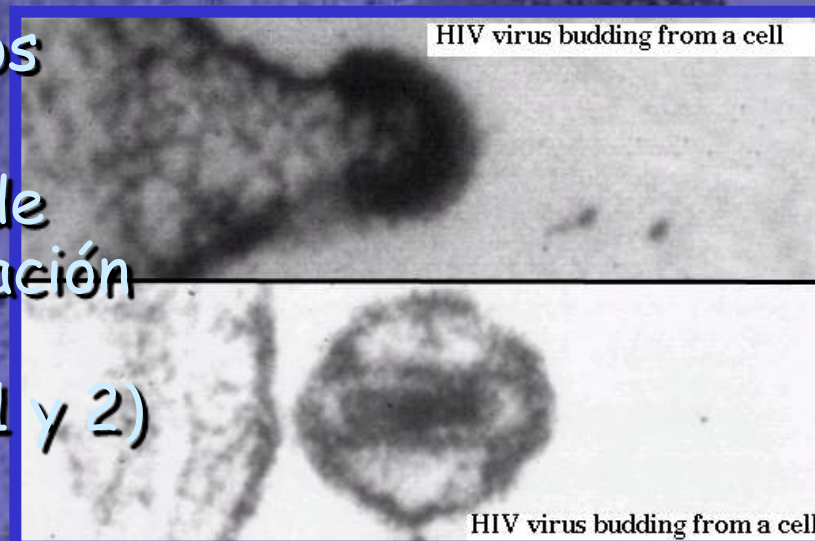
# Inmunopatogenia de la Infección por VIH

- **Nef (función efectora numerosa):**

- **Disminuye la expresión de CD4 en la superficie celular:**

- Se une a AP-2 y genera sacos recubiertos por clatrina
- Se une al tallo intracelular de CD4, favorece su internalización y degradación a través de proteínas adaptadoras (AP-1 y 2) y clatrina, favoreciendo la gemación del virus

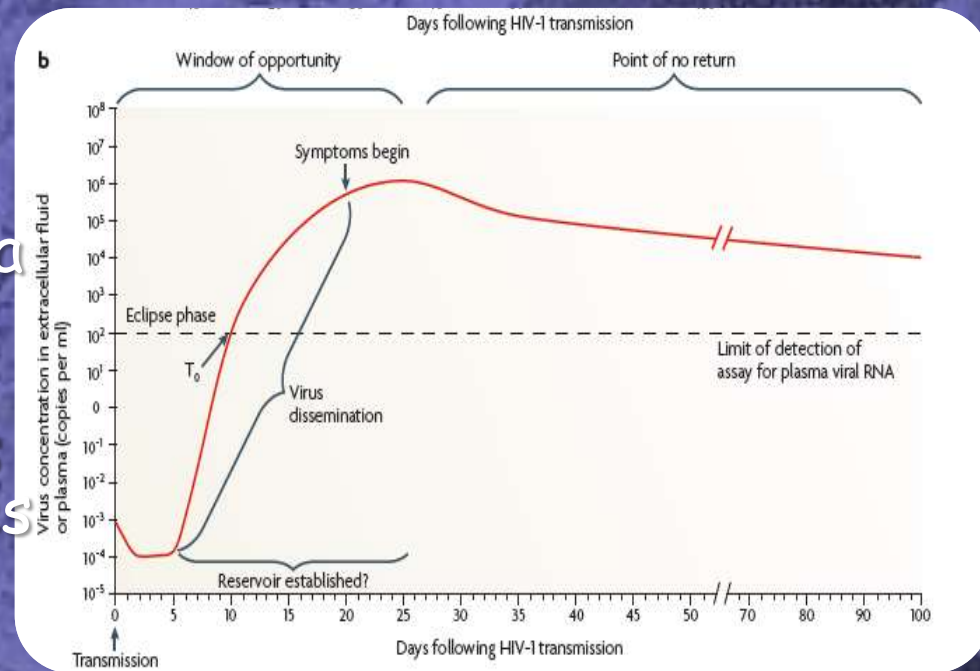
La liberación de las partículas virales en los macrófagos se lleva a cabo además por tráfico vesicular y liberación de exosomas





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

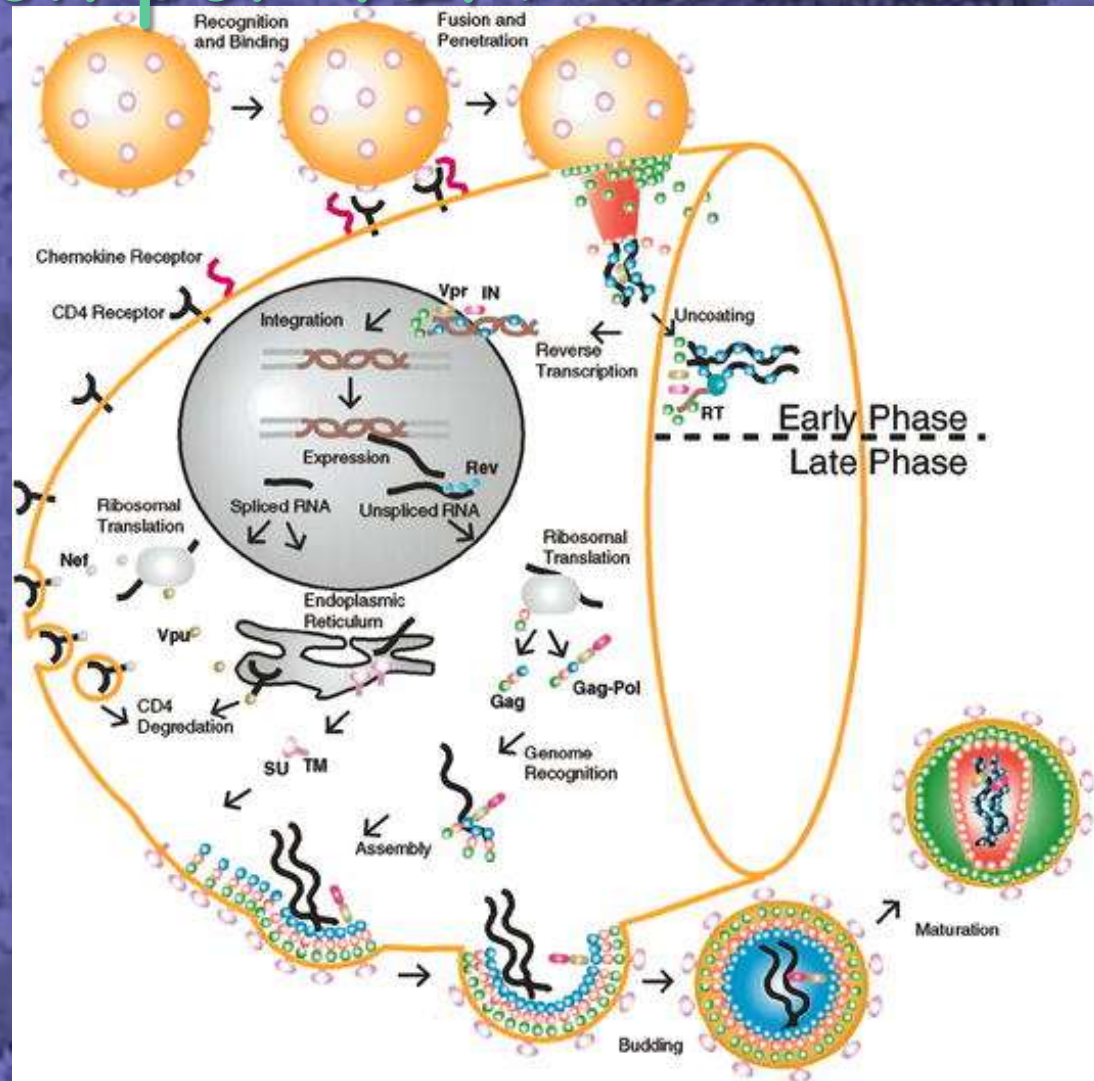
- Principal reservorio:
  - Los macrófagos, monocitos, células T naïve, células del sistema nervioso y células T de memoria
  - Las CDF atrapan el virus en los centros germinales
- Principal sitio de replicación: nódulos linfáticos periféricos, bazo y MALT





# Inmunopatogenia de la Infección por VIH

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

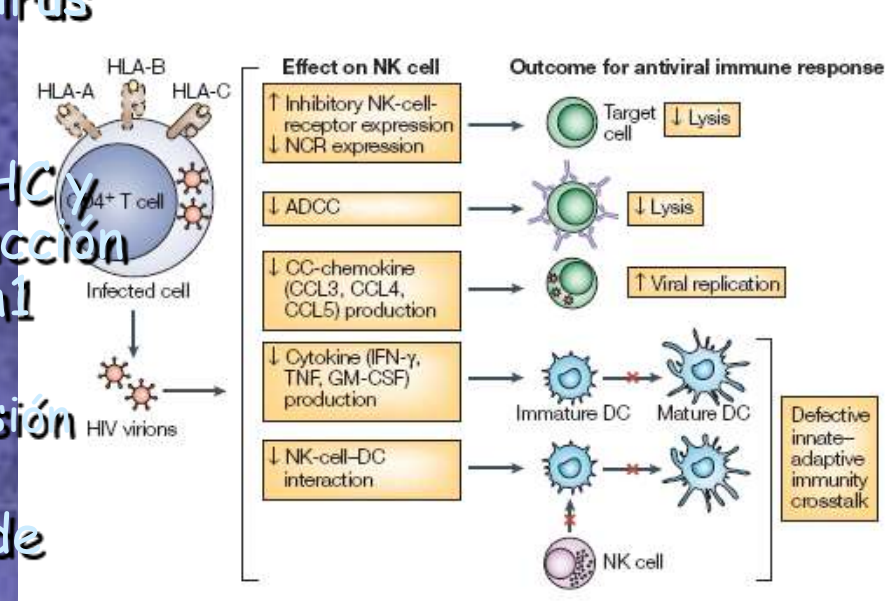




# Inmunopatogenia de la Infección por VIH

## • Elementos de la inmunidad innata

- Complemento MBL se unen, opsonizan y facilitan la fagocitosis y lisis del virus
- Interferon  $\gamma$ : 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  $\gamma$ , se asocia con progresión hacia la fase de SIDA
- Incremento de la susceptibilidad de sufrir muerte (DC, NK, PMN)

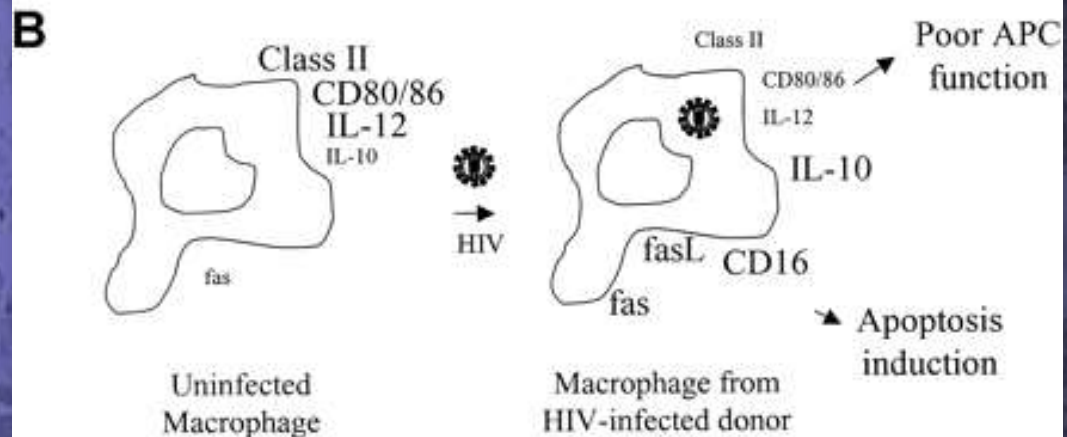
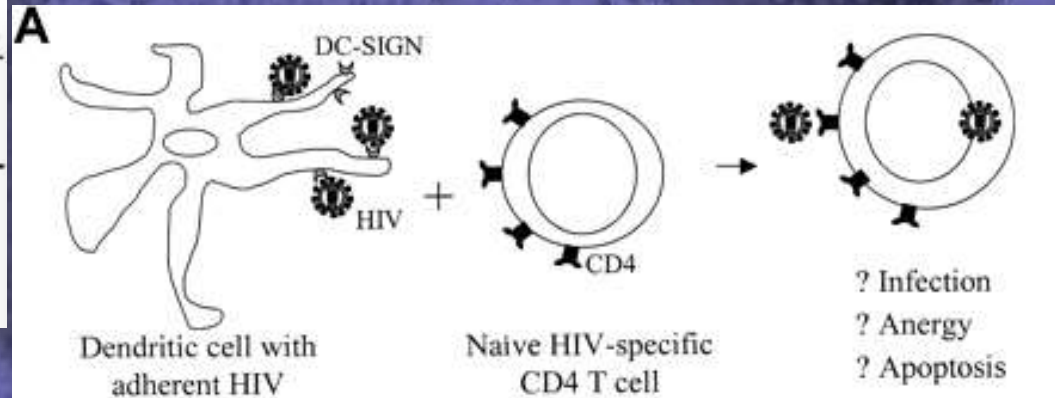
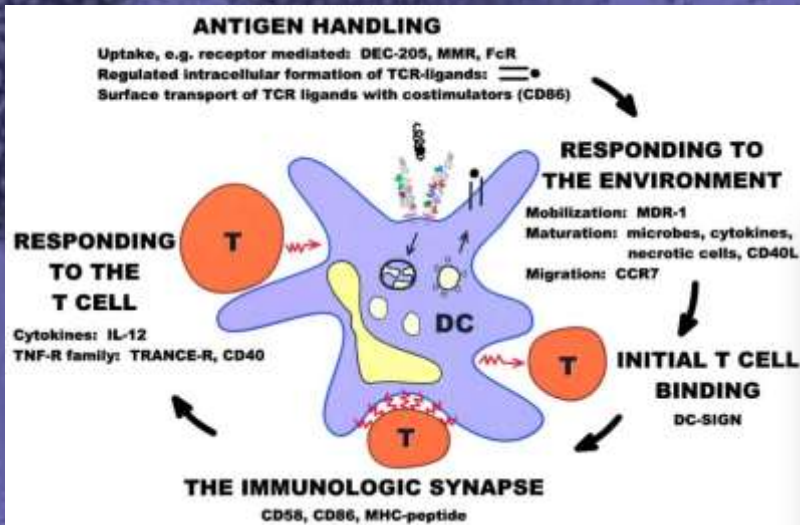


Innata ILCs, especialmente productoras de IL-17 cells, ILC17 son depletadas al igual que las Th17 en la mucosa, contribuyendo con pérdida de la integridad de las mucosas.



# Inmunopatogenia de la Infección por VIH

DC, en las fases iniciales incrementan expresión de IDO, favorecen desarrollo de Treg sistémica, factor que promueve la supresión de la respuesta antiviral

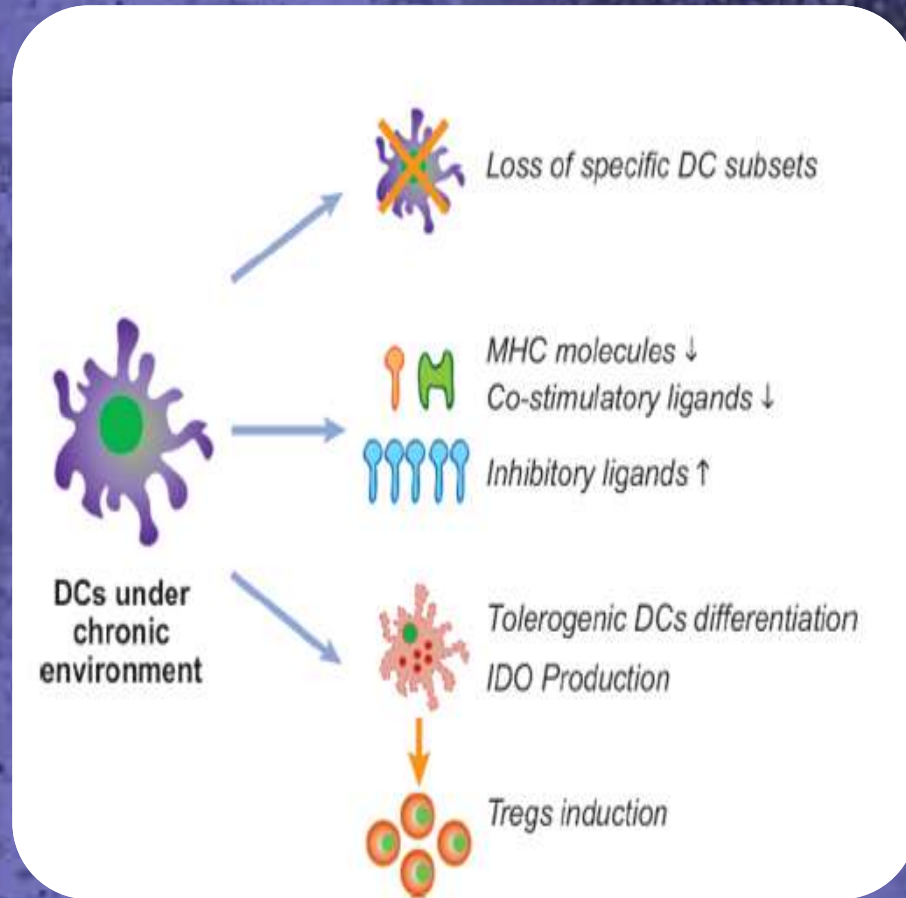


- Deterioro de las APCs



# Tolerancia inmunitaria y mecanismos de evasión en la respuesta frente a virus: Fase de inducción

- **Virus de la inmunodeficiencia humana**
  - Células dendríticas inducen el agotamiento de células T por altos niveles de PD- L1 expresada en mDCs
  - Disminución de expresión MHC y moléculas co -estimuladoras: B7-1 , B7-2 y CD40 y se correlacionan con progresión de la enfermedad
- Dcs productoras de IDO e IL-10, se asocian positivamente con la carga viral
  - Incremento en la circulación de MDSC (**Myeloid-derived suppressor cells** ), asociado con progresión, que disminuye con el uso de ART

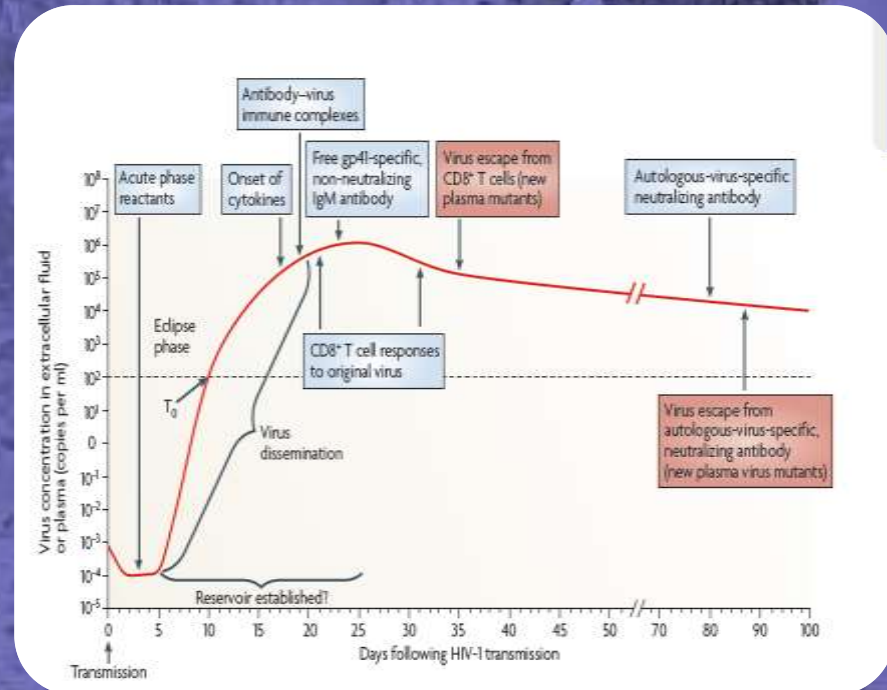
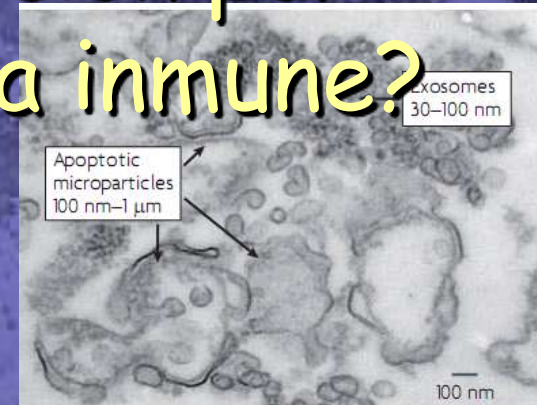




# Inmunopatogenia de la Infección por VIH: Como responde el sistema inmune?

## • Inmunidad adaptativa:

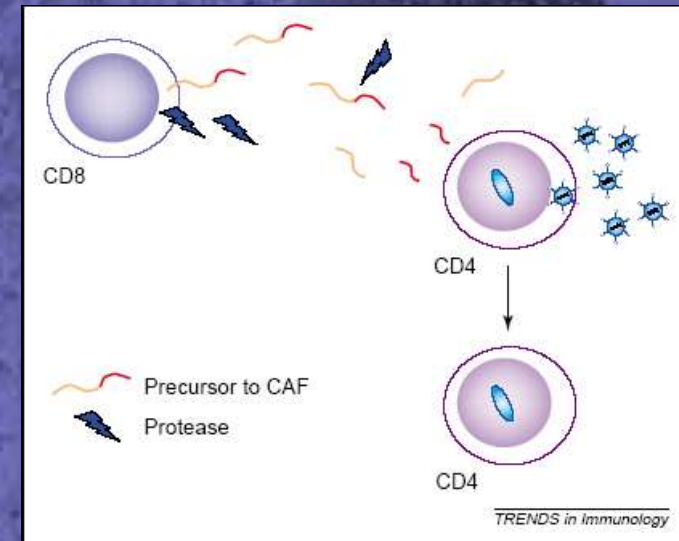
- Previo a la seroconversión aparecen CTL específicas para el virus, controlan inicialmente la infección:
  - Liberación de perforina y granzima, apoptosis vía Fas/FasL, liberación de IFN- $\alpha$ , RANTES (compite con el virus por CCR5),
  - Factor soluble con actividad antiviral liberado por CTL (CAF)
- Producción de anticuerpos "no tienen" función de neutralización, Activación persistente y crónica de las células del sistema inmune (se asocia con incremento de la tasa de muerte celular)





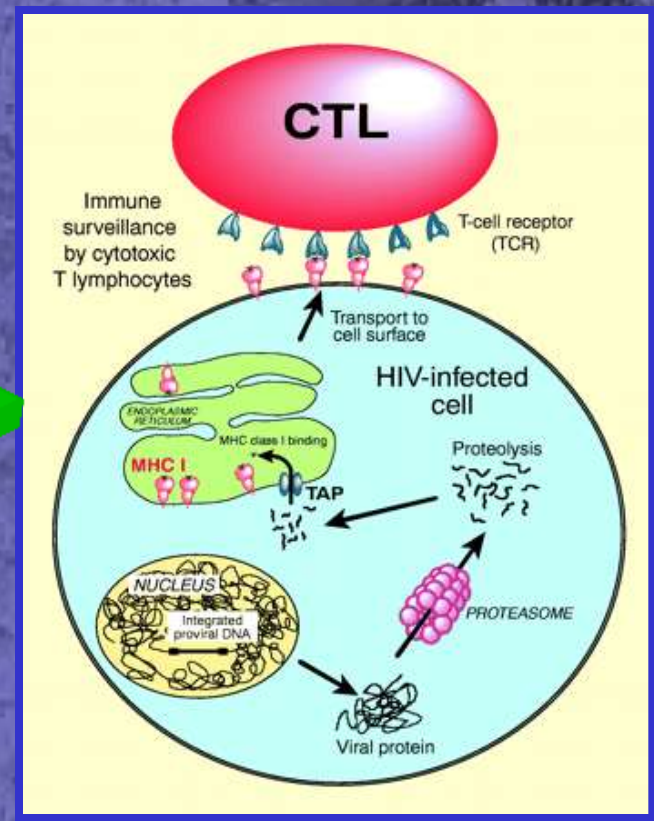
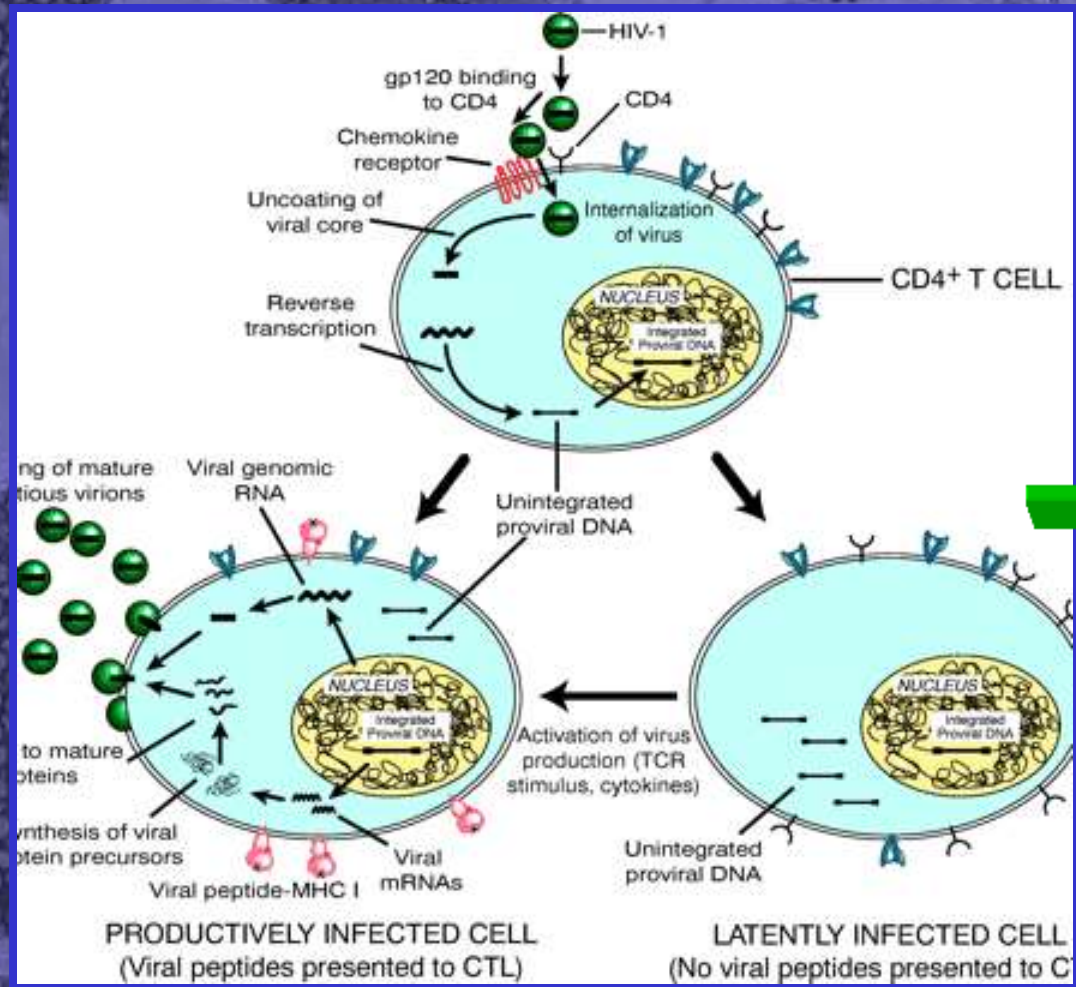
# Inmunopatogenia de la Infección por VIH: Como responde el sistema inmune?

- **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



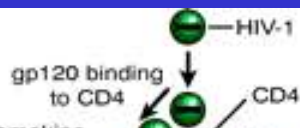


# Inmunopatogenia de la Infección por VIH: Como responde el sistema inmune?

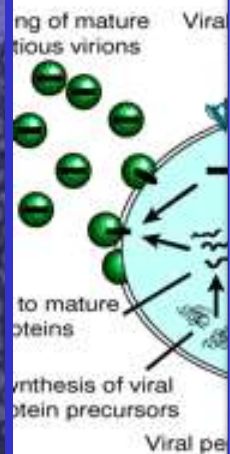




# Inmunopatogenia de la Infección por VIH: Como responde el sistema inmune?



- CTL específicas se generan en el intestino: en infección crónica mayor frecuencia en mucosa en comparación con sangre periférica, sugiere que la mayor parte de la lucha por la viral el control se produce en el tracto intestinal.
- CTL específicas para VIH se han identificado en células cervicales de las mujeres que se han expuesto en varias ocasiones al VIH, y siguen siendo seronegativas y aparentemente no infectada.
- Hallazgo puede sugerir un papel protector para la mucosa CTL en individuos seronegativos, altamente expuestas



PRODUCTIVELY INFECTED CELL  
(Viral peptides presented to CTL)

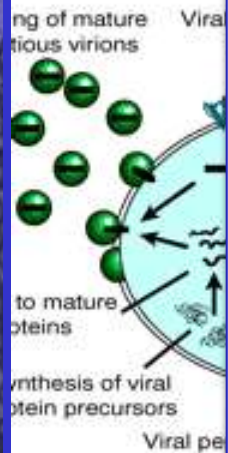
LATENTLY INFECTED CELL  
(No viral peptides presented to C



# Inmunopatogenia de la Infección por VIH: Como responde el sistema inmune?



- CTL específicas se generan en el intestino: en infección con
  - CD8 específica temprana es limitada a pocos antígenos inmunodominantes, lo que facilita el escape viral.
  - El escape conduce a reducción de la capacidad replicativa del virus, pero "fitness" a menudo son superados por mutaciones compensatorias
  - La pérdida y la desregulación temprana de función específica para el VIH de células T CD4
  - Finalmente se genera agotamiento clonal conducido por crónica la activación inmune



PRODUCTIVELY INFECTED CELL  
(Viral peptides presented to CTL)

LATENTLY INFECTED CELL  
(No viral peptides presented to C

expuestas

ulas  
rias

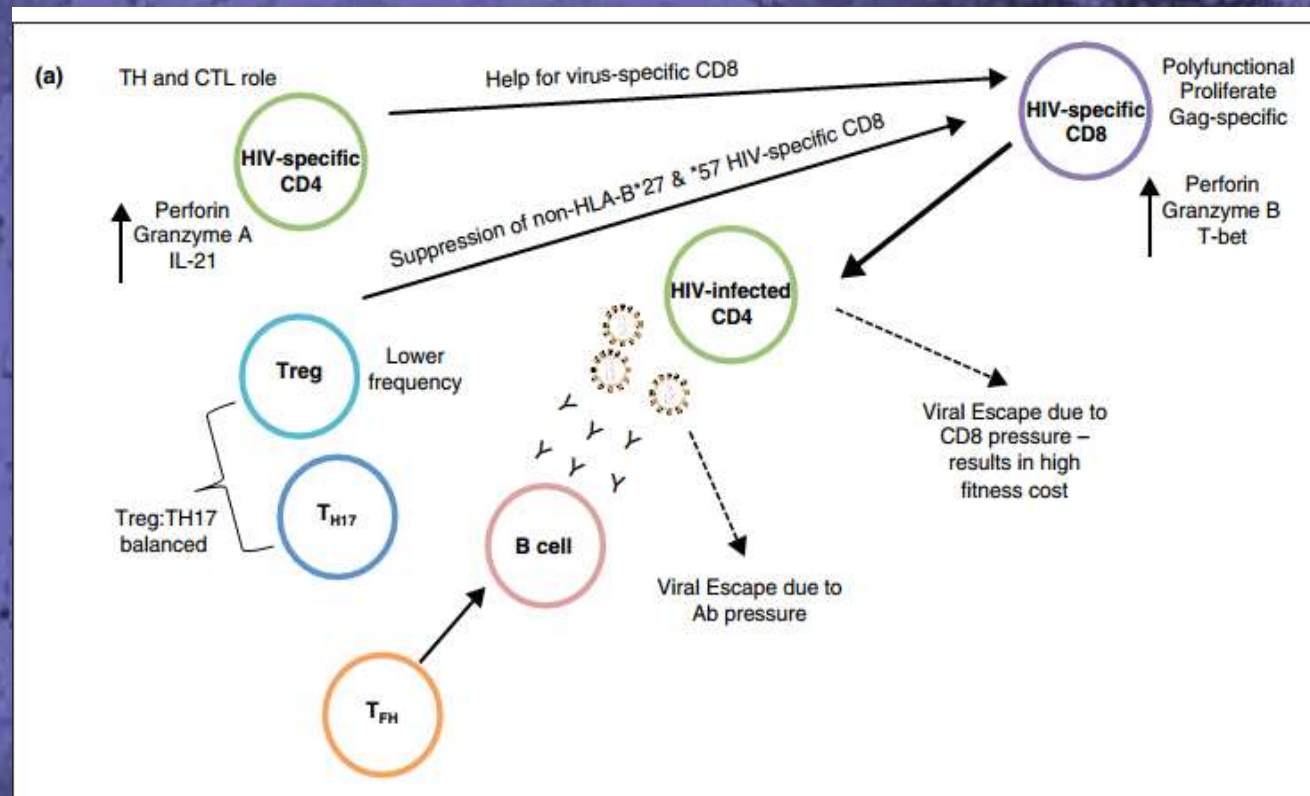


# Infeccción por el VIH

- Como responde el sistema inmune a la infecci3n por el VIH
  - En los progresores lentos se mantiene una respuesta anti-HIV-1 CD4 espec3fica
    - Persistencia de Gag-specific IFN $\gamma$ -producing, IL-2-producing e IL-2- and IFN $\gamma$ -producing CD4C T cell en no progresores
    - Curso de la infecci3n: ausencia de respuesta CD4 espec3fica y perdida de CTLs virus-espec3ficas
  - Linfocitos T CD8:
    - Dependiente de respuesta citot3xica (CTL)
      - No-progresores fuerte respuesta CTL, asociado a Th1 y fuerte repuesta de CD4
      - Infecci3n aguda : ca3da de la viremia coincide con la aparici3n de la respuesta citot3xica y en la etapa de SIDA con la p3rdida de CTL espec3ficas para gag
      - Relaci3n inversa entre CTL-gag espec3fica y carga viral



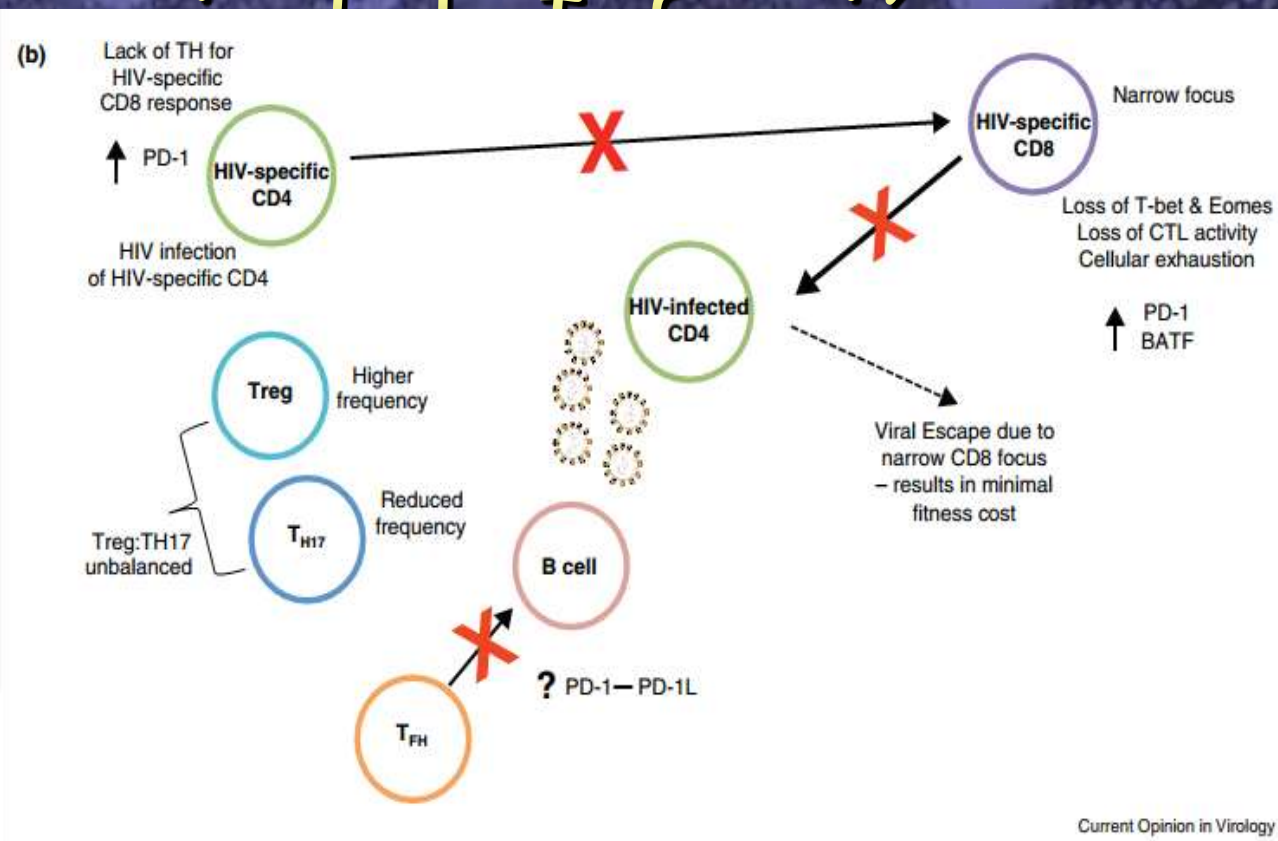
# Inmunopatogenia de la Infección por VIH: Como responde el sistema inmune?





## Disfunción durante la infección por VIH:

- En CD4+ baja producción de IL-2
- Baja capacidad proliferativa específica y a mitógenos
- Incremento en la expresión de CTLA-4 y PD-1



- Los progresores lentos: CD8-VIH específicas (Gag específicas) con altos niveles de perforina y granzima B y de T-bet.
- En los progresores rápidos por el contrario, las células T CD8 VIH-específicas pierden expresión de T-bet, y actividad citotóxica CD8, asociado con expresión PD-1
- Células T CD4 específicas Gag- producen IL-21, se correlacionan con carga viral más baja y mayor expresión de perforina en células T CD8 en los controladores naturales de la infección

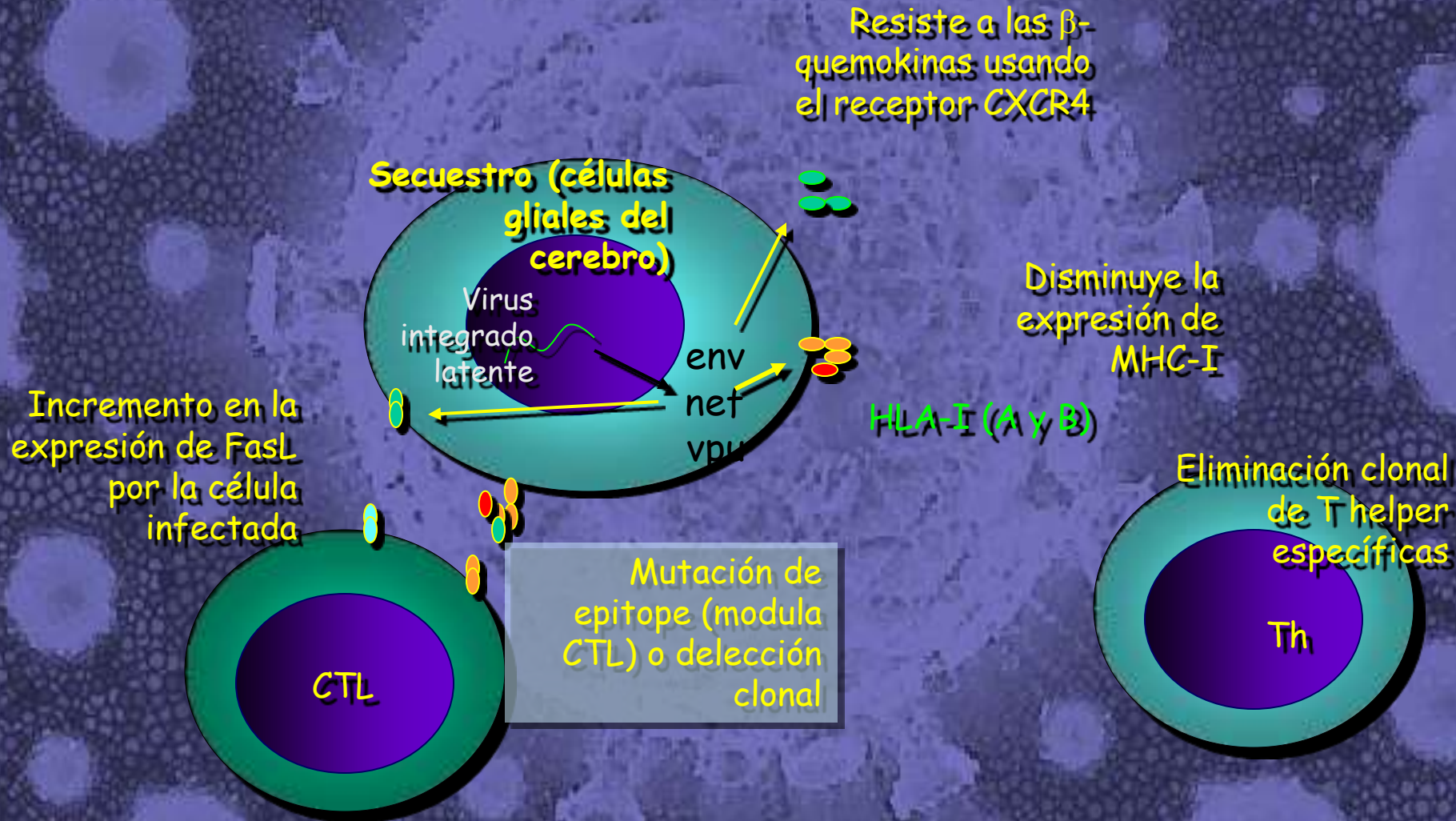


# Infeccción por el VIH

- CD8 circulantes : Tráfico defectuoso por disminución de CCR7
- CD8 específicas baja expresión de CD3 $\zeta$  y CD28
  - No producen IL-2 ni expresan su receptor
- Fallas en la capacidad de lisis (mecanismos de evasión)
- CD8 expresan altos niveles de NKR, suprime citotoxicidad, incrementado por IL-10 y TGF- $\beta$
- CD8 específicas baja productoras de INF $\gamma$  (estadios tardíos de la enfermedad)



# Inmunopatogenia de la Infección por VIH

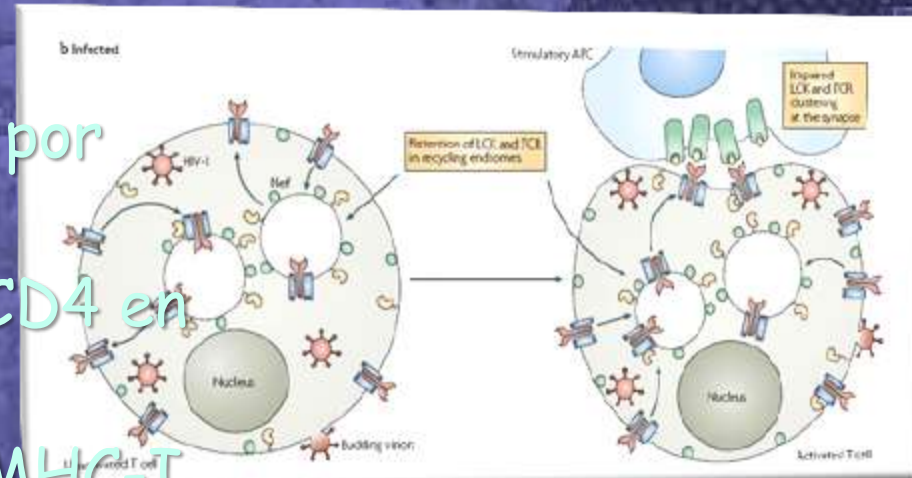




# Mecanismos de evasión de la RI

## • 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
- Modula producción de radicales libres (asociación con p22-phox?)



a

b

c

p22-phox

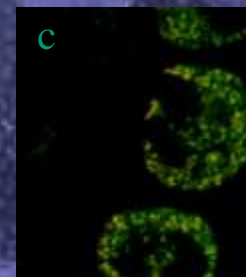
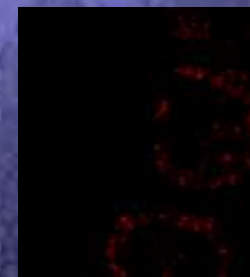
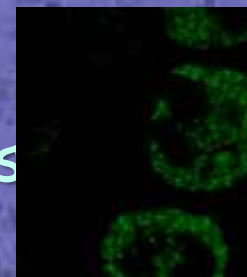
Nef-His

composite

a

b

c





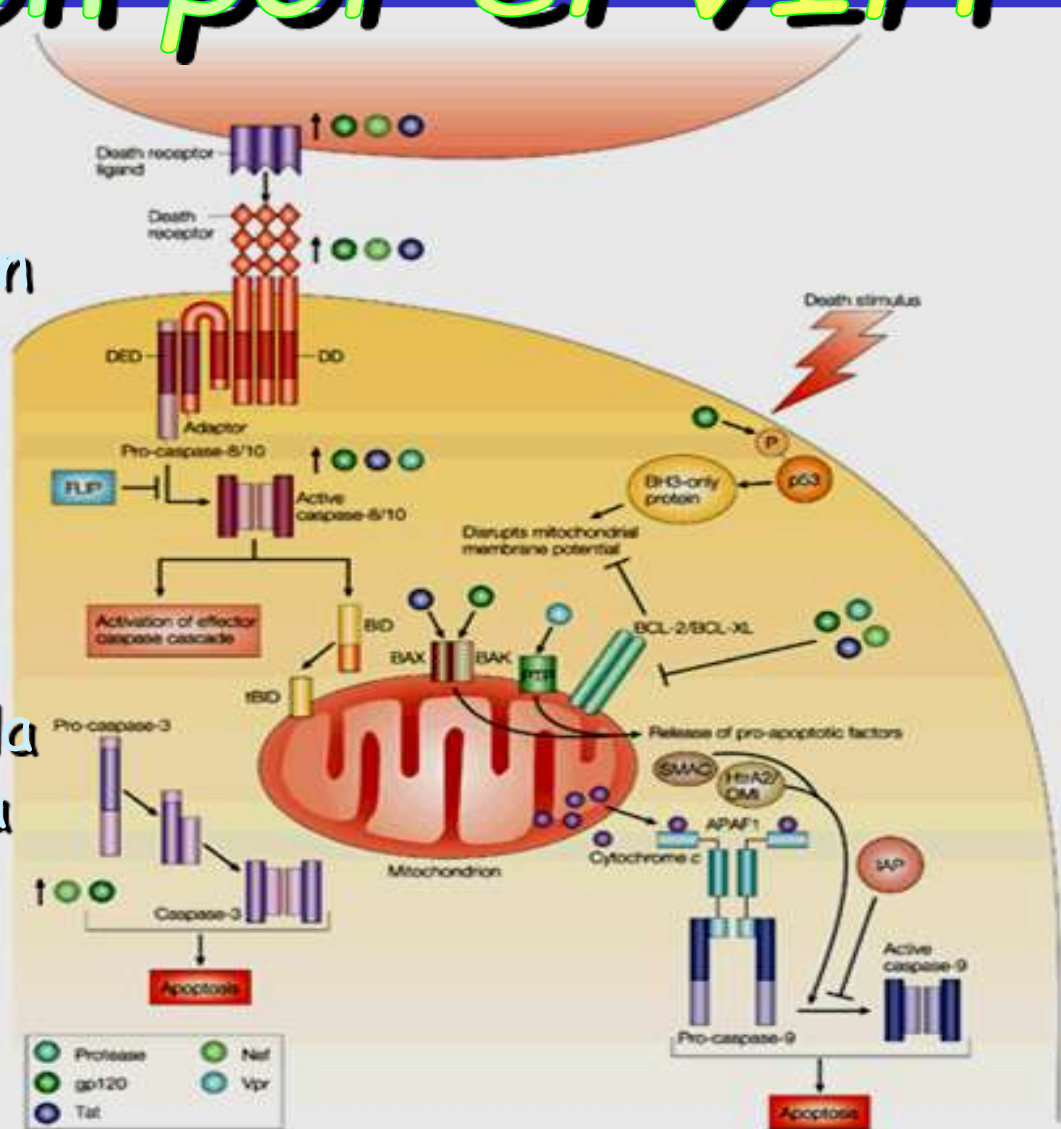
# *Infección por el VIH*

- 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

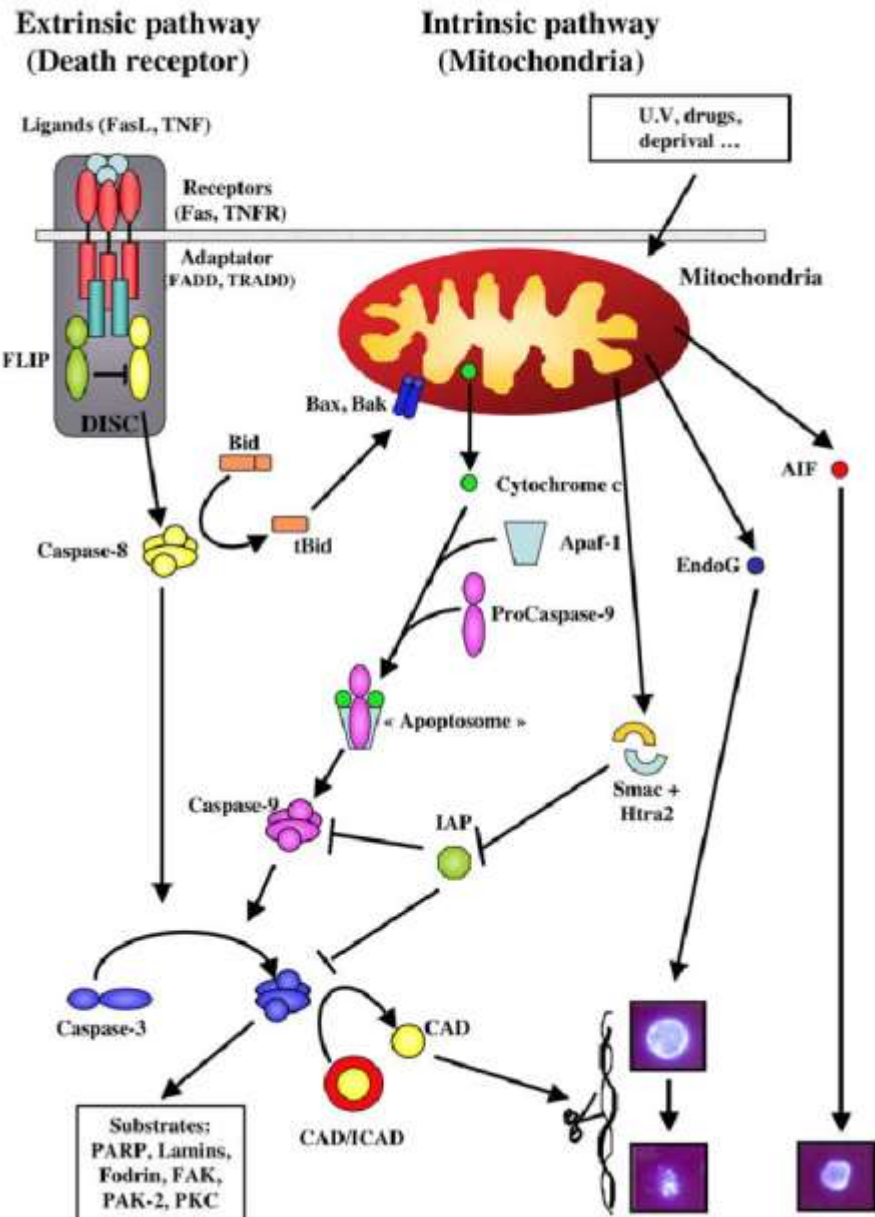


# Infeccción por el VIH

- 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

## Células infectadas

- ENV en célula infectada CD4/CXCR4 formación de sincitia (vía mitocondrial: fosforilación de p53, activación e incremento de Bax y liberación de AIF)
- Pérdida del potencial de membrana mitocondrial por: proteasas sobre Bcl
- Vpr aumento de la permeabilidad de la membrana mitocondrial y disipación del potencial
- Incremento de Bax mediado por incremento basal de ROS (muerte no apoptótica)
  - Inhibidores de caspasa no la bloquean

## Células no infectadas

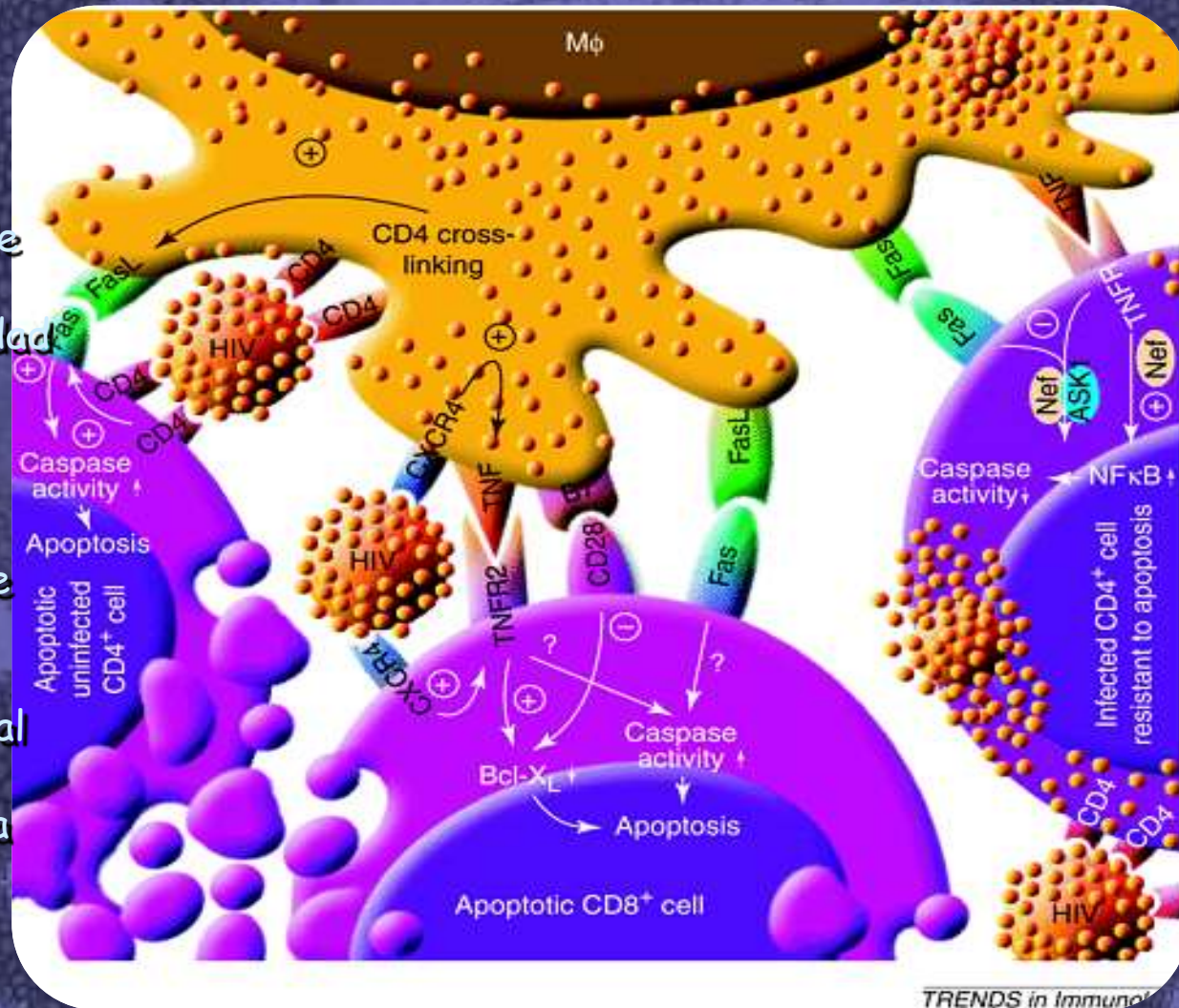
- Alta susceptibilidad a morir vía Fas
  - ENV sensibiliza a CD4



# 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 ScienceDirect



# Respuesta reguladora e infecciones crónicas: **Amigos o enemigos**

- **Virus de la Inmunodeficiencia humana:**
  - *Durante la infección se evidencia un incremento en el número relativo de Treg circulantes y se asocia con disminución de respuesta T específica*
  - *Incremento de Treg se asocia con una respuesta pobre a la terapia y reconstitución del sistema inmune*



# Respuesta reguladora e infecciones crónicas: *Amigos o enemigos*

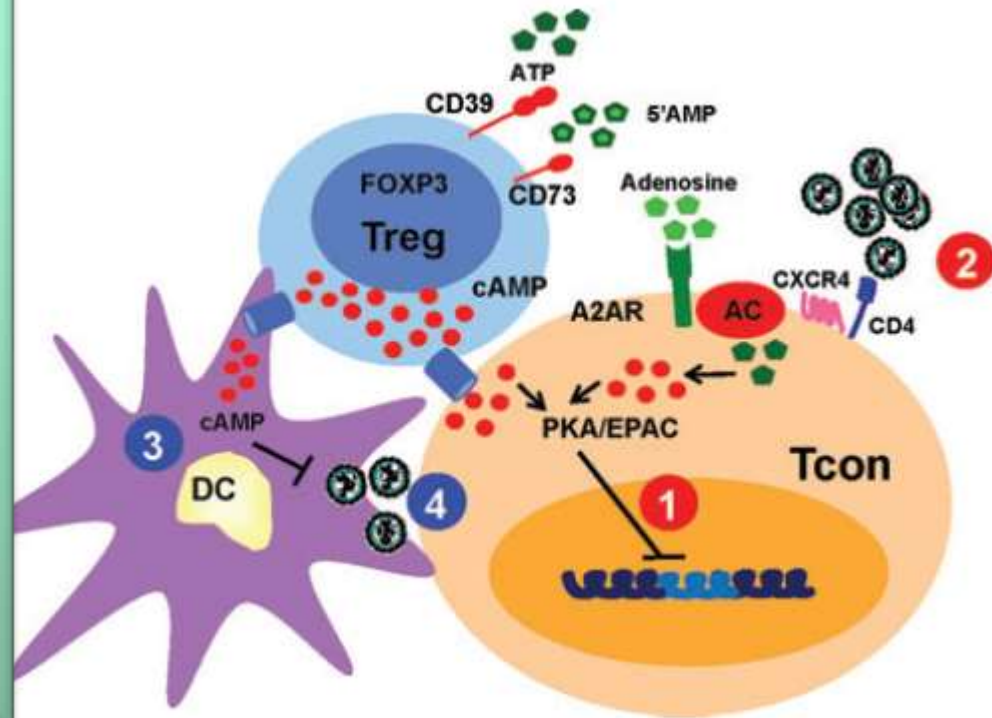
- Virus de la Inmunodeficiencia humana :
  - *Treg y efecto protector*
    - *Treg protege a los individuos de la activación crónica del sistema inmune y disminución del número de células activadas susceptibles a la infección*
    - *Arma de doble filo:*

FoxP3 inhibe la transcripción del VIH y la detección de células Treg foxp3 + en el timo infectadas por el VIH, sugiere el papel directo del VIH en inducir la generación de Treg.



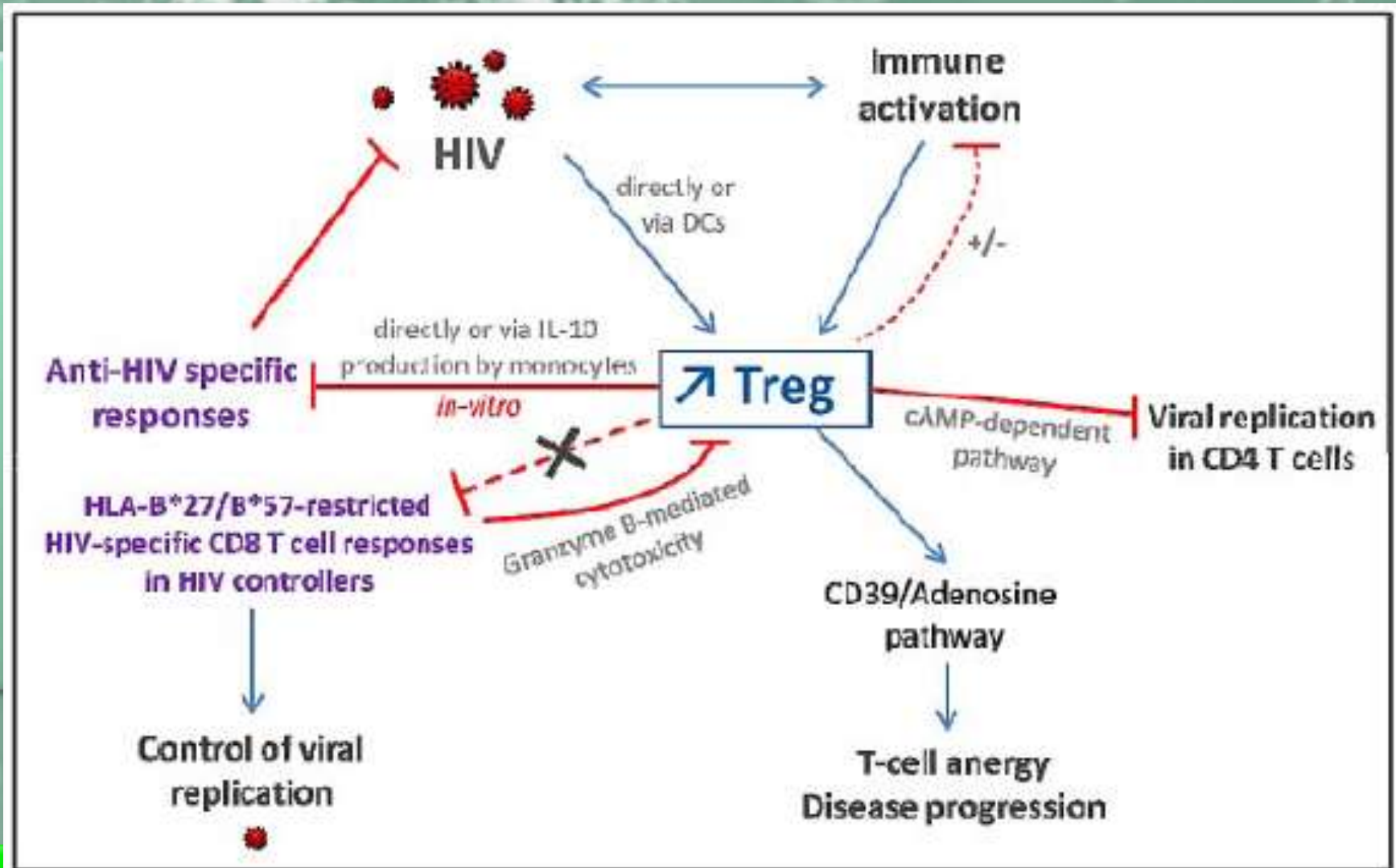
# Respuesta reguladora e infecciones crónicas: Amigos o enemigos

- cAMP tiene doble papel durante la infección por el VIH.
  - Efecto protector en las células infectadas, limitando viral la replicación, la disminución de la entrada viral, o la disminución de la capacidad de DC para transferir el virus.
  - Papel perjudicial reducción inmune antiviral específica contra el VIH disminuye el aclaramiento del virus contribuyendo a la anergia de las células T.





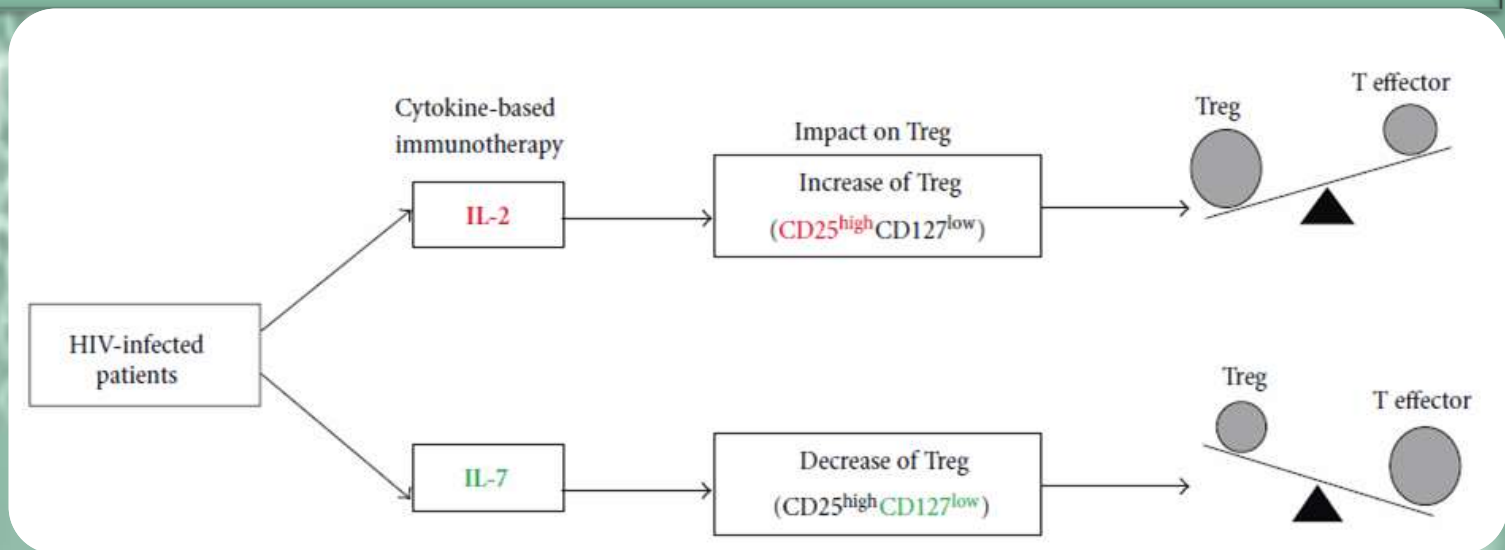
# Respuesta reguladora e infecciones crónicas: Amigos o enemigos





# Tolerancia inmunitaria y mecanismos de evasión en la respuesta frente a virus: Estrategias terapéuticas

- Treg como potencial blanco en la inmunoterapia Estrategias para modular la interfase DC-celulas T.
- Uso de bloqueantes de Programmed death-1 (PD-1)/PD-1, CTLA-4 o TIM3
- Tregs and Cytokine-Based Clinical Trials. Dirigido al uso de IL-7, puede mejorar T de memoria sin incrementar los niveles de treg

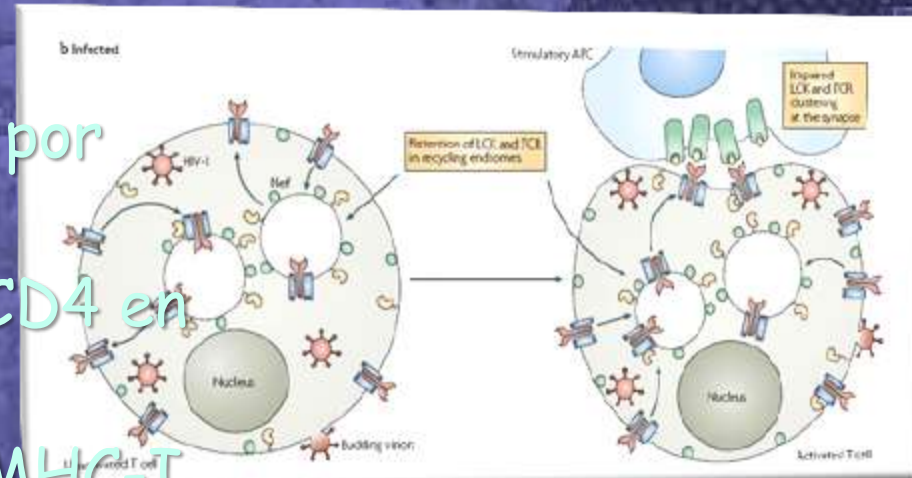




# Mecanismos de evasión de la RI

## • 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
- Modula producción de radicales libres (asociación con p22-phox?)



a

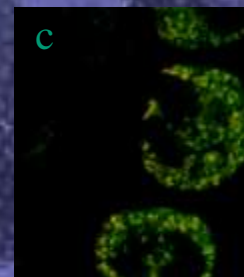
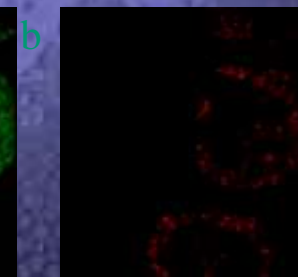
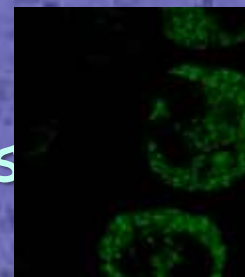
b

c

p22-phox

Nef-His

composite

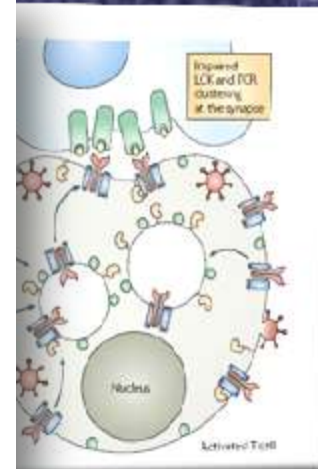
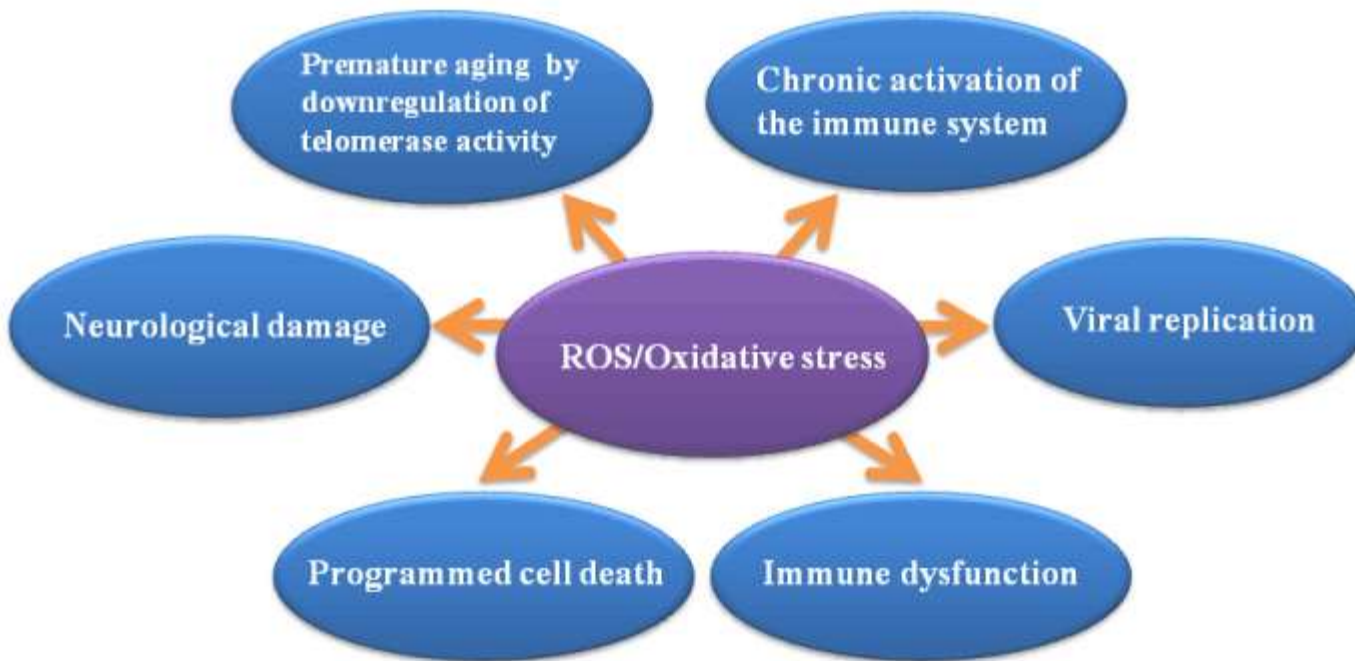




# Mecanismos de evasión de la RI

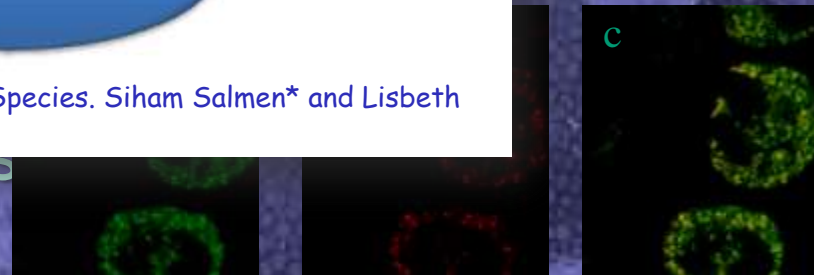
## Nef interfiere con:

- Reciclaje del TCR en la sinapsis



Immune Modulators of HIV Infection: The Role of Reactive Oxygen Species. Siham Salmen\* and Lisbeth Berrueta. J Clin Cell Immunol 2012

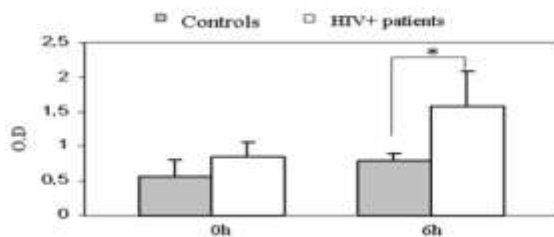
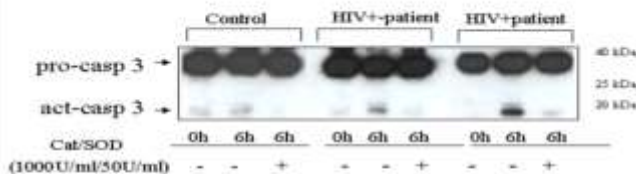
Modula producción de radicales libres (asociación con p22-phox??)





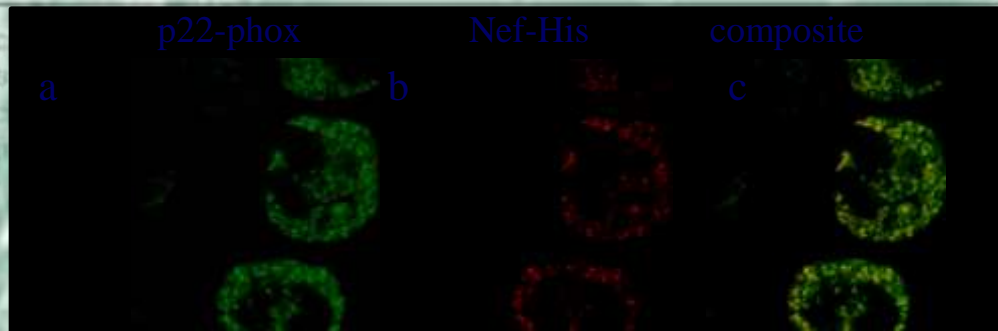
# Respuesta reguladora e infecciones crónicas: Amigos o enemigos

Cambios semejantes al envejecimiento del sistema inmune  
Excesiva producción de radicales libres, asociado a una incapacidad para eliminarlos?



Le Rouzic et al *Retrovirology* 2005, 2:11,  
Salmen, Theron-Angel, Barboza L. & Berrueta, *Clin Exp Immunol* 2007 & *Clin Immunol* 2010, Salmen & Berrueta et al: *Cell Immunol* 2010, *Clin Exp Immunol* 2007, *J Clin Cell Immunol* 2012,

Immune characteristics	HIV-1 infection	Human ageing
Inverted CD4:CD8 ratio	[50]	[51]
CD4 <sup>+</sup> T-lymphopenia	[18]	<u>b</u>
Decreased thymic output	[19]	[19]
Reduced naive-cell numbers	[18]	[52]
Changes in cytokine profile (IL-2 <sup>+</sup> reduction, IFN- $\gamma$ no change or increase) <i>ex vivo</i>	[24]	[52]
Reduced capacity to proliferate to mitogens <i>in vitro</i>	[21]	[53]
Shorter telomere length in the CD8 <sup>+</sup> T-cell population	[20]	[54]
Increased susceptibility to activation-induced cell death <i>in vitro</i>	[25]	[52]
Accumulation of late differentiated cells CD8 <sup>+</sup> and CD4 <sup>+</sup>	[26,55]	[29]
HIV protein effects on immune function (e.g. HLA class I downregulation by <i>nef</i> )	[56]	<u>b</u>
Increased susceptibility to common infections	[50]	[52]
Increased susceptibility to opportunistic infections	[50]	<u>b</u>





# *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+
  - Perdida progresiva de la respuesta TH1
  - Asociado a incremento de la replicación viral
  - Aumento del número de reservorio