

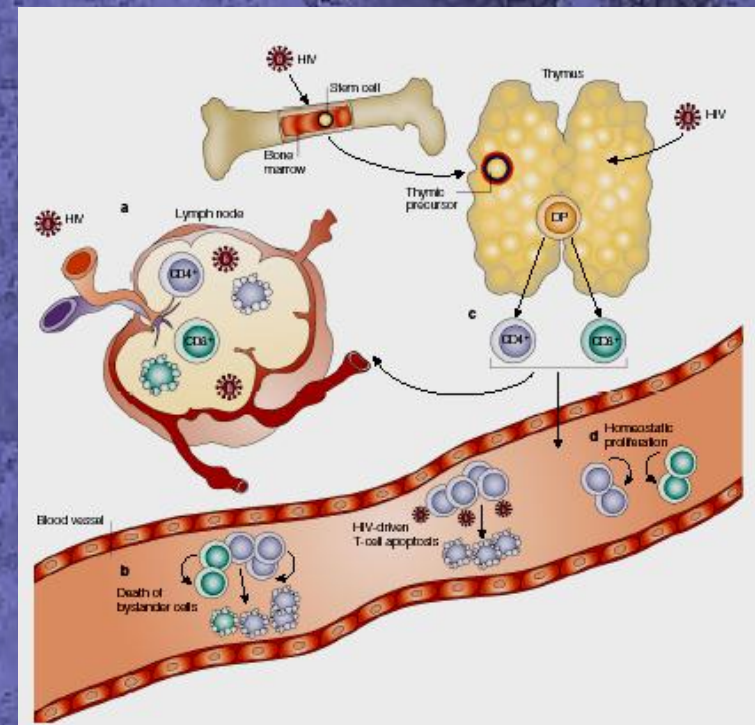
Inmunopatogenia de la Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia humana (VIH-1)

Prof. Siham Salmen Halabi
Instituto De Inmunología Clínica
Facultad De Medicina
Universidad De Los Andes, Idic-Ula
Curso 2017

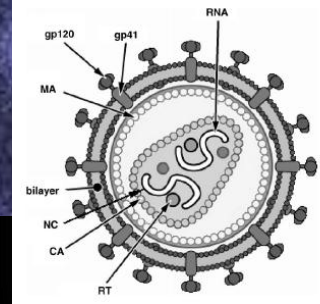
Virus de la Inmunodeficiencia humana (VIH-1)

- 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 y ThF 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

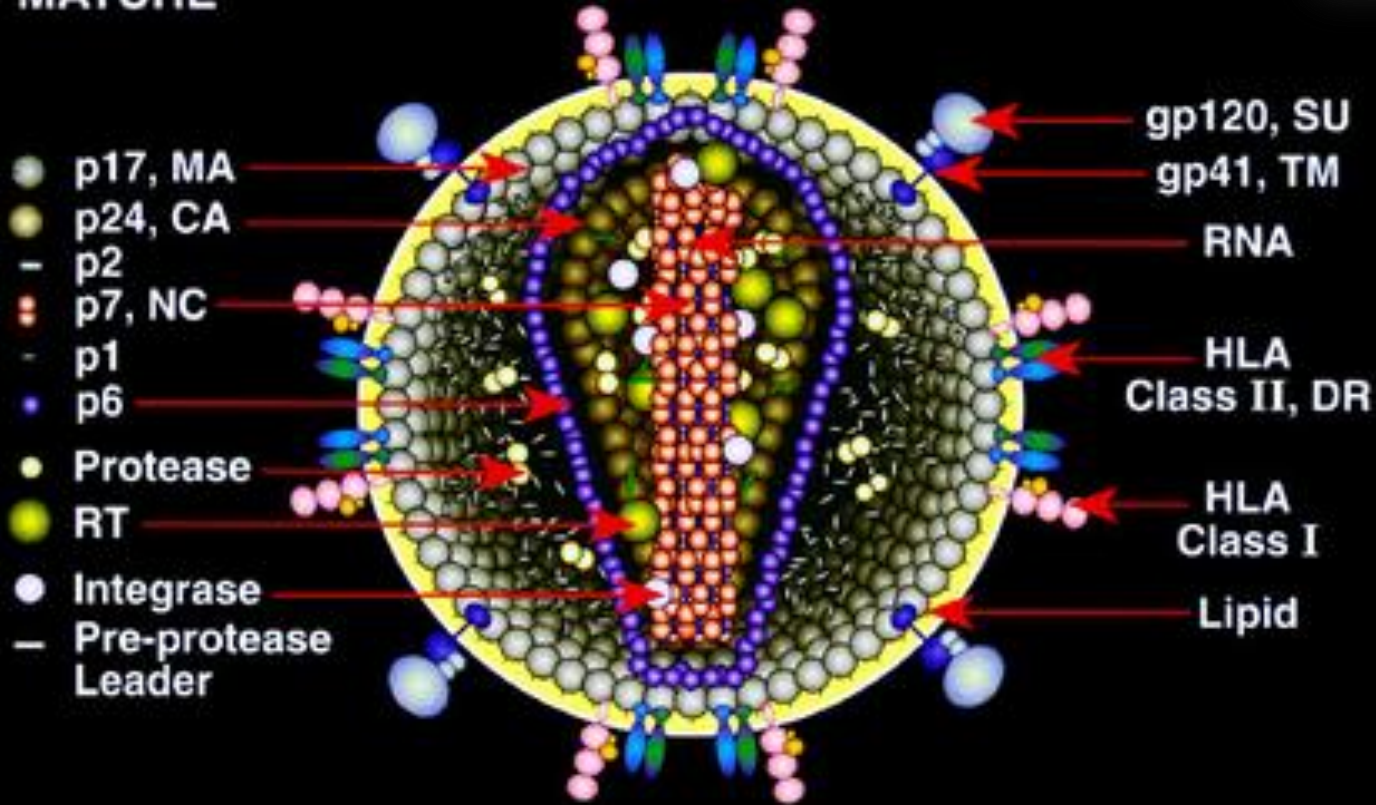
Estimado en el 2015: 36.7 million personas a nivel mundial viven con el HIV Vidya Vijayan KK ,et al (2017) Front. Immunol. 8:580. doi: 10.3389/fmmu.2017.00580



Estructura del virus



MATURE



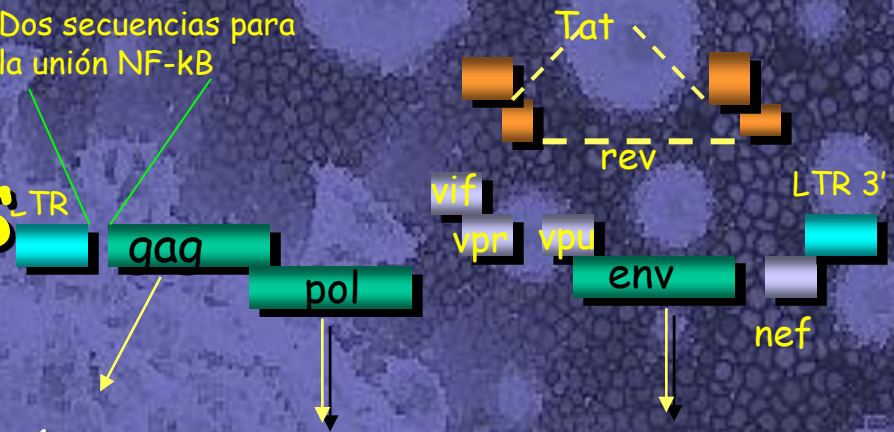
El VIH es el único virus: con enorme capacidad de replicación y mutación, puede alcanzar la latencia, suprimir y destruir al sistema inmune, generando una infección persistente

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-κB

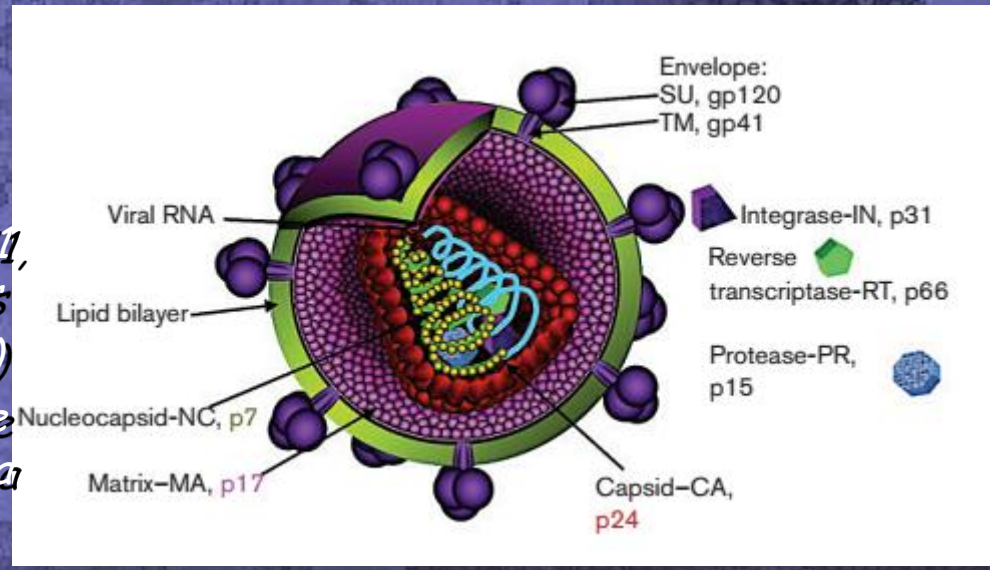


Proteínas del core

Transcriptas a reversa

Glicoproteínas de envoltura

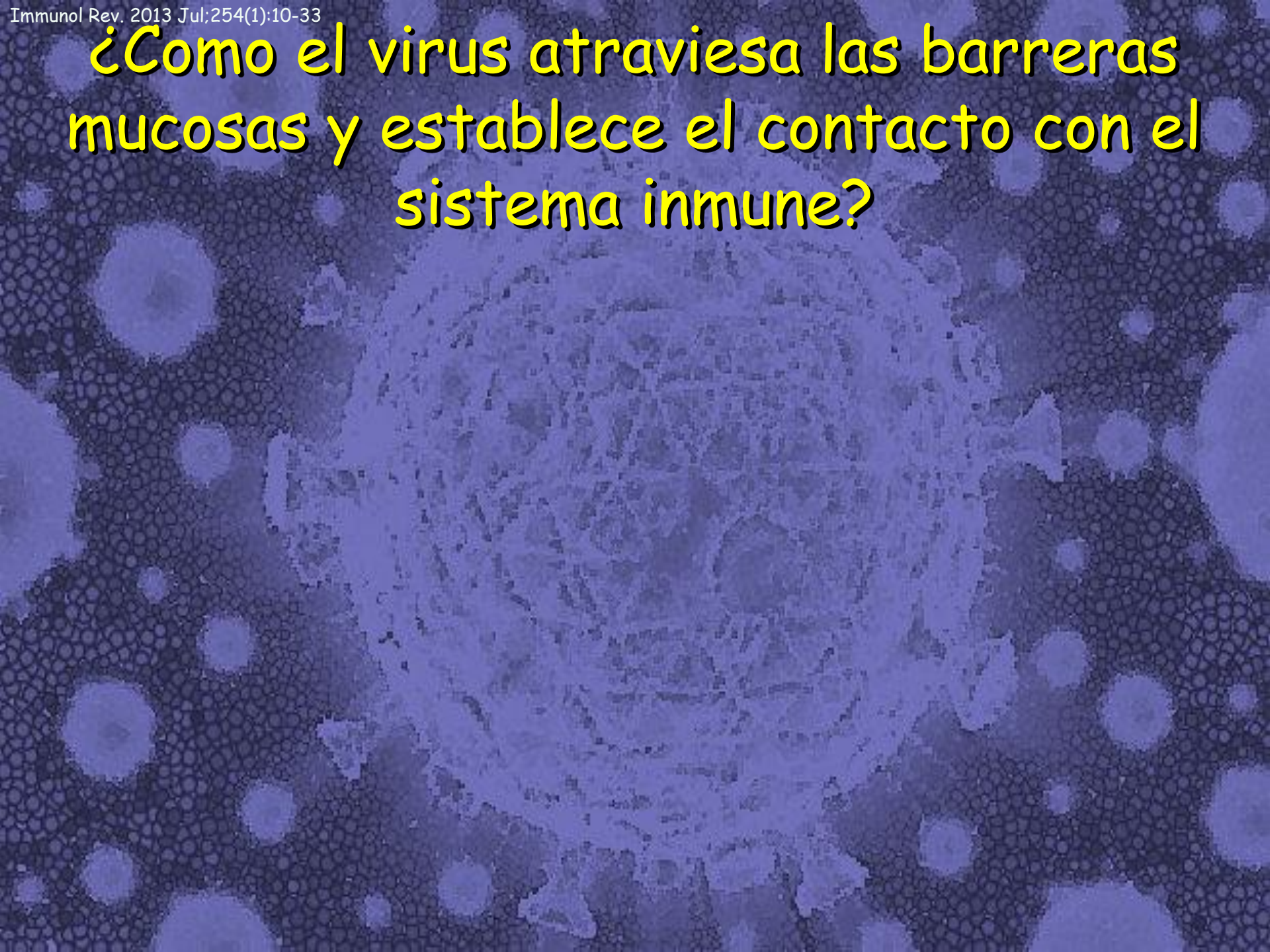
Env es un trimero



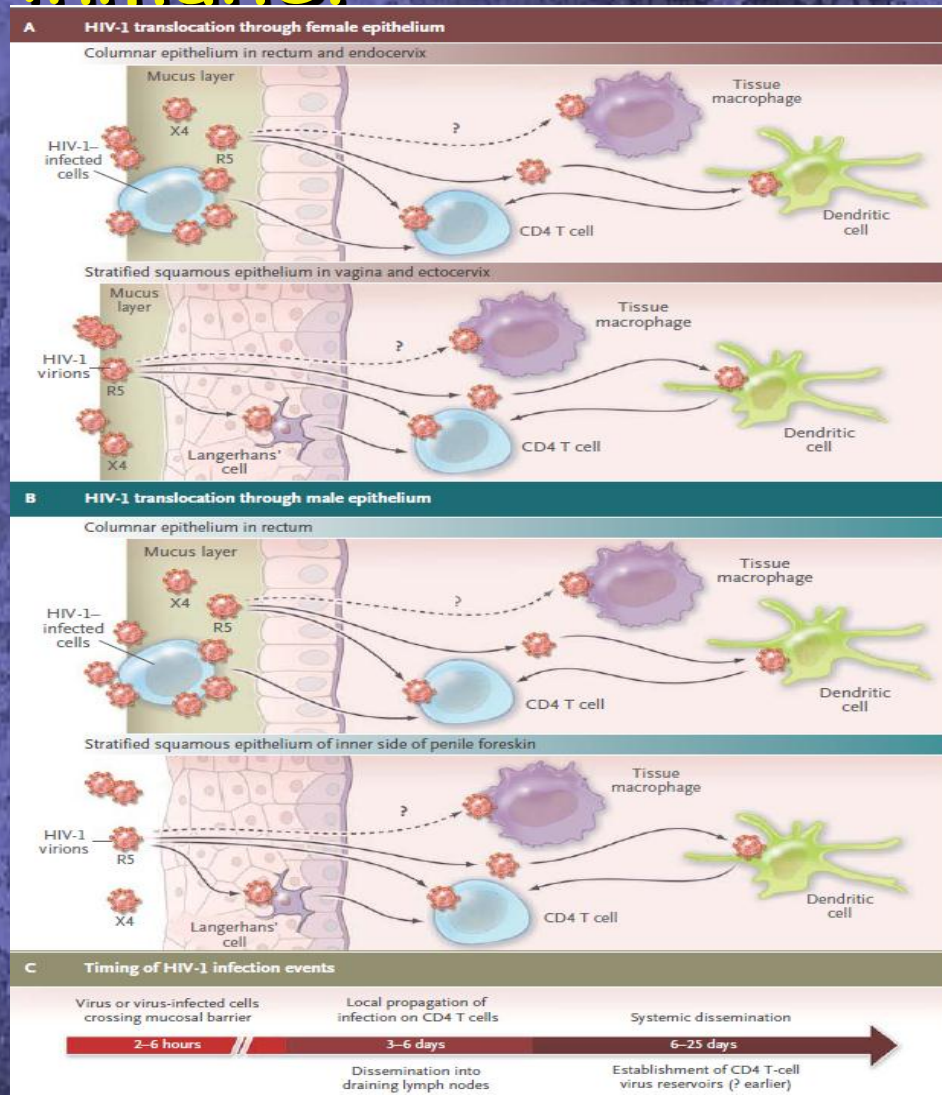
Infeccción por el VIH

- **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?

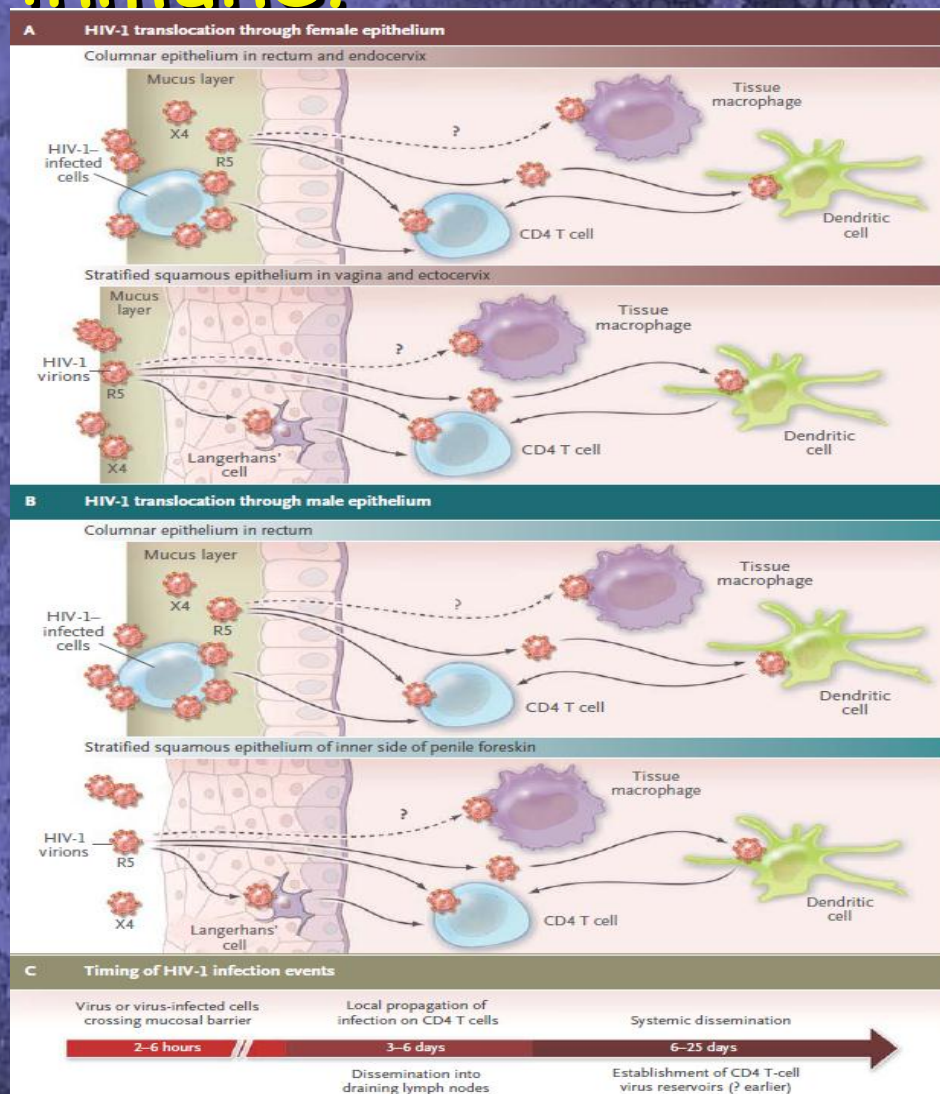


¿Como el virus atraviesa las barreras mucosas y establece el contacto con el sistema inmune?



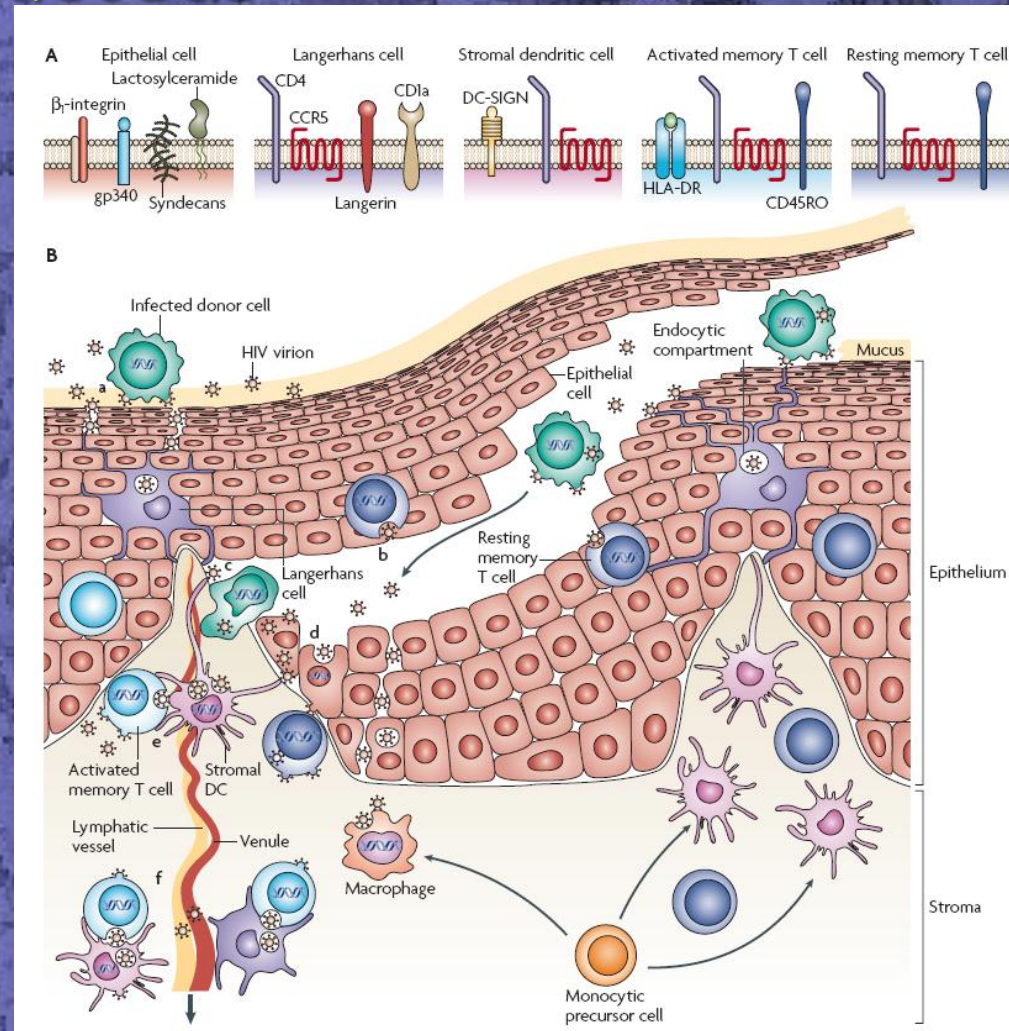
¿Como el virus atraviesa las barreras mucosas y establece el contacto con el sistema inmune?

- 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
- Mujeres con histerectomía, son susceptibles a la infección a través de la mucosas vaginal: adelgazamiento del epitelio hormonal o durante la ovulación mayor susceptibilidad)



Mecanismo de entrada a través de las mucosas

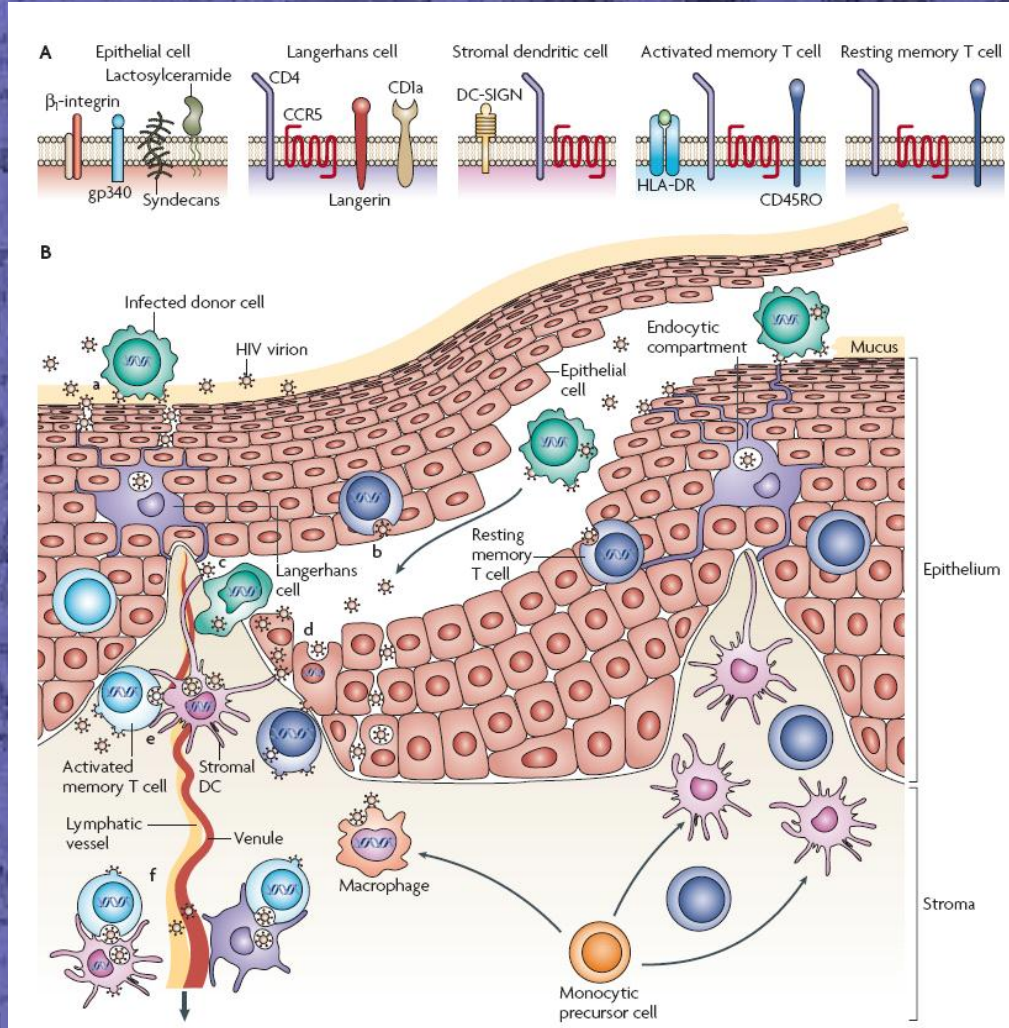
- Transitosis activado por viriones unidos a leucocitos infectados
- Que facilitan la unión a las células epiteliales:
 - Lactosylceramida, galactosylceramida, heparan sulfato, proteoglycan, gp340,
- Viriones libres penetran por las uniones gap



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

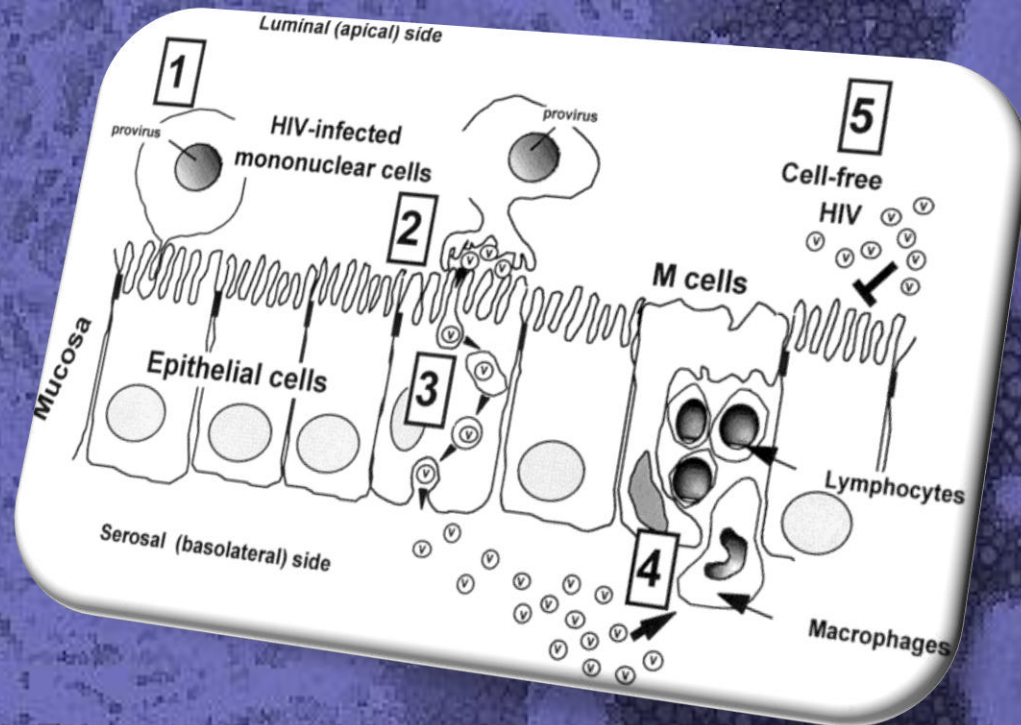
- Transitosis activado por viriones unidos a
- La LCs, no expresan CD4 ni CCR5 (controversial), pero si HLA-DR, CD1a receptores tipo C lectina mannose (MCLR)s
- La infección con otros agentes incrementa susceptibilidad debido a que recluta células CD4+CCR5+
- La siembra en la mucosa intestinal: 'feeding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



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

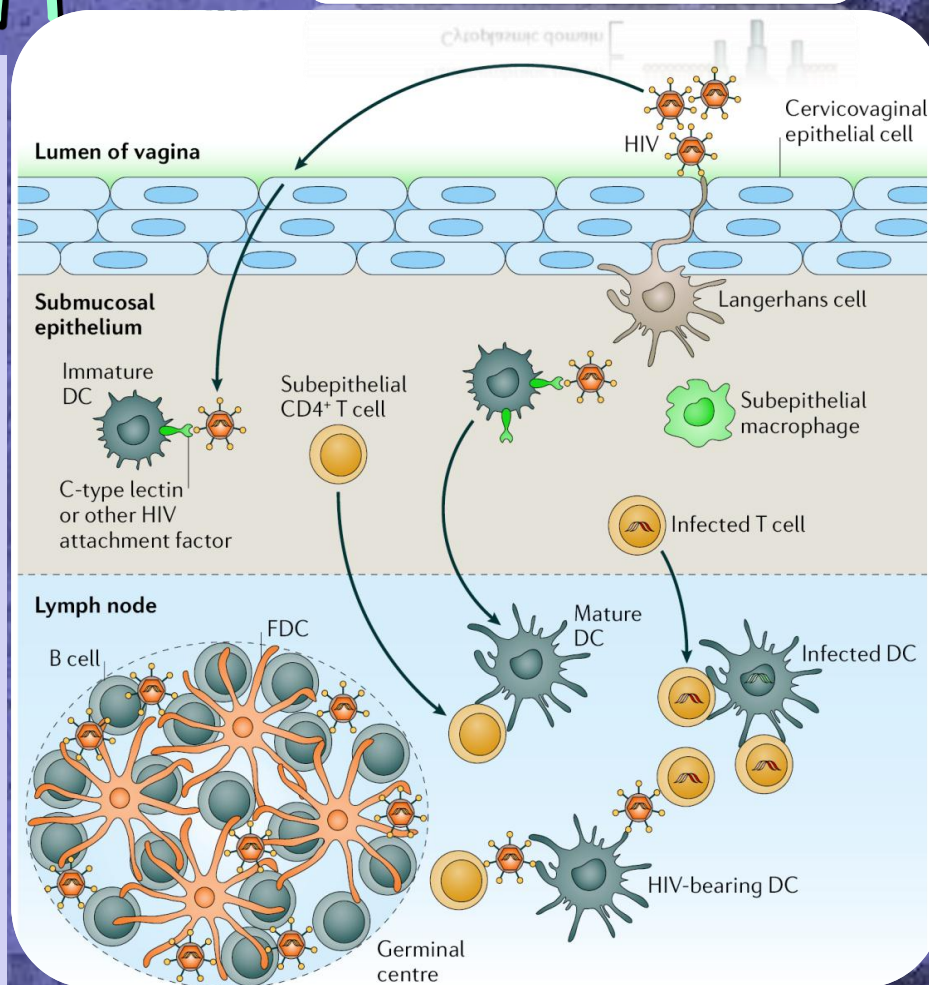
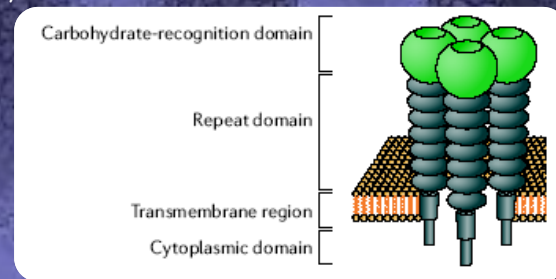
Infección por el VIH

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

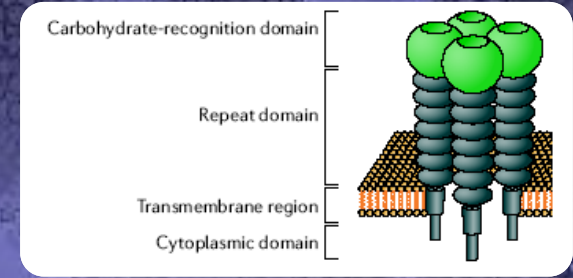


Inmunopatogenia de la Infección por VIH

- 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

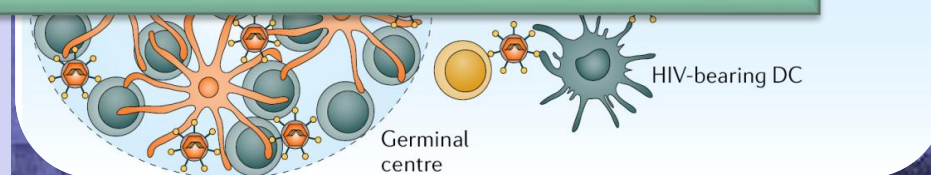


• Traspaso microbiano o de sus productos por pérdida de la integridad: Activación crónica del sistema inmune: Involucrado en pérdida funcional progresiva de CD4+ T, alteración severa de GALT, limita los fenómenos de reconstitución del sistema inmune, aun en el inicio de HAART (20% de los pacientes).

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

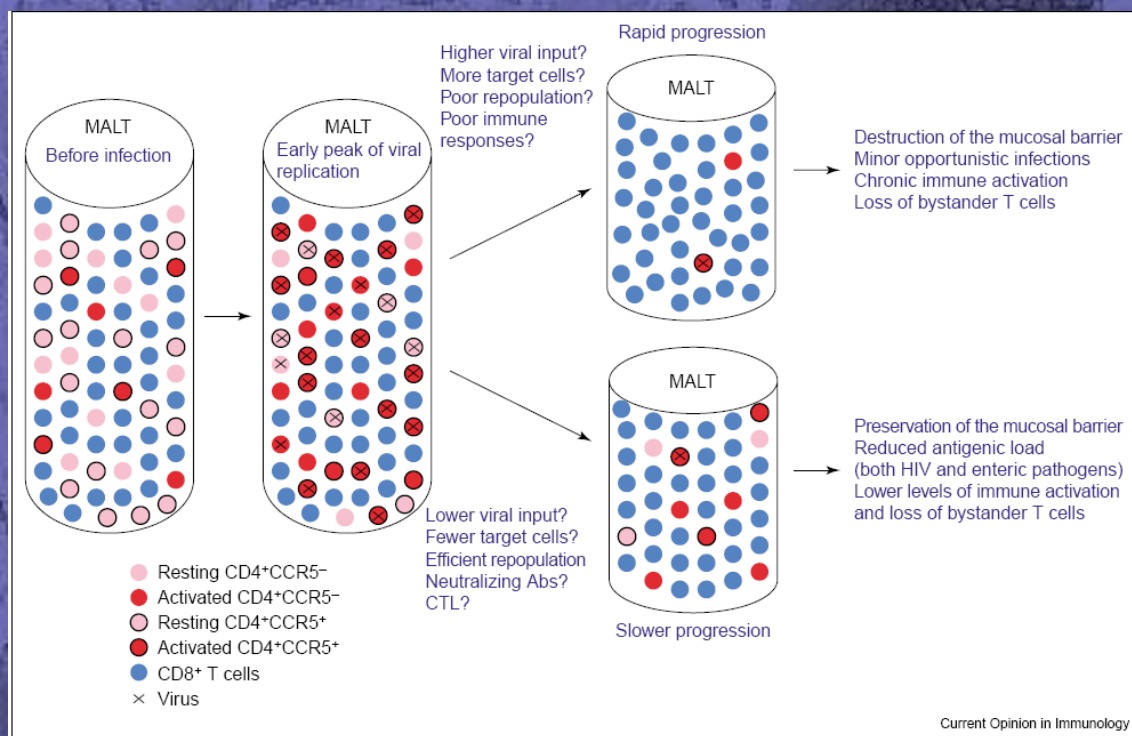
- Af...
- pa...
- Re...
- las...
- (se...
- Af...
- la...
- me...
- ac...

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



Infección por el VIH

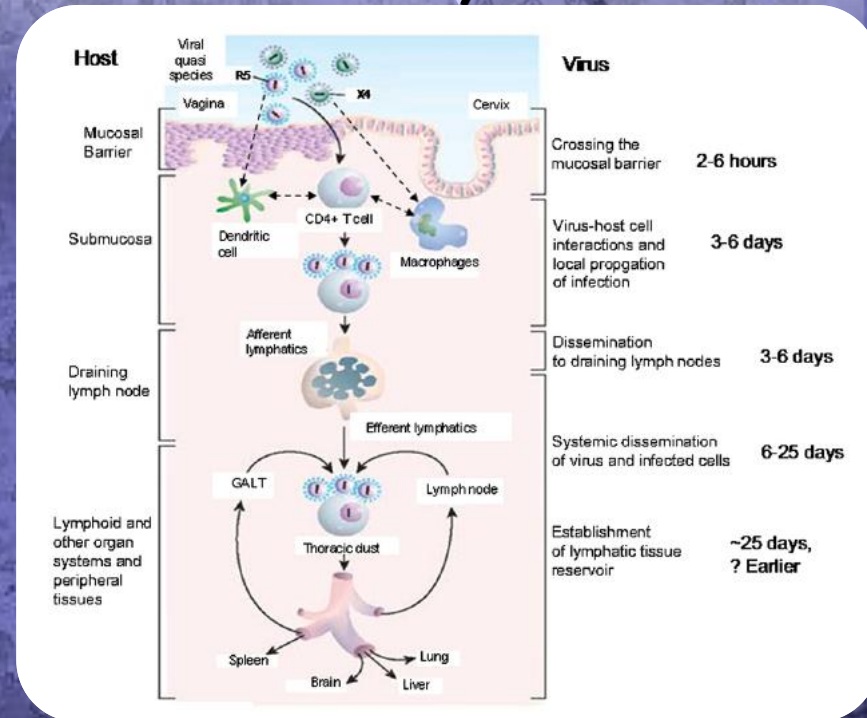
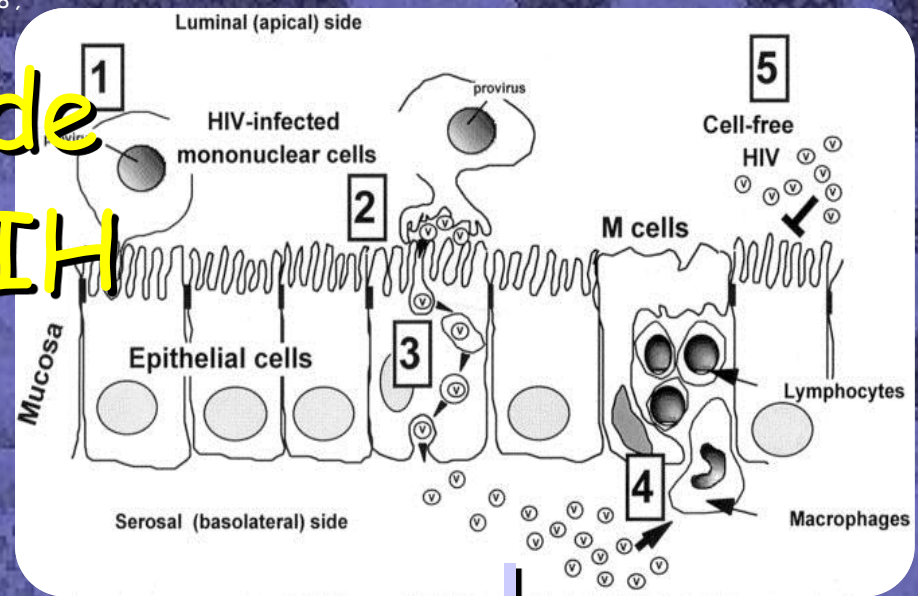
- Destrucción masiva de células T de memoria residentes de las mucosas
 - **CD4+ TEM:** 10 años después de la infección estas células están infectadas (tejido efector extra linfoides)
 - Destrucción de T CD4 efectoras altera la integridad de las mucosa



Inmunopatogenia de la Infección por VIH

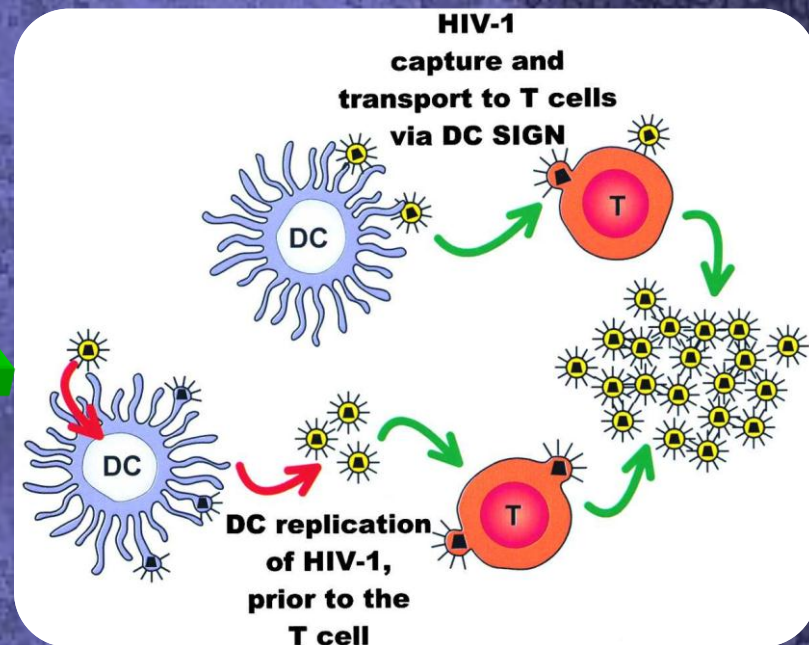
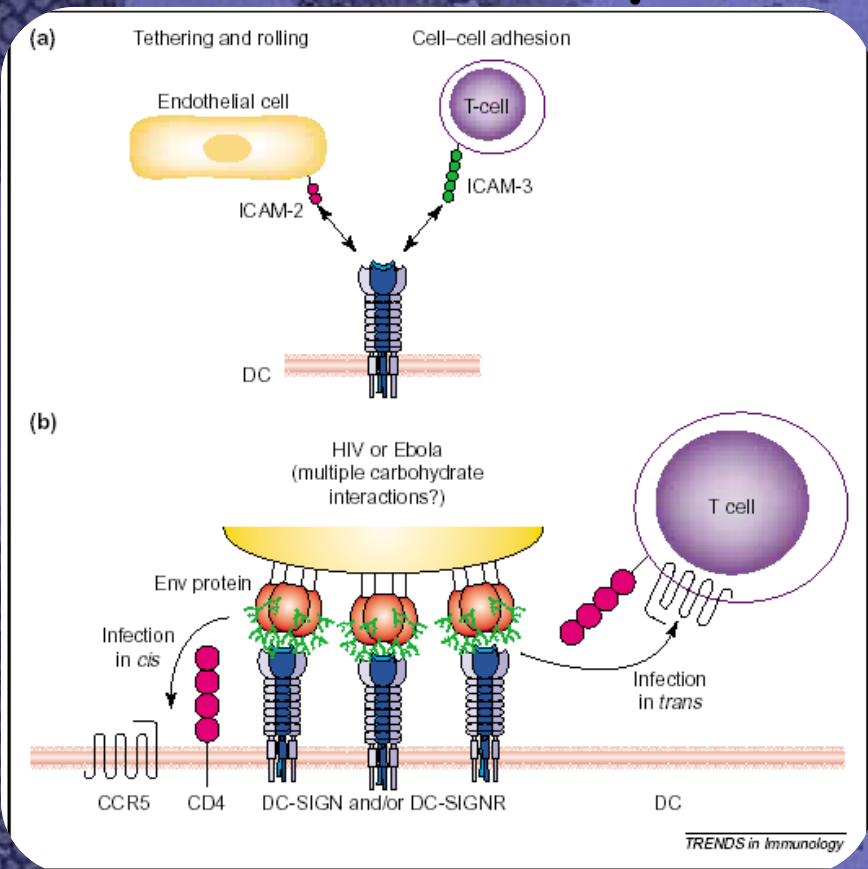
¿Cómo logra establecer contacto con el sistema inmune?

- 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 previo a la detección en sangre periférica, solo se detecta en mucosa (**fase de eclipse**)



Subpoblacion de Macrofagos M2, son eficientes en promover la infeccion a CD4 (altos niveles DC-SIGN)

Inmunopatogenia de la Infección por VIH



Virus infecta mas 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

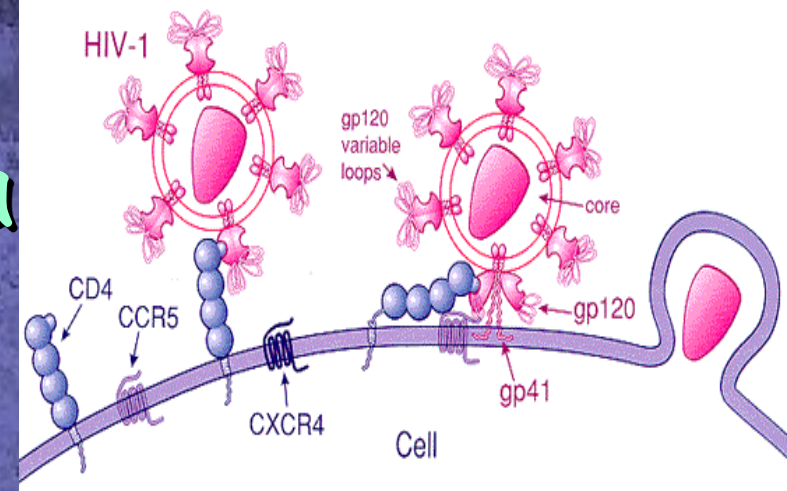
Interacción con los receptores del linfocitos TCD4⁺

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 α y MIP1 β 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 β -quemokinas e inhibe la replicación viral

Inmunopatogenia de la Infección por VIH

- **Receptores de quemoquinas 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⁺
 - **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

Receptores de quemokinas y progresión de la enfermedad

- Tat y Env tienen actividad quimiotáctica *in vitro*
- Nef, Vpr and Tat conducen la liberación de quimiocinas
- Tat mimetiza señales mediadas por quemokinas, facilitando la infección, aumenta la expresión de CCR5 y CXCR4, aumentando la infectividad por ambas cepas
- Cambios en los patrones de glicosilación de CXCR4 (Ej. de-glicosilación), permite que cepas X5 unan a este receptor

CXCL9 promueve propagación viral

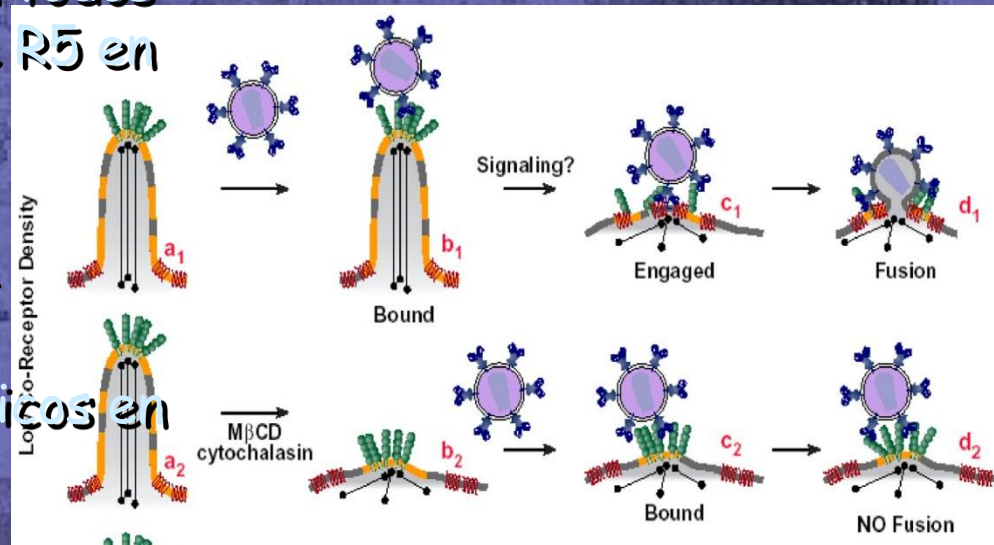
Chemokine	Viral factor	Producer cell	Potentially recruited cell
Cellular			
CCL2 ^a (MCP-1)	Tat	Astrocyte	Macrophage
CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β)	Nef	Macrophage	Macrophage, T lymphocyte, DC
CCL2 (MCP-1), CXCL10 (IP-10), CXCL8 (IL-8)	Tat	Astrocyte	Macrophage, T lymphocyte, neutrophil
CCL2 (MCP-1)	Tat	Endothelial cell	Macrophage
CCL5 (RANTES), CXCL10 (IP-10)	Nef, Vpr	Microglial cell	Macrophage, T lymphocyte, DC
CXCL9 (Mig), CXCL10 (IP-10)	?	?	T lymphocyte
CXCL9 (Mig), CXCL10 (IP-10), CCL8 (MCP-2), CCL7 (MCP-3)	Tat	Immature DC	T lymphocyte; macrophage
CCL19 (MIP-3 β)	?	?	Naive T lymphocyte, mature DC
CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β ?), CCL5 (RANTES)	Tat	DC	Macrophage, T lymphocyte, DC
CXCL10 (IP-10), CCL2 (MCP-1), CCL5 (RANTES)	?	PBMC	Macrophage, T lymphocyte, DC
Viral			
Gp120	gp120	Infected host cell	Macrophage, T lymphocyte
Tat	Tat	Infected host cell	CCR3 ⁺ basophils and mast cells
Tat	Tat	Infected host cell	Neutrophil

Inmunopatogenia de la Infección por VIH

- Penetración del virus a los linfocitos T CD4:

- Receptores de quemokinas determinan el tropismo viral:

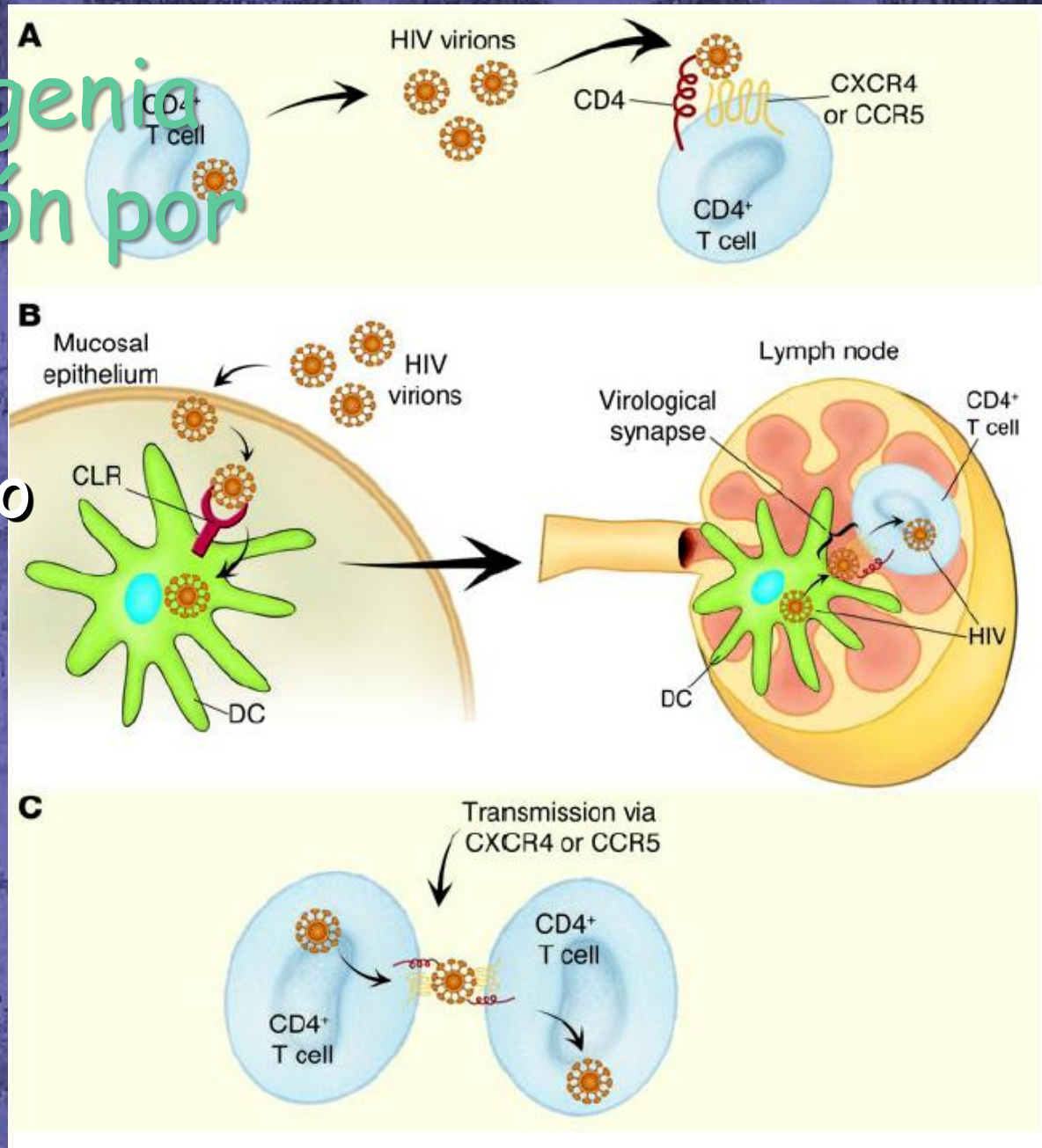
- X4 infecta linfocitos T en todos los estadios, mientras que R5 en células T activadas, T_H1
- Otros receptores: CCR2b
- gp41 inicia la fusión con la membrana
- Se requiere de dominios ricos en colesterol



Inmunopatogenia de la Infección por VIH

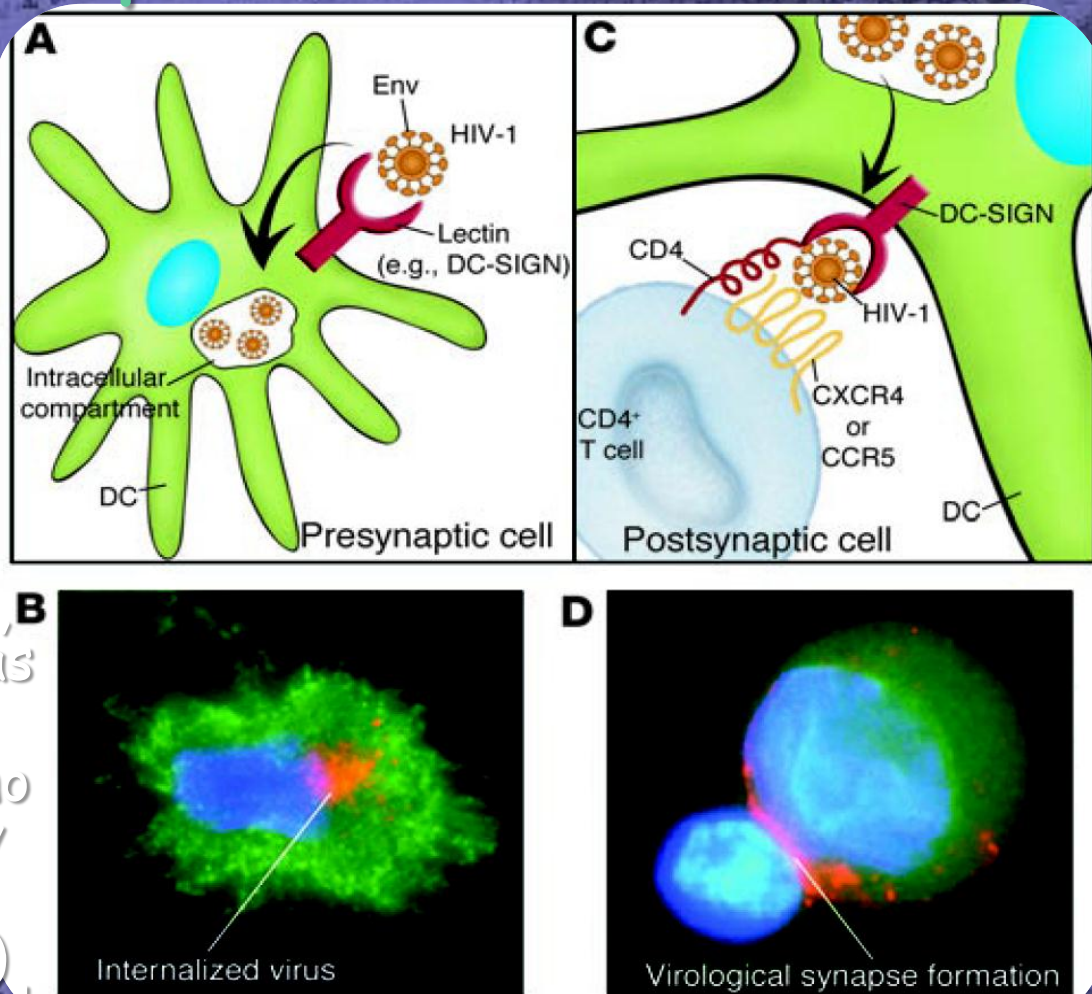
- Establecimiento de sinapsis virológica:

- DC-linfocitos T
- Linfocitos T-
Linfocito T



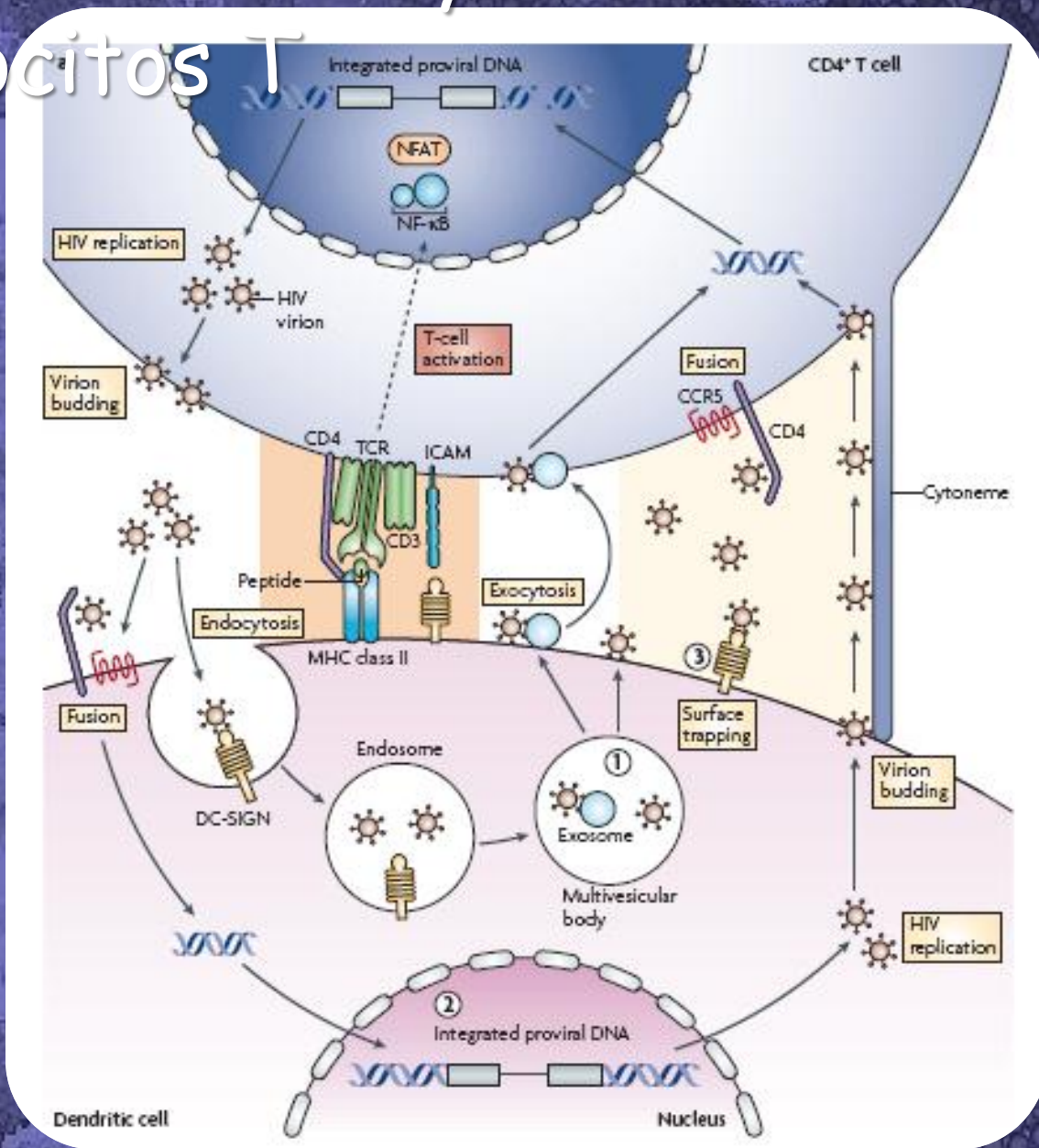
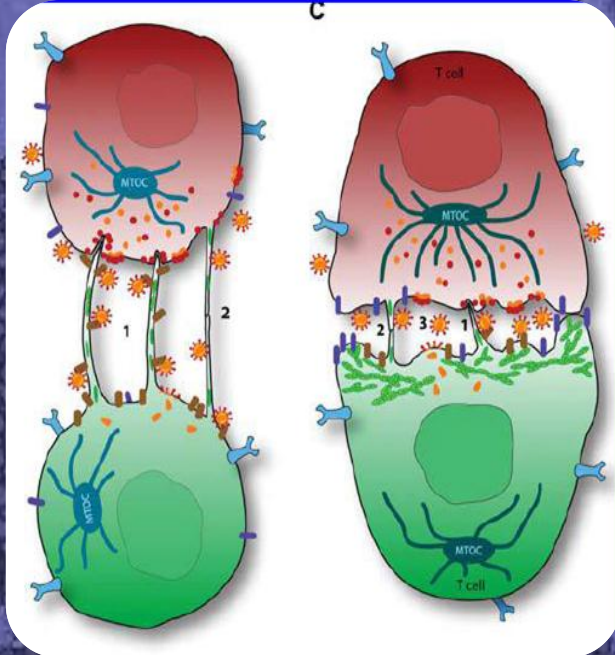
Inmunopatogenia de la Infección por VIH

- 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

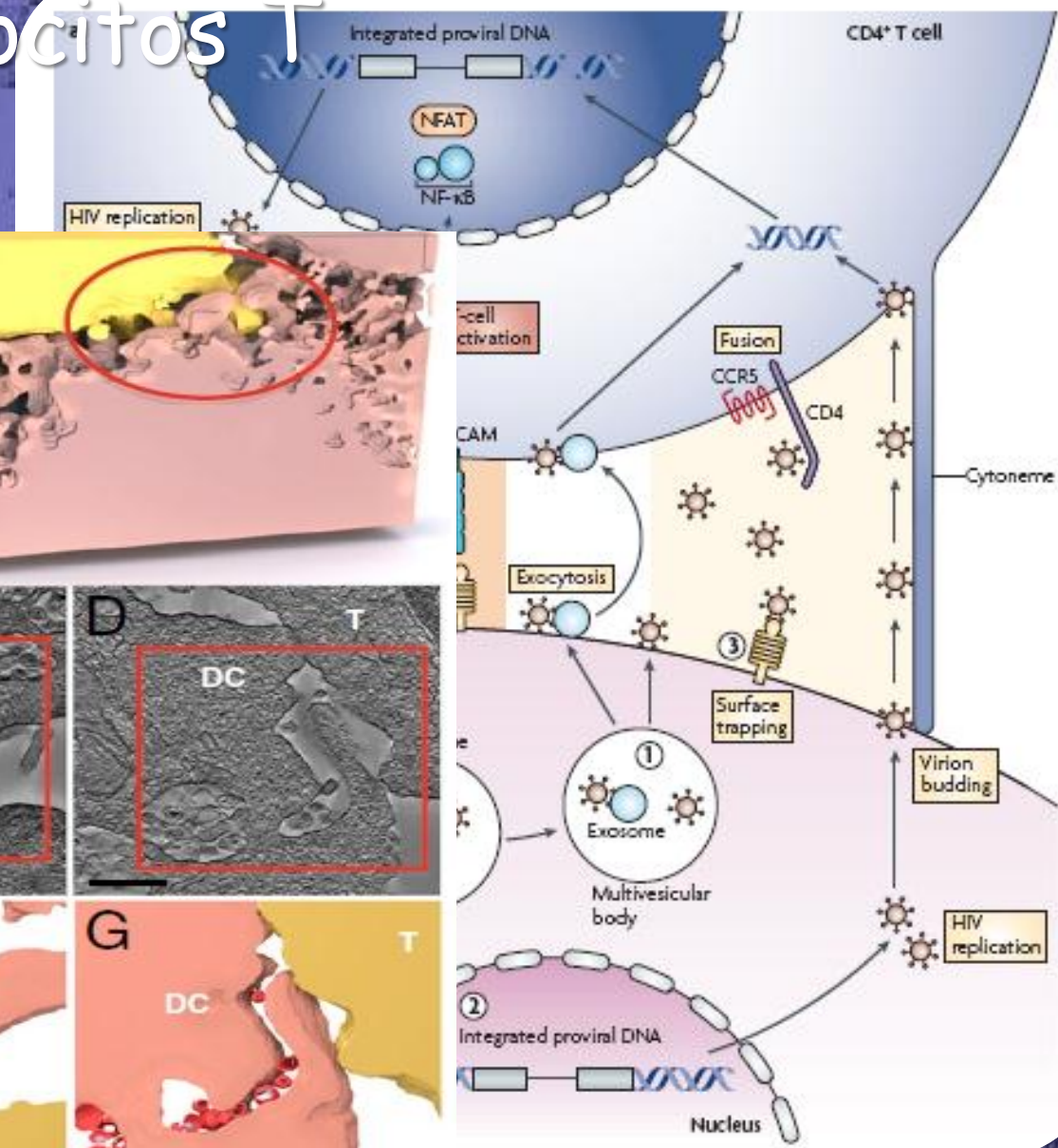
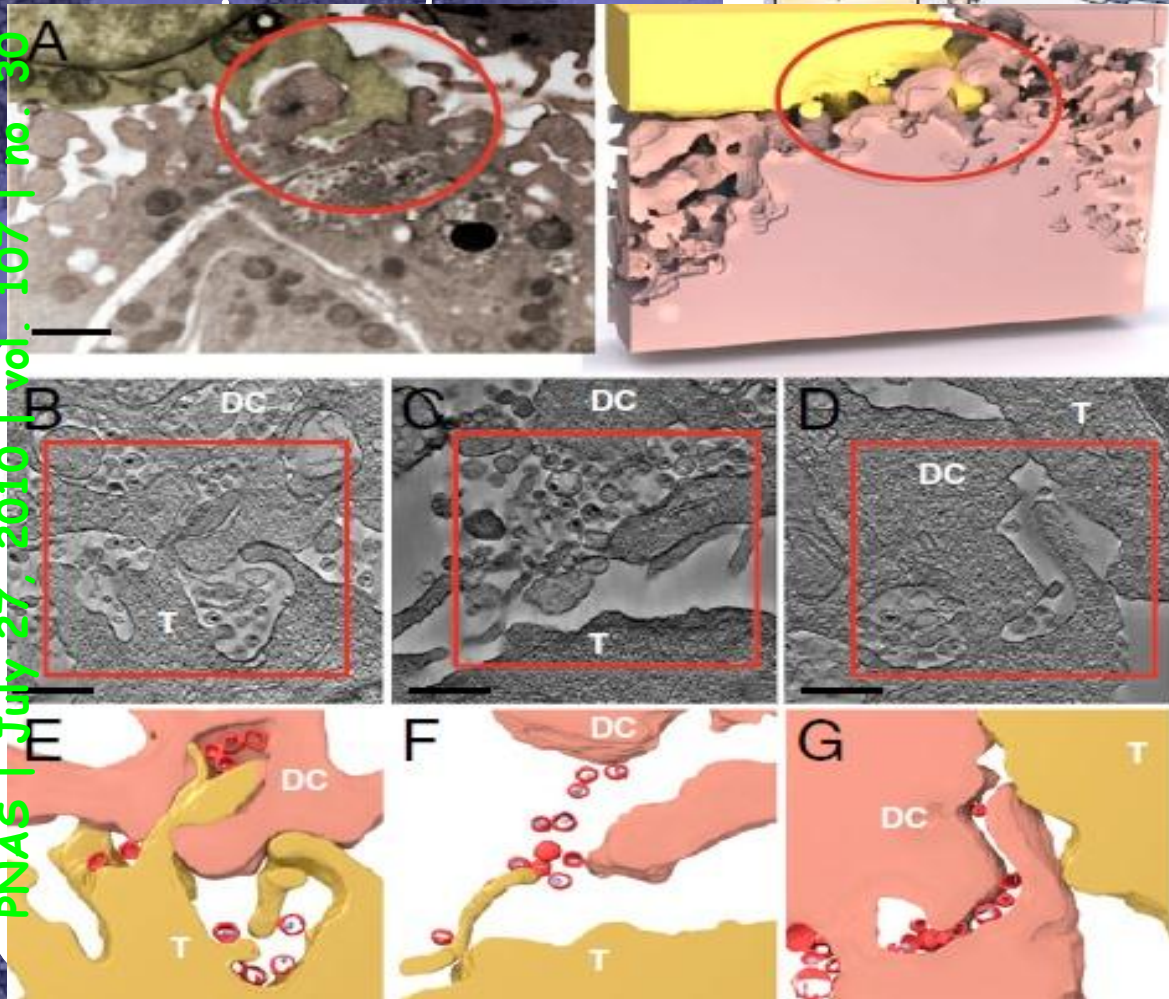
- Diversos mecanismos de transmisión durante la sinapsis virológica



Contacto entre las DC y los linfocitos T

Diversos

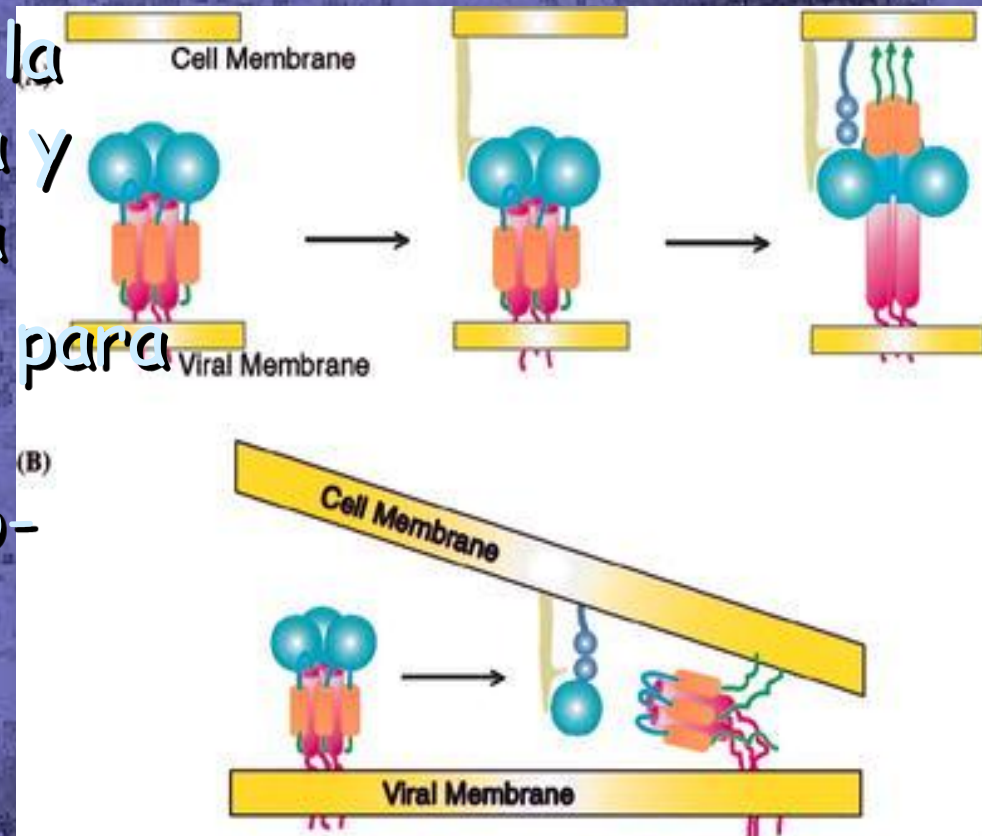
PNAS | July 27, 2010 | vol. 107 | no. 30



Inmunopatogenia de la Infección por VIH

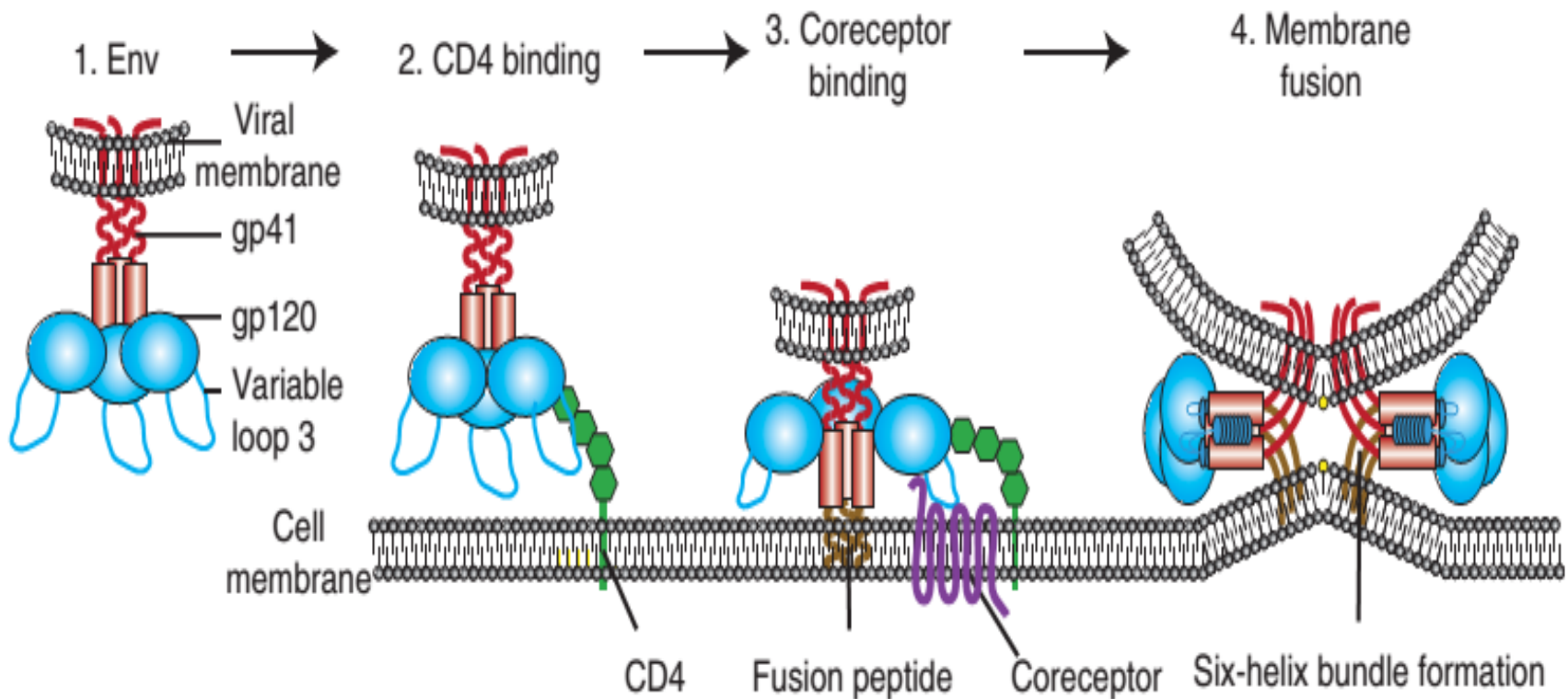
- Penetración del virus a los linfocitos T CD4:

- 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



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,

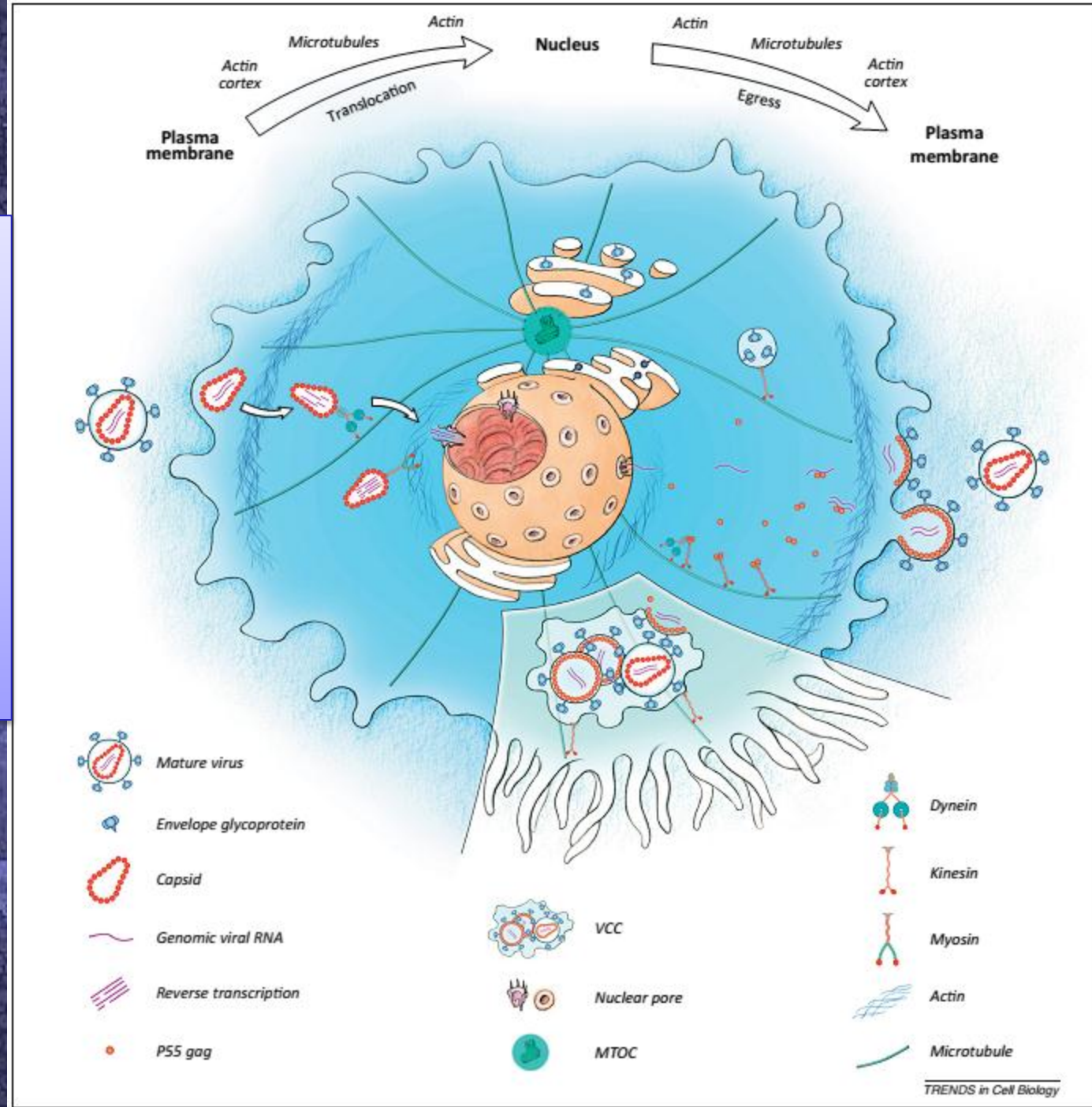


Figure 2. Schematic representation of viral trafficking during the replication cycle of HIV-1. The HIV replication cycle can be divided into early and late phases, which are

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

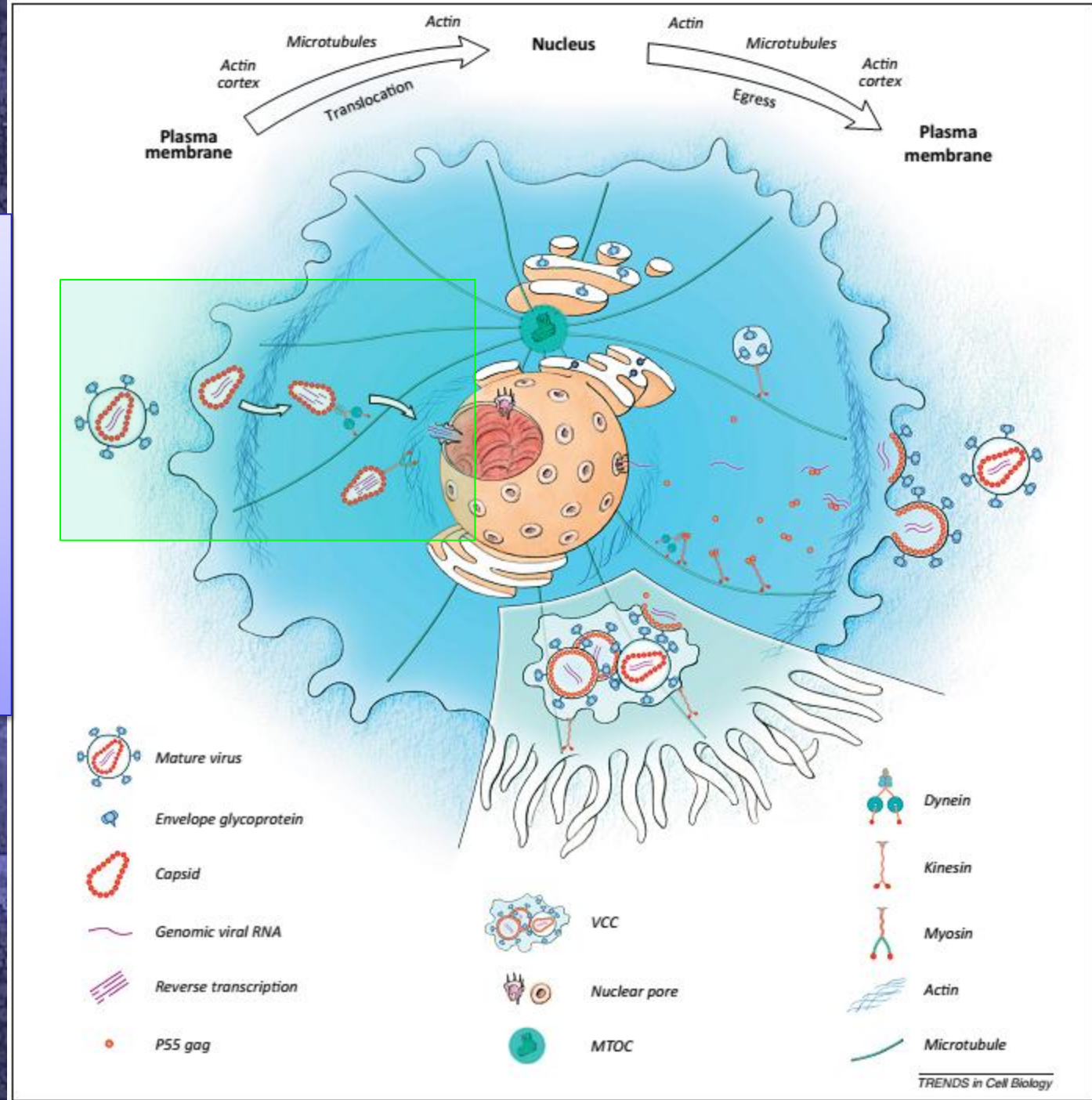


Figure 2. Schematic representation of viral trafficking during the replication cycle of HIV-1. The HIV replication cycle can be divided into early and late phases, which are

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

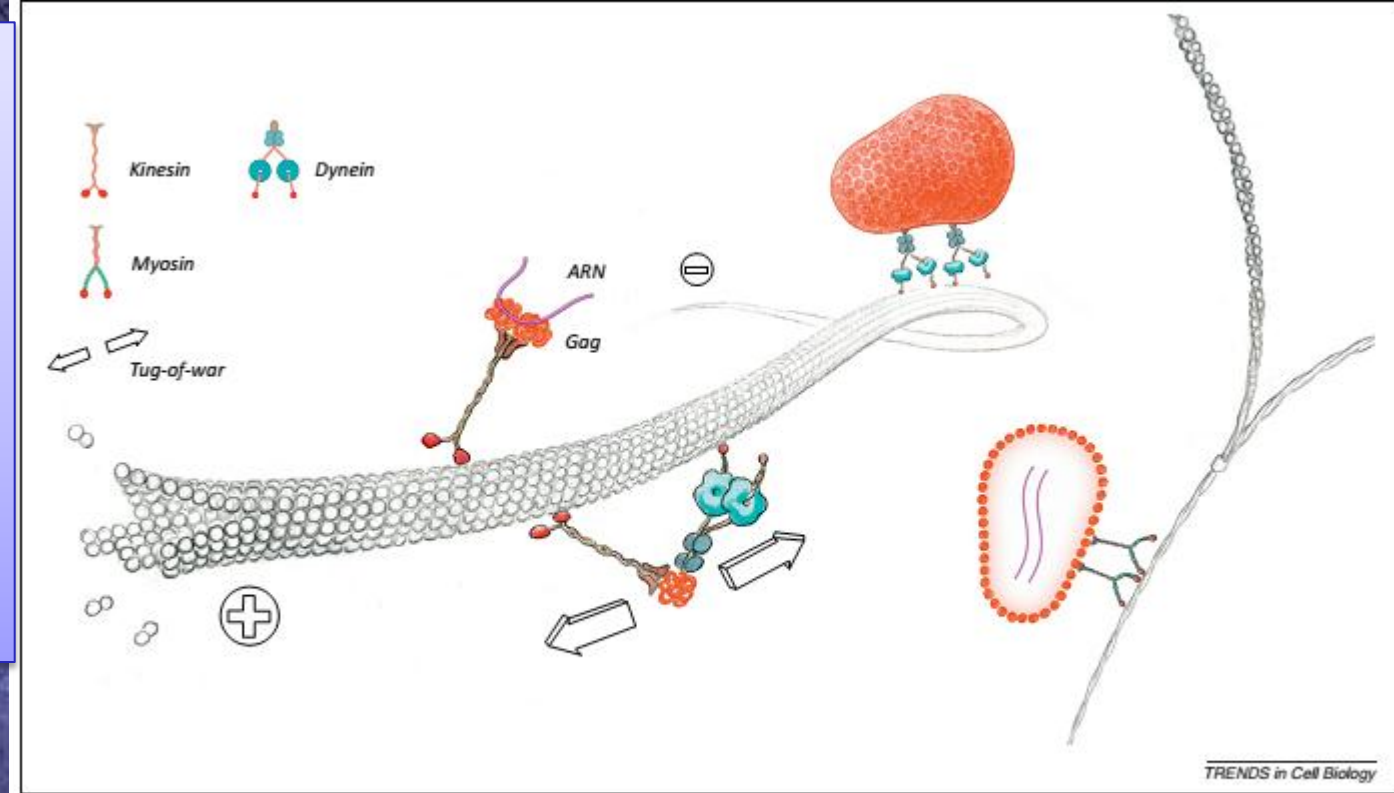
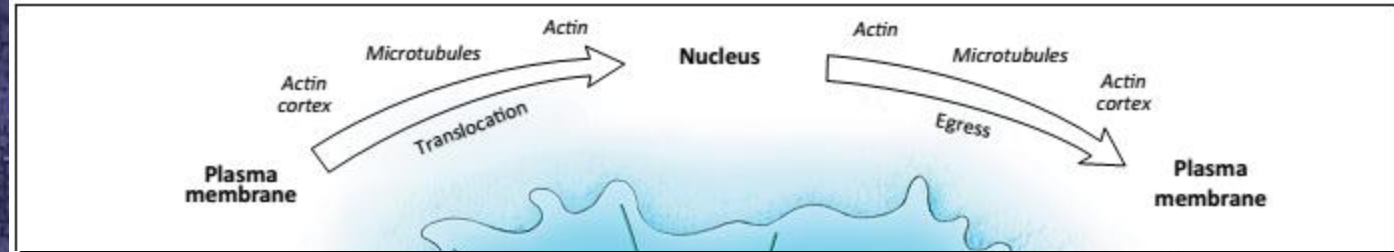


Figure 1. Schematic view of microtubules, actin filaments, and molecular motors with trafficking HIV components. The various types of motor carrying their cargo are represented. A kinesin is transporting two molecules of Gag associated with a viral RNA toward the plus end of a microtubule. Two dyneins associated with a viral capsid are running toward the minus end of the microtubule, while two myosins are moving on a microfilament carrying an incoming viral reverse transcription complex (RTC). The tug-of-war concept is illustrated with a Gag molecule simultaneously binding a kinesin and a dynein pulling in opposite direction.

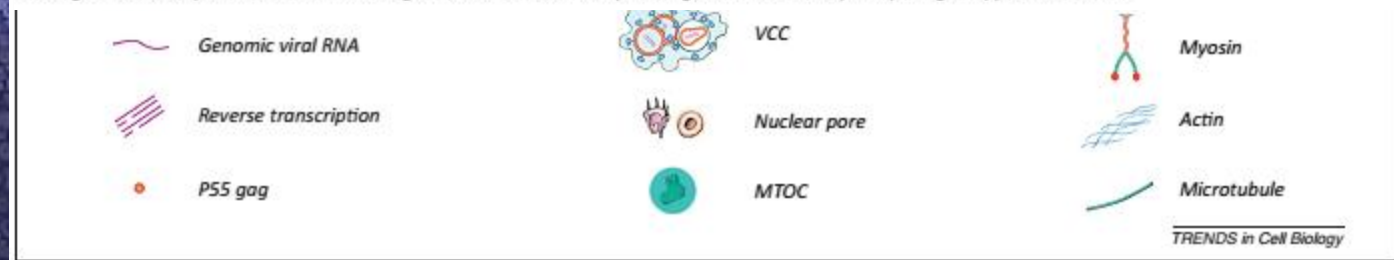
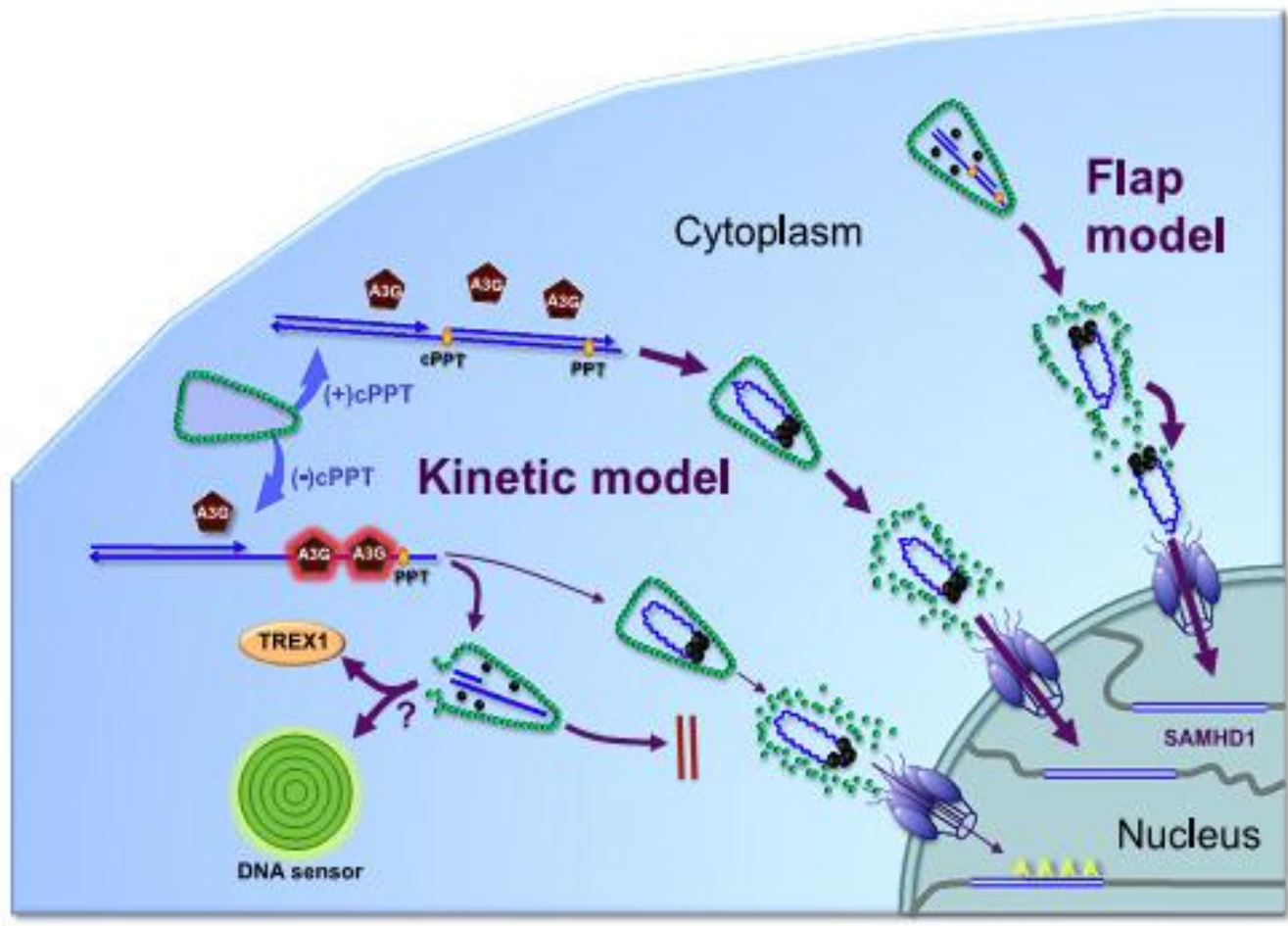
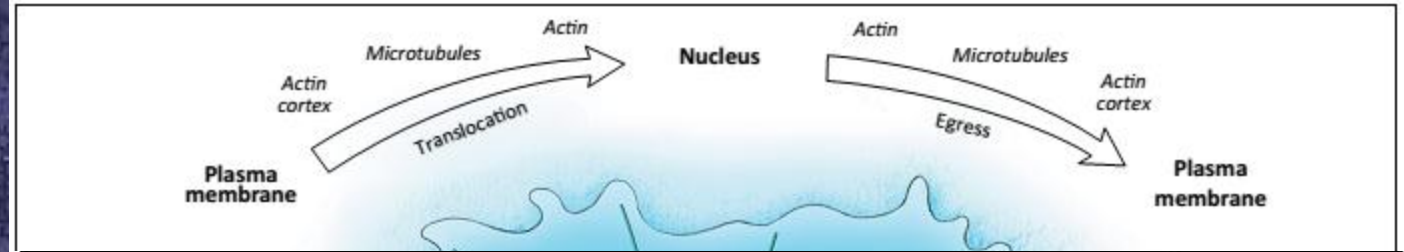


Figure 2. Schematic representation of viral trafficking during the replication cycle of HIV-1. The HIV replication cycle can be divided into early and late phases, which are

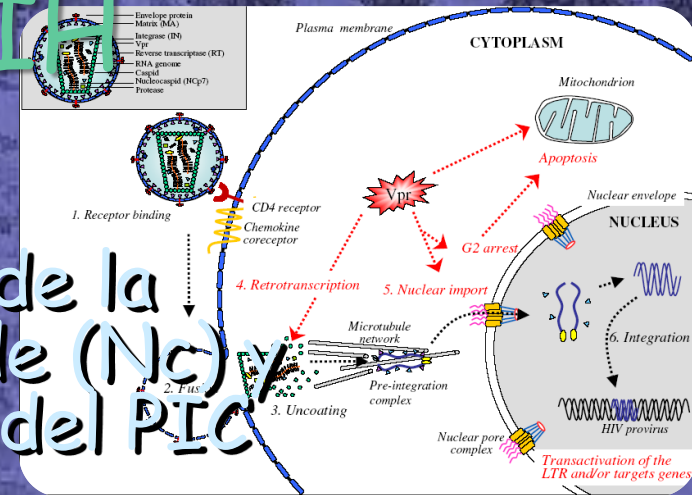
FLVTH es



P55 gag
 MTOC
 Microtubule

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

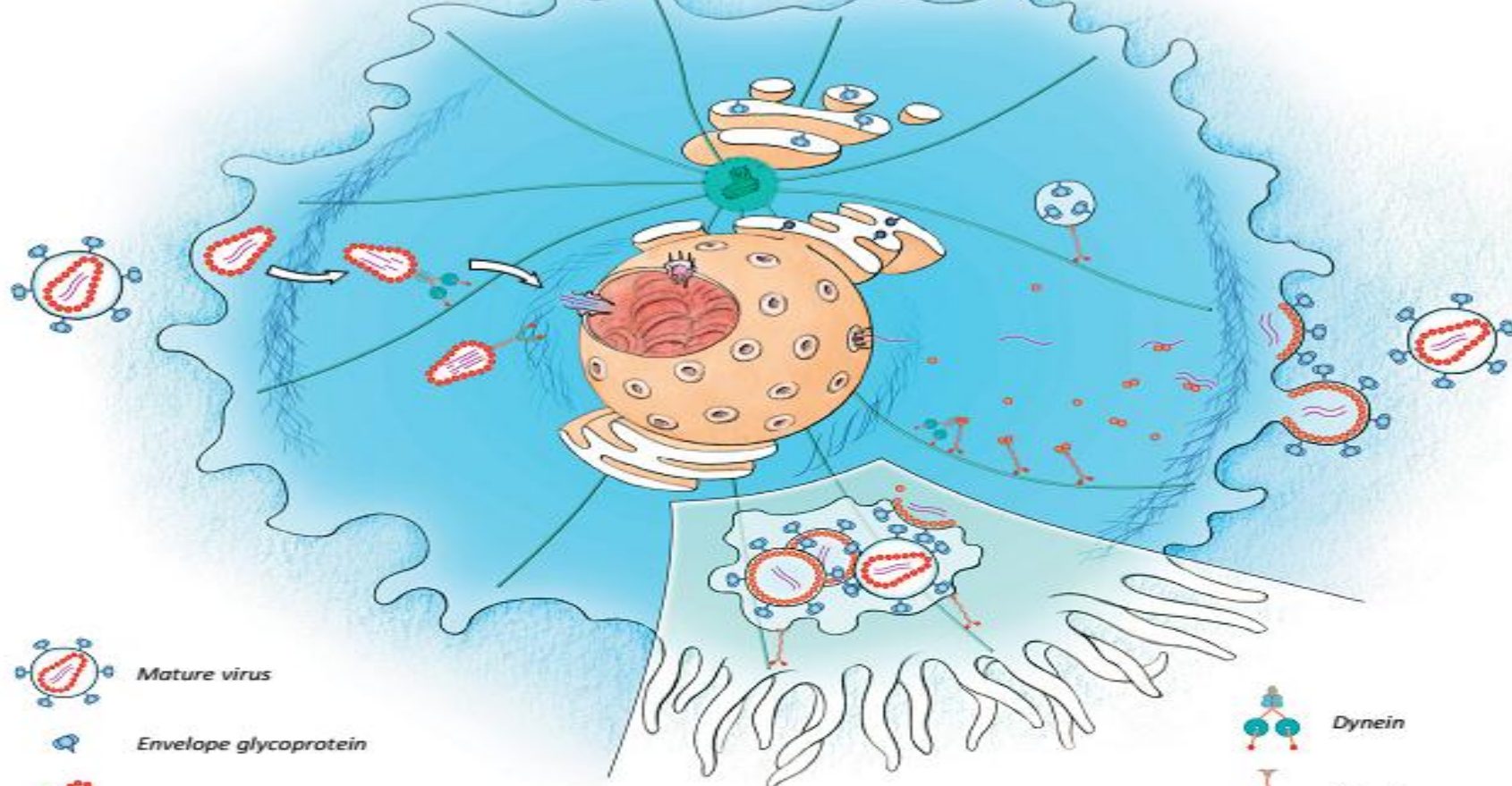
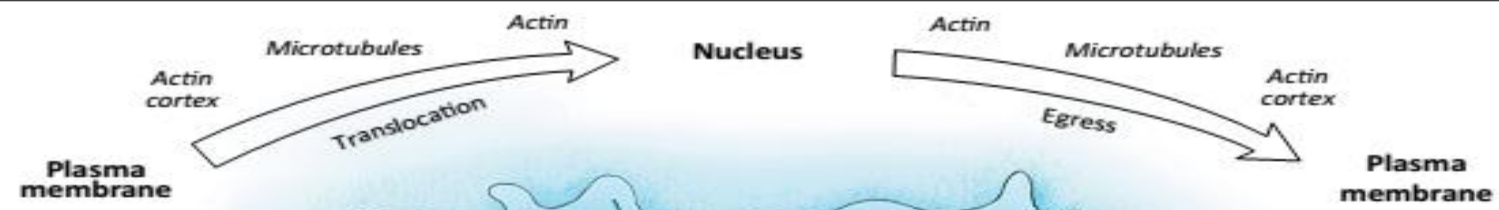








• Complejo de pre integración




- La integrasa, Vpr*, proteínas de la matriz (p17), RT, nucleocapside (Nc) 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



-  *Mature virus*
-  *Envelope glycoprotein*
-  *Capsid*
-  *Genomic viral RNA*
-  *Reverse transcription*
-  *P55 gag*

-  *VCC*
-  *Nuclear pore*
-  *MTOC*

-  *Dynein*
-  *Kinesin*
-  *Myosin*
-  *Actin*
-  *Microtubule*

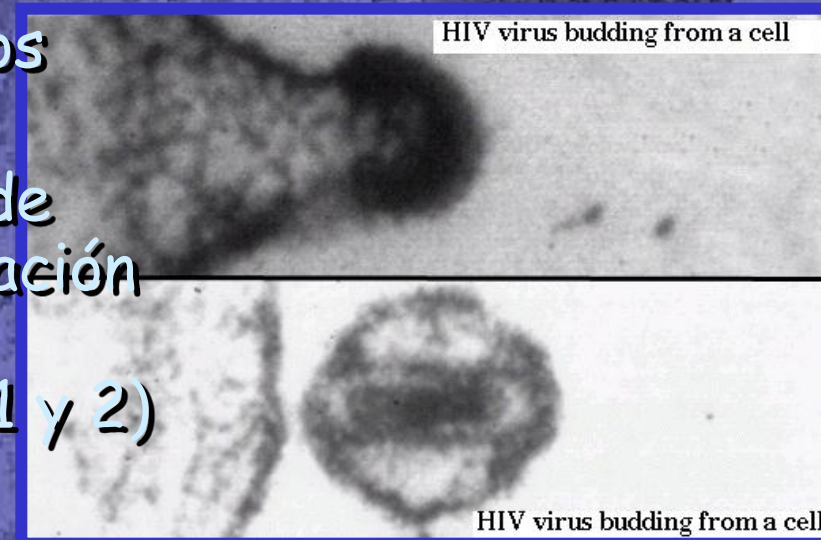
Inmunopatogenia de la Infección por VIH

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

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

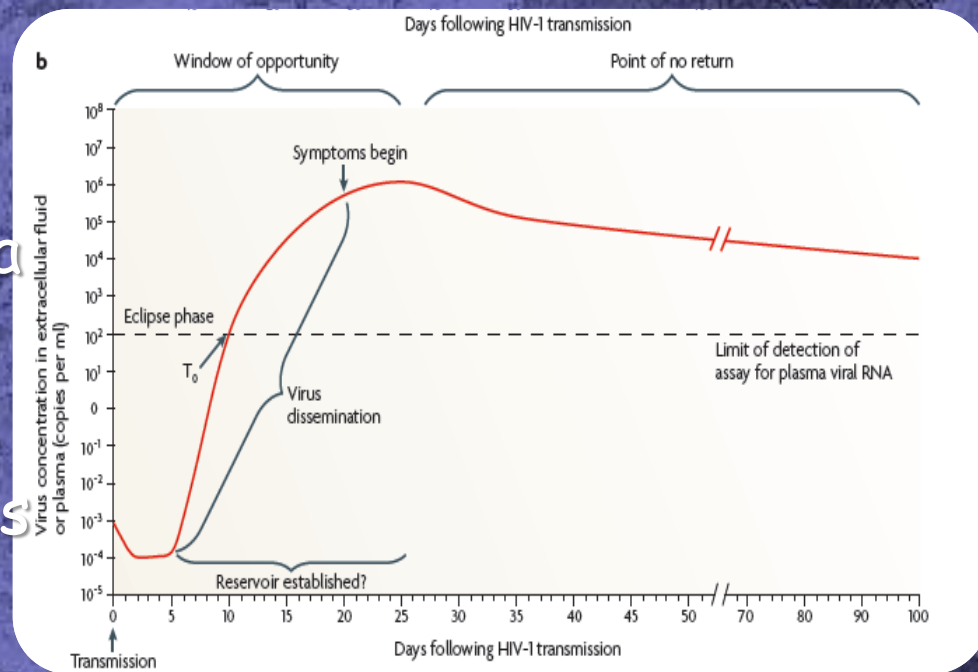
- Se une a AP-2 y genera sacos recubiertos por clatrina
- Se une al tallo intracelular de CD4, favorece su internalización y degradación a través de proteínas adaptadoras (AP-1 y 2) y clatrina, **favoreciendo la gemación del virus**

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

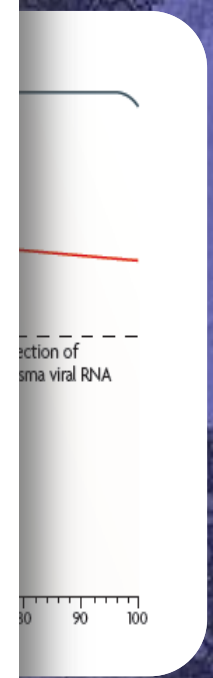
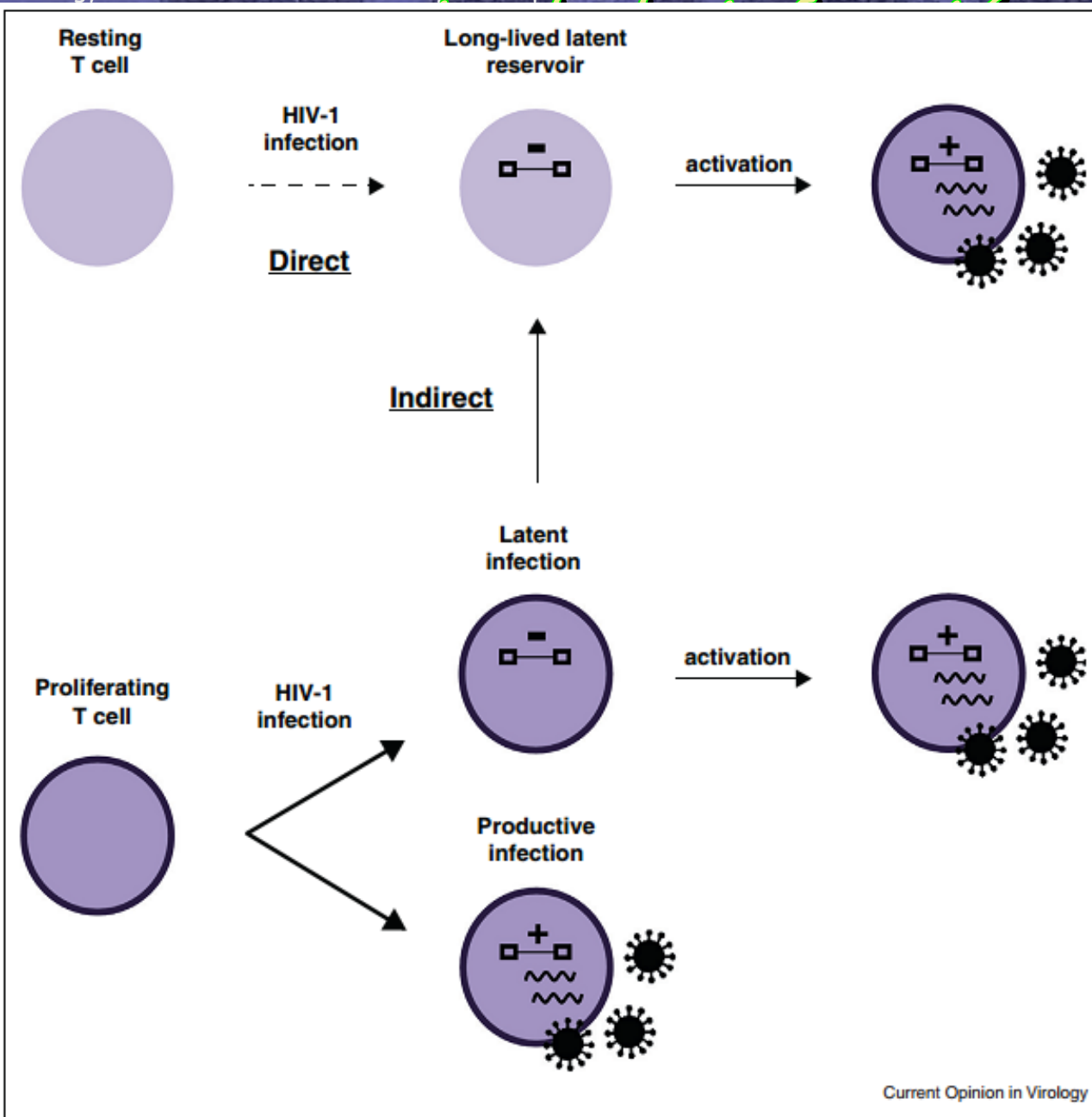


Se han descrito dos grupos: progresores y no-progresores o controladores elitescos de la replicación que mantienen contajes de 600 cells/mm³, y viremias indetectables (inferior a 400 copias/ml), por más de 10 años

Inn
Vir

el
a:

- Prim
- Lo
- Lo
- Prim
- rep
- linf
- baz



os y no-
cos de la
s de 600
(inferior
10 años

a 100 copias/ml, por más de

Inn
Vir

- Prim
- Lo
- no
- ne
- m
- Lo
- er
- Prim
- rep
- inf
- baz

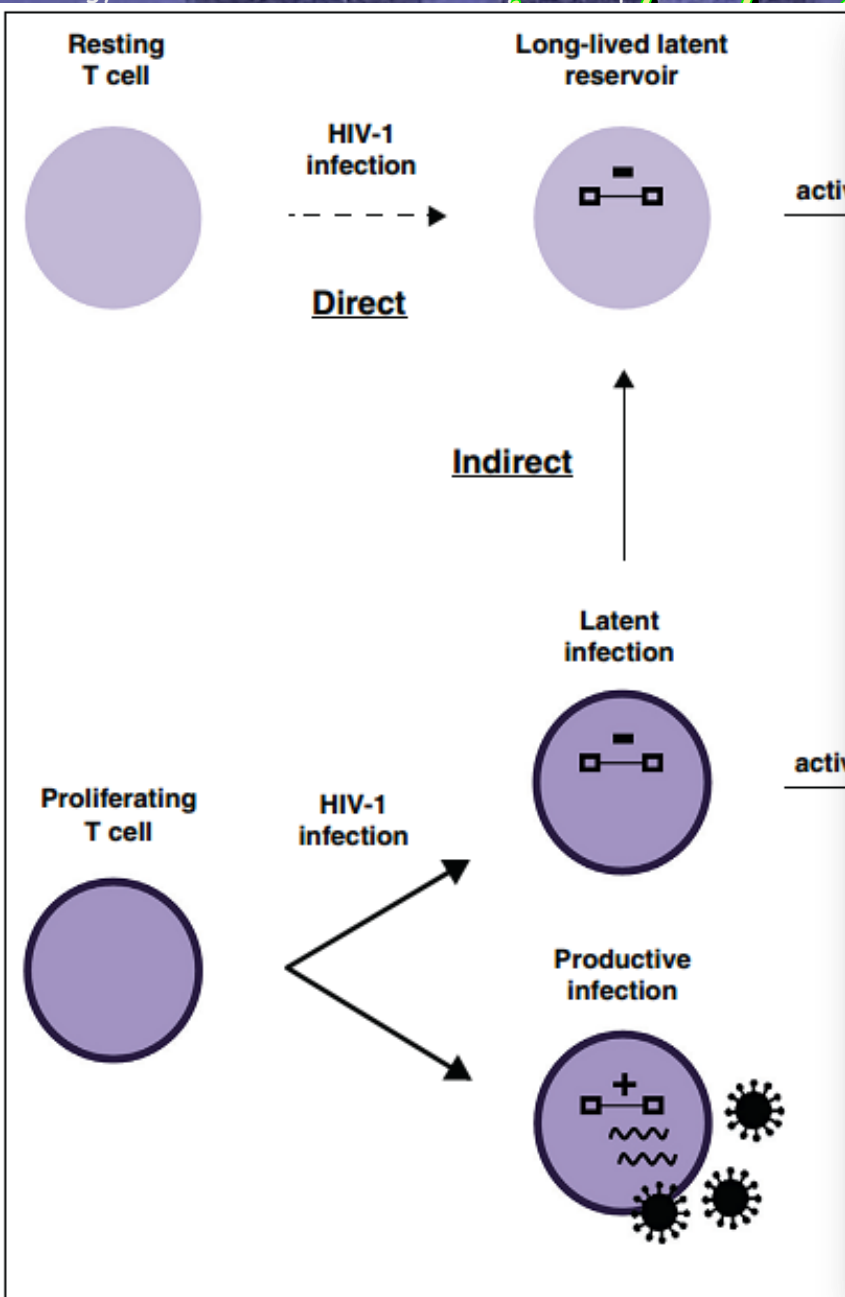


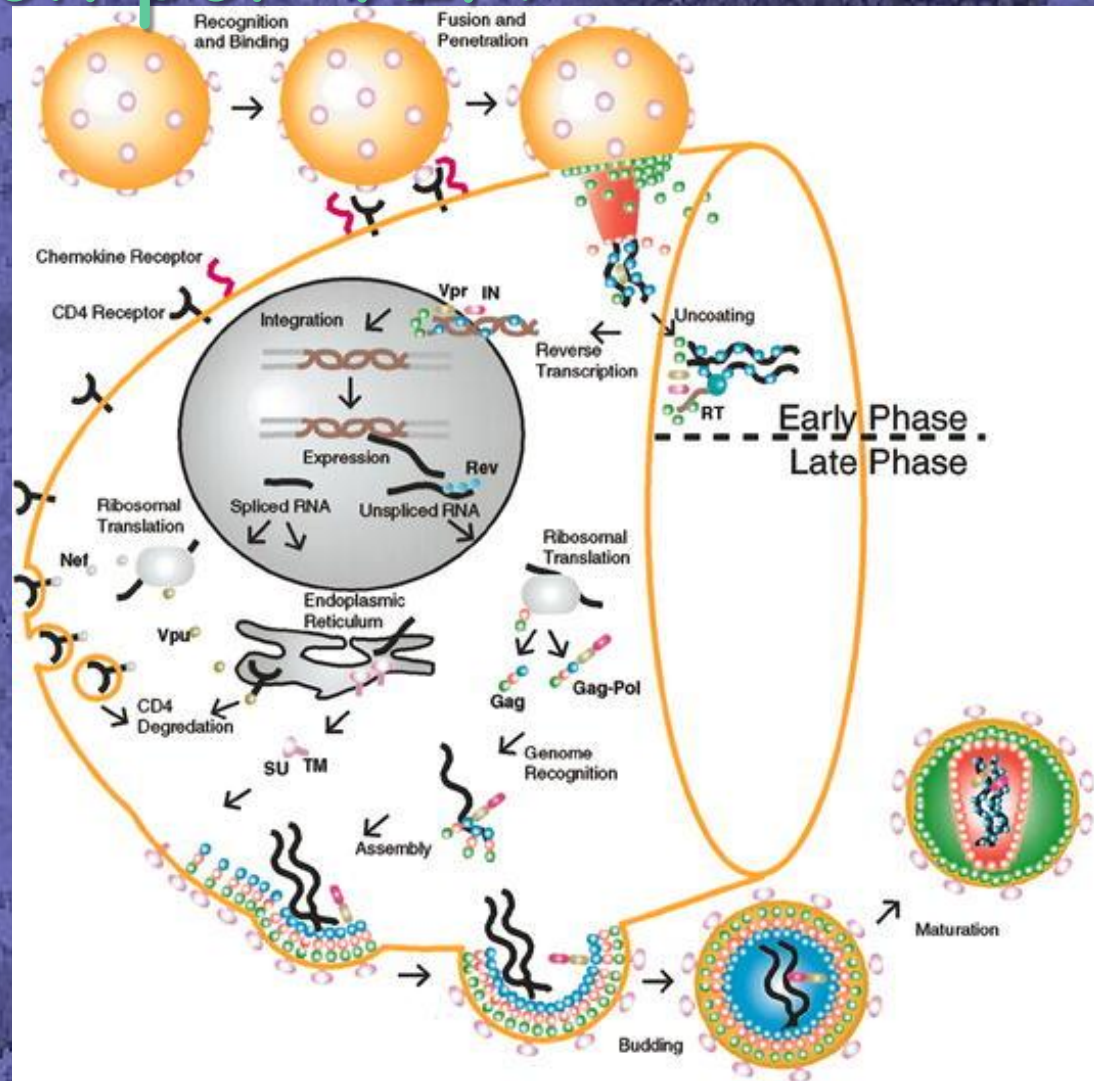
Table 1. Proposed Definitions for Key Terms in Eradication Research

Term	Brief Definition
Latency	Reversibly nonproductive state of infection of individual cells. Latently infected cells retain the capacity to produce infectious virus particles.
Viral replication	New cycles of infection in which previously uninfected cells become infected and produce virus, which goes on to infect additional cells. Evidence for viral replication includes the presence of labile products of reverse transcription, viral evolution during prolonged HAART with drugs at therapeutic concentrations, and a decrease in residual viremia levels upon adding a fourth drug to a HAART regimen.
Reservoir (previous virologic definition)	Cell type or anatomical site, in association with which a replication-competent form of the virus persists with more stable kinetics than the main pool of actively replicating virus.
Reservoir (practical definition)	Infected cell population that allows persistence of replication-competent HIV-1 in patients on optimal HAART regimens on the order of years.
Compartment	An anatomical site for which there is limited exchange of viral genetic information with other sites; observable using phylogenetic tools. May contain compartment-specific viral sequences.
Sanctuary	An anatomical site with suboptimal free drug levels.
Cure: sterilizing	Complete eradication of all replication-competent forms of the virus.
Cure: functional	Permanent viral suppression in the absence of therapy to levels that prevent immunodeficiency and transmission.

a 100 copies/ml, per has at 10 anos

Inmunopatogenia de la Infección por VIH

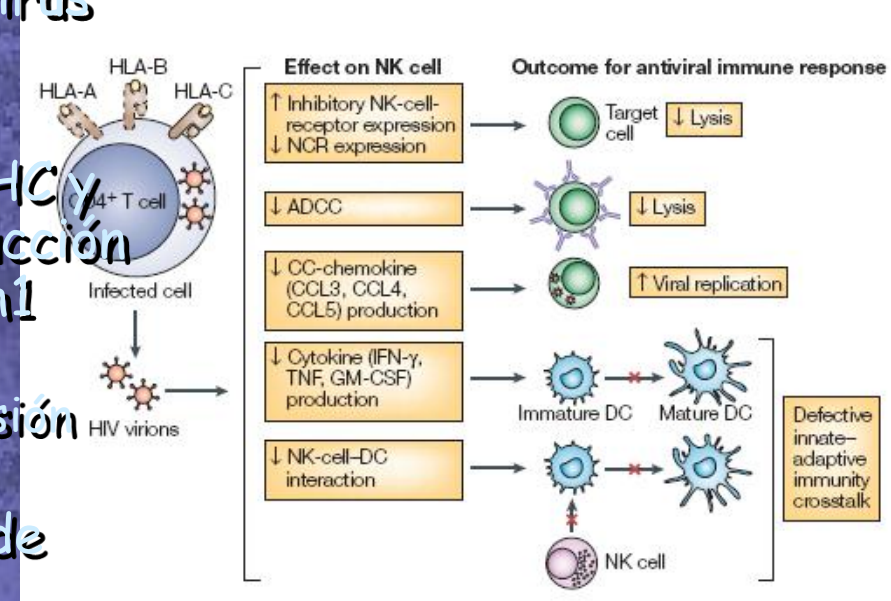
- Sitio ideal para la replicación son los linfocitos T en reposo y los macrófagos diferenciados
- Linfocitos T foliculares



Inmunopatogenia de la Infección por VIH

• Elementos de la inmunidad innata

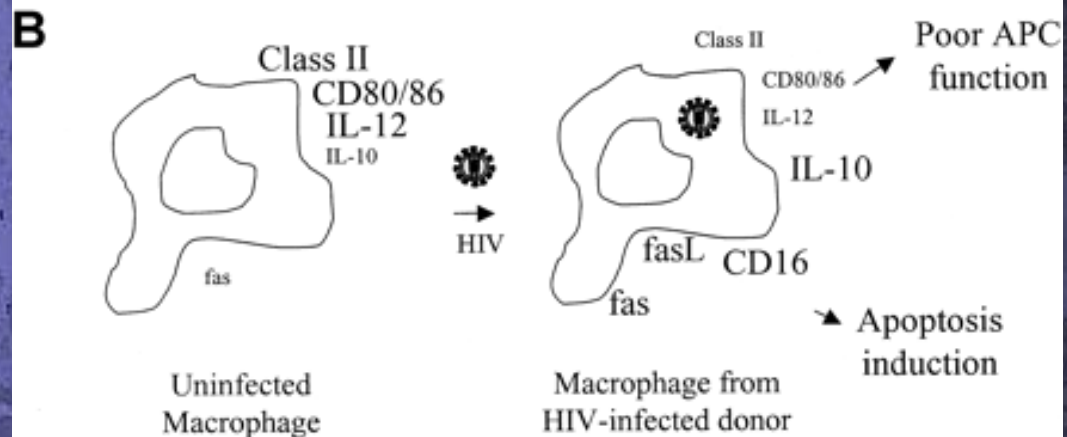
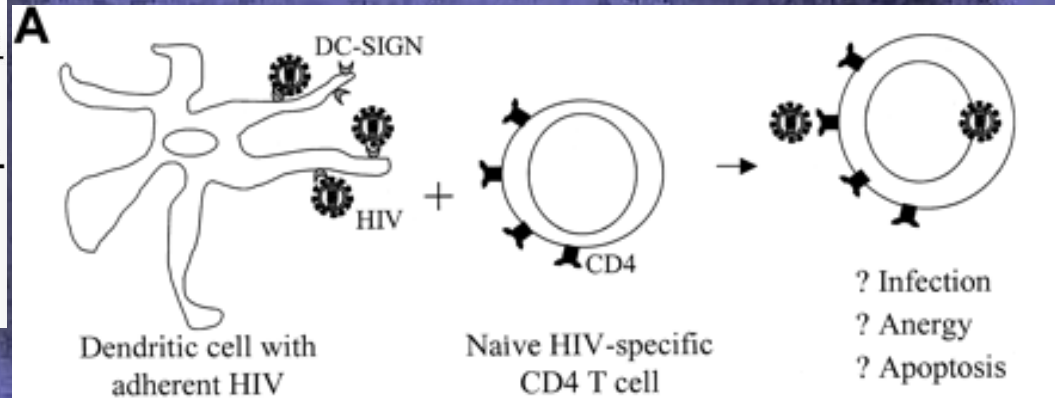
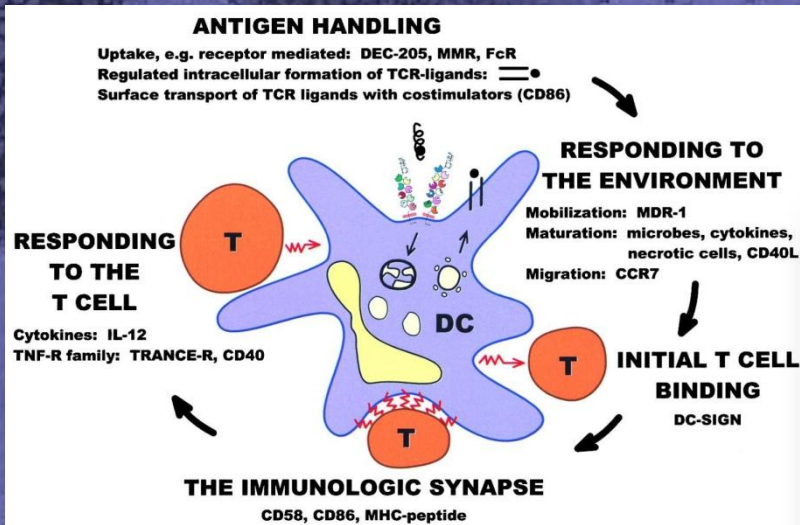
- Complemento MBL se unen, opsonizan y facilitan la fagocitosis y lisis del virus
- Interferon γ : incrementa el reconocimiento por aumentar la activación de NK, expresión de MHC moléculas co-estimuladoras, producción y sobrevivencia de células T CD4+ y th1
 - Pérdida de células productoras de interferon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



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

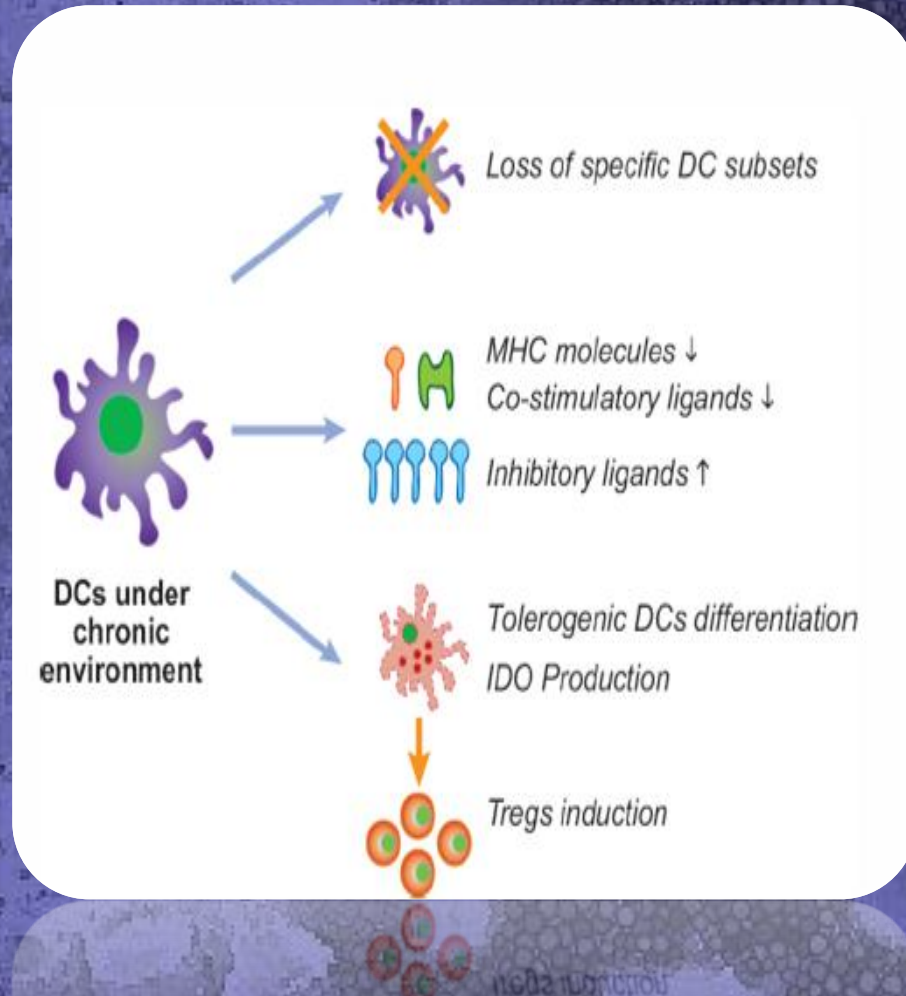
DC, en las fases iniciales incrementan expresión de IDO, favorecen desarrollo de Treg sistémica, factor que promueve la supresión de la respuesta antiviral



- Deterioro de las APCs

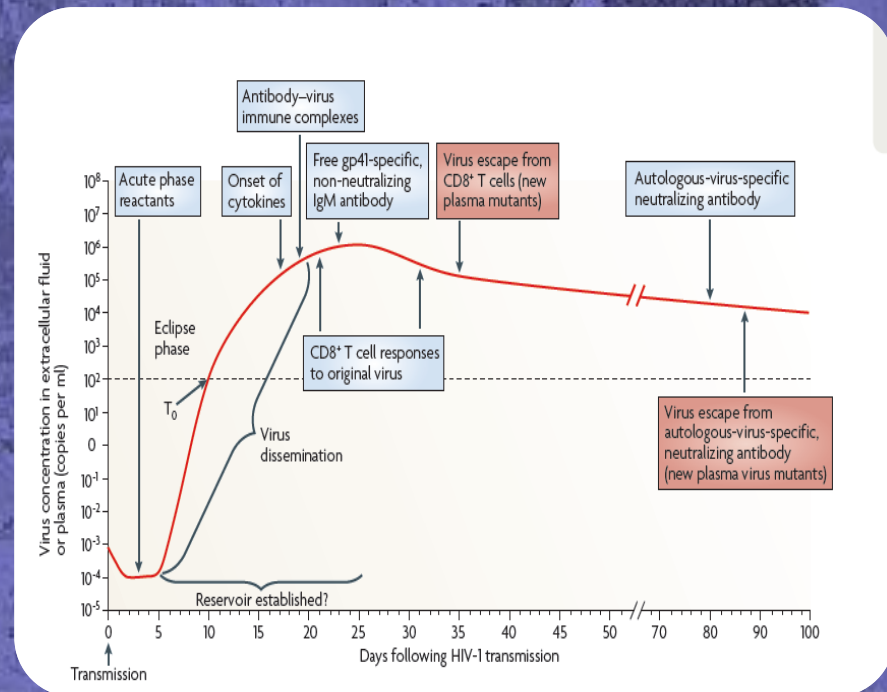
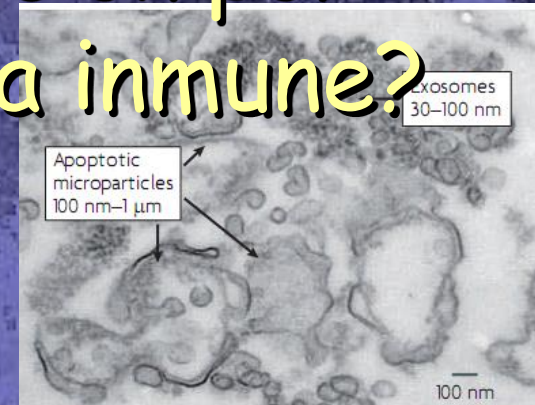
Tolerancia inmunitaria y mecanismos de evasión en la respuesta frente a virus: Fase de inducción

- **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- α , RANTES (compite con el virus por CCR5),
 - Factor soluble con actividad antiviral liberado por CTL (CAF)
 - Producción de anticuerpos "no tienen" función de neutralización, ya que aparecen 12 semanas post-infección
 - Activación persistente y crónica de las células del sistema inmune (se asocia con incremento de la tasa de muerte celular)

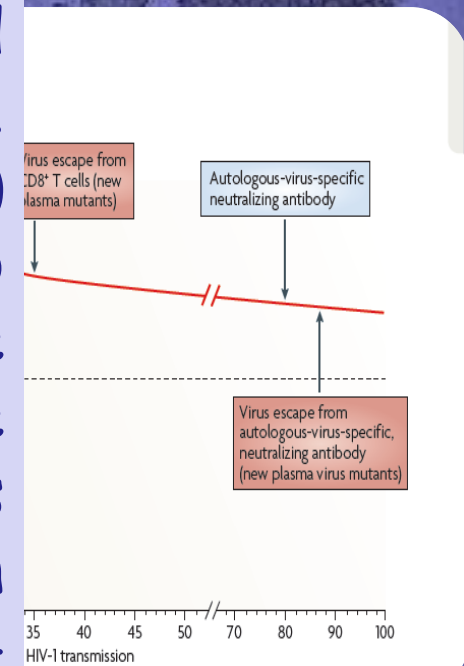
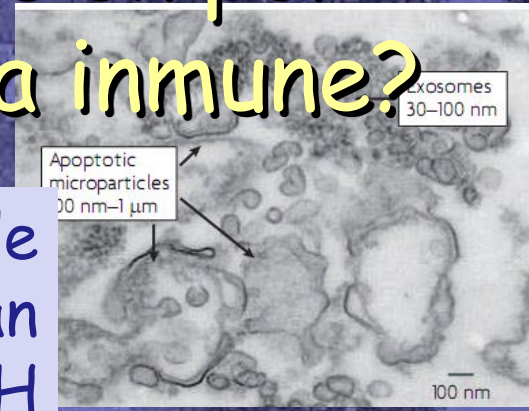


Inmunopatogenia de la Infección por VIH: Como responde el sistema inmune?

- Inmunidad adaptativa
 - Previo a la seroconversión, las CTL específicas controlan inicialmente la infección
 - Liberación de factores de apoptosis vía la vía de IFN- α , RANTES y otros virus por CCR5
 - Factor soluble liberado por células infectadas
 - Producción de anticuerpos que "controlan" función de las células ya que aparece infección
 - Activación persistente de las células del sistema inmune asocia con incremento de la muerte celular

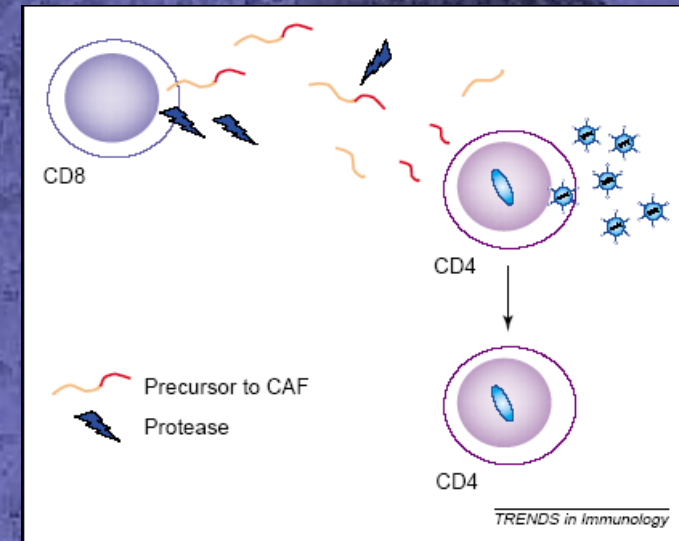
Elevada glicosilación de proteínas de envoltura generan que anticuerpos VIH específicos tengan reactividad cruzada con phospholipids (e.g. cardiolipin)

Se ha postulado que esto activa mecanismos de tolerancia y bloqueo de posibles anticuerpos neutralizantes Current Opinion in Immunology 2017, 47:26-34

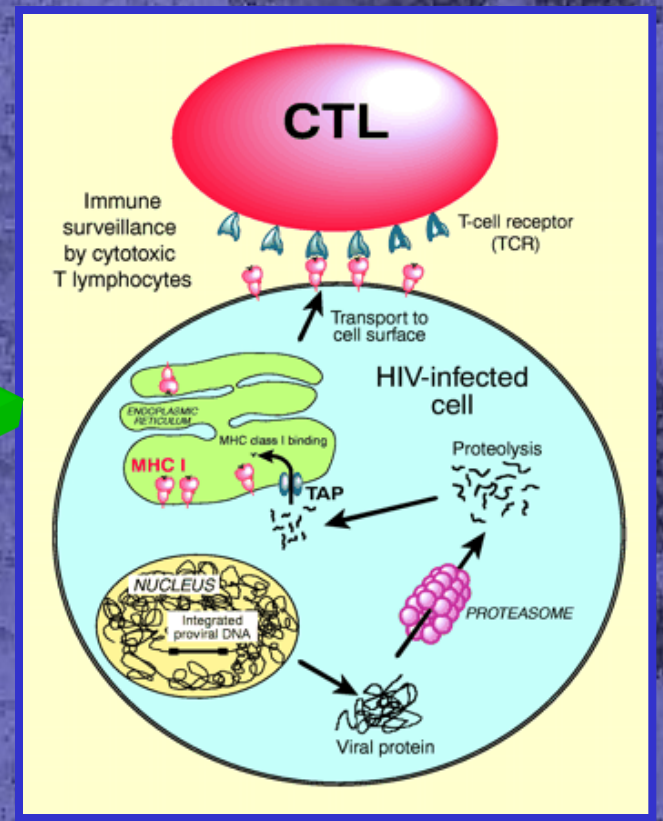
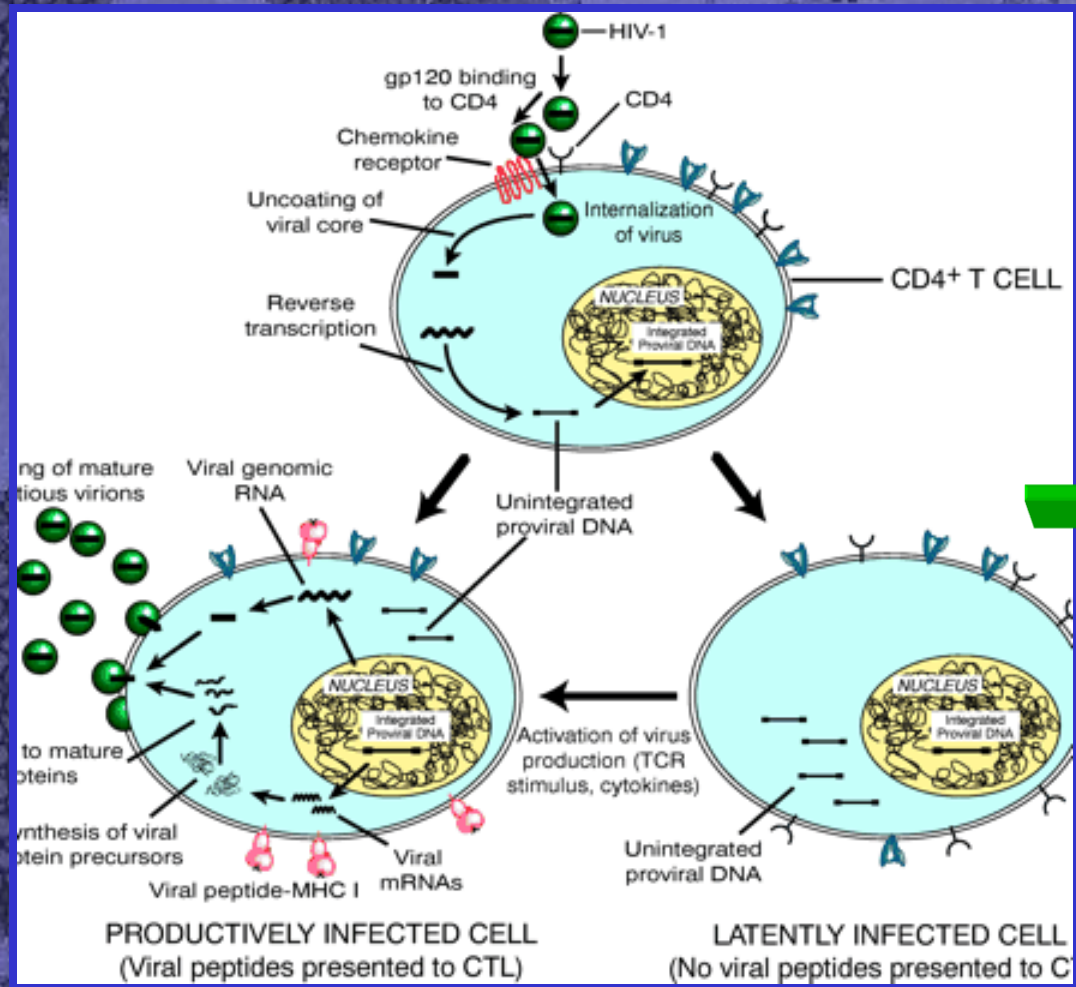


Inmunopatogenia de la Infección por VIH: Como responde el sistema inmune?

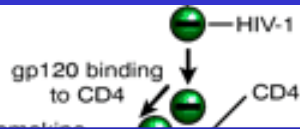
- **Respuesta antiviral no citotóxica (CNAR)**
 - Secreta CAF (factor antiviral de células T CD8), que reduce sustancialmente la transcripción viral
 - Producido por CD8 CD28+
 - Considerada como inmunidad innata, no restringido por MHC
 - Aparece rápidamente durante la infección aguda, elevado en individuos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



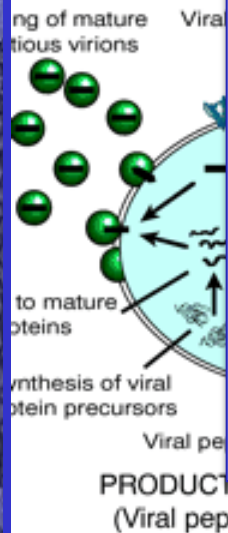
Inmunopatogenia de la Infección por VIH: Como responde el sistema inmune?



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



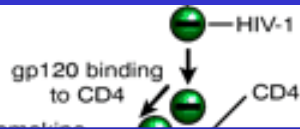
- CTL específicas se generan en el intestino: en infección crónica mayor frecuencia en mucosa en comparación con sangre periférica, sugiere que la mayor parte de la lucha por la viral el control se produce en el tracto intestinal.
- CTL específicos para VIH también se han identificado en epitelio cervical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



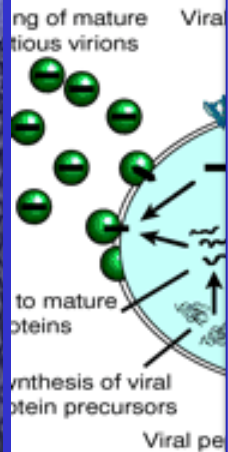
PRODUCTIVELY INFECTED CELL
(Viral peptides presented to CTL)

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 crónica mayor frecuencia en mucosa en comparación 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



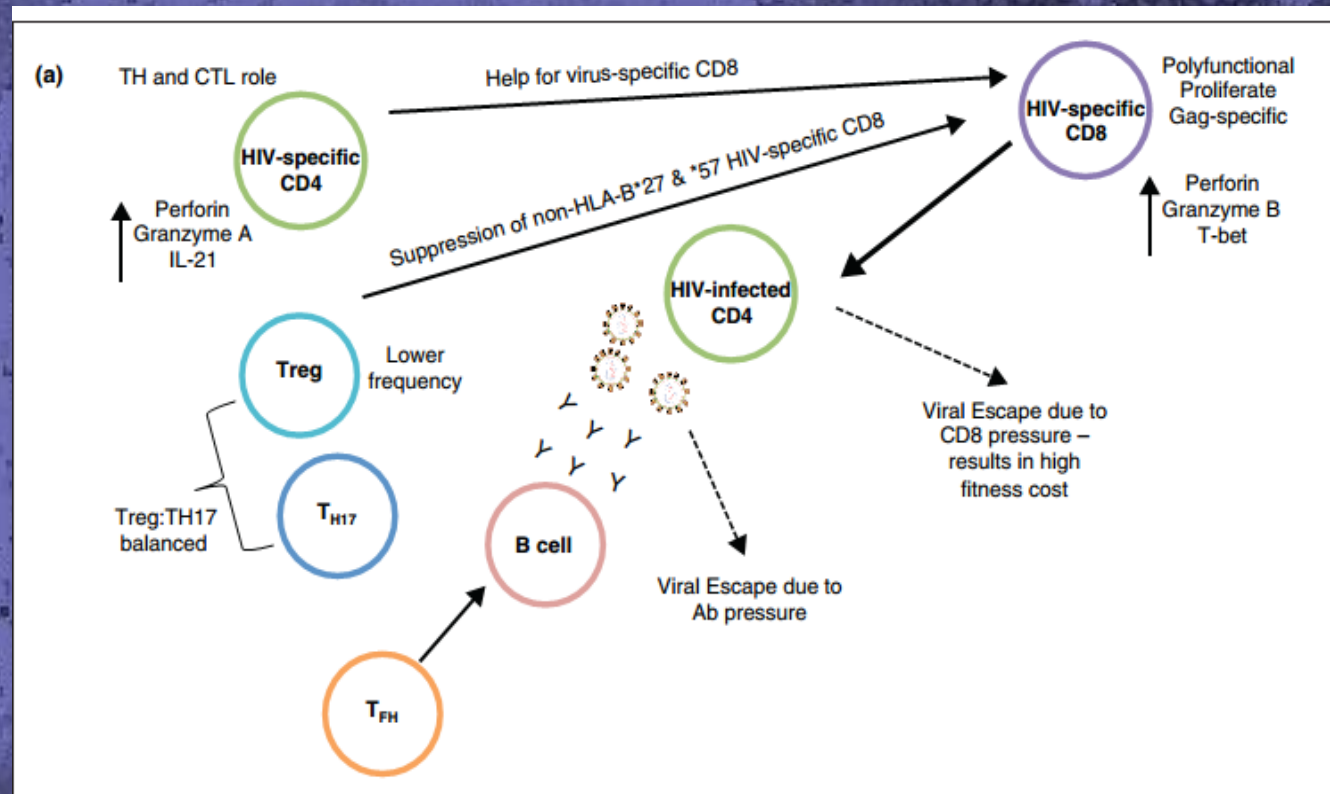
PRODUCTIVELY INFECTED CELL
(Viral peptides presented to CTL)

LATENTLY INFECTED CELL
(No viral peptides presented to CTL)

Infeccción 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-specific IFN γ -producing, IL-2-producing e IL-2- and IFN γ -producing CD4C T cell en no progresores
 - Curso de la infección: ausencia de respuesta CD4 específica y pérdida de CTLs virus-específicas
 - **Linfocitos T CD8:**
 - **Dependiente de respuesta citotóxica (CTL)**
 - No-progresores fuerte respuesta CTL, asociado a Th1 y fuerte repuesta 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

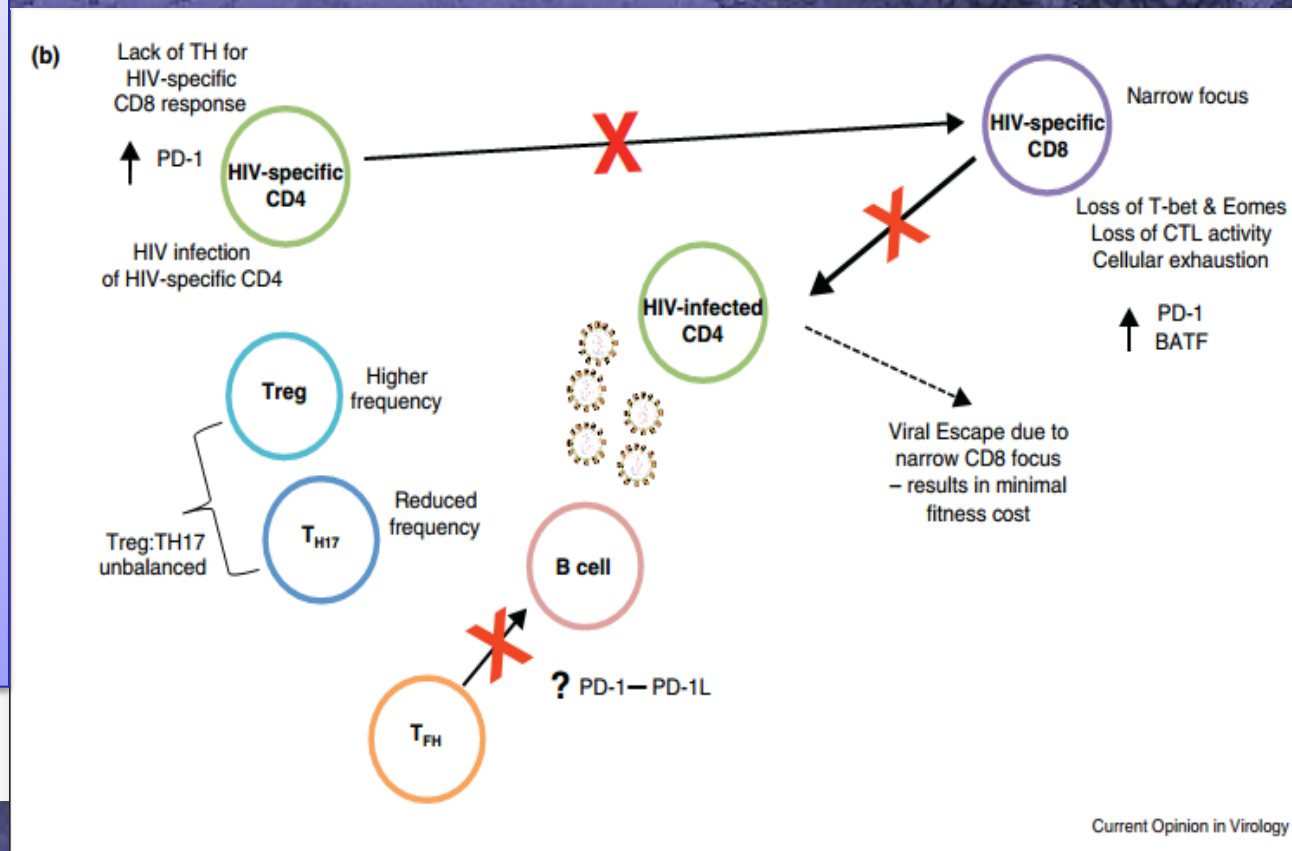
Inmunopatogenia de la Infección por VIH: Como responde el sistema inmune?



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

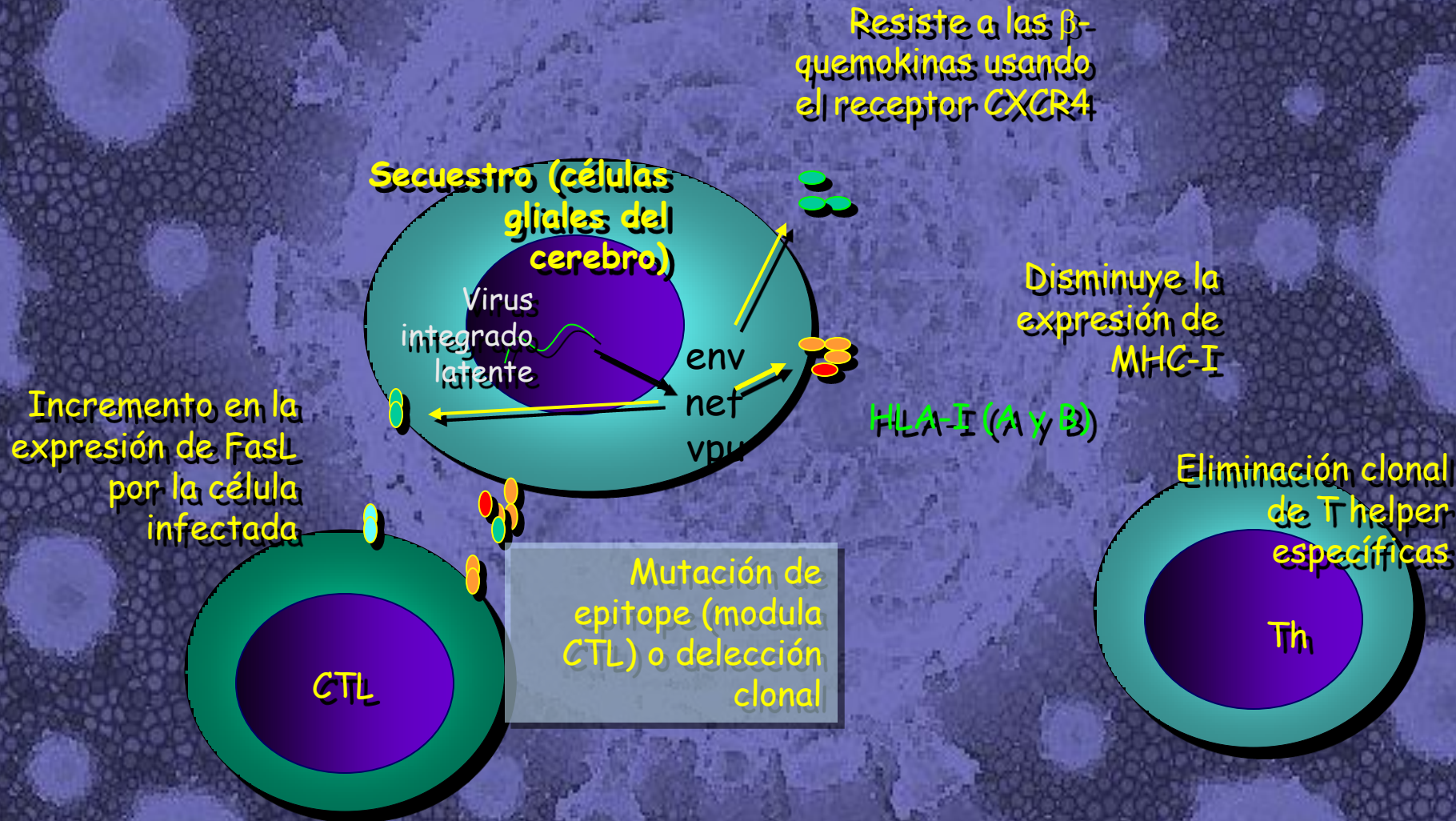


Infección por el VIH

Agotamiento y escape de la respuesta CTL se asocia a:

- CD8 circulantes : Tráfico defectuoso por disminución de CCR7
- CD8 específicas baja expresión de CD3 ζ 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- β
- CD8 específicas baja productoras de INF γ (estadios tardíos de la enfermedad)

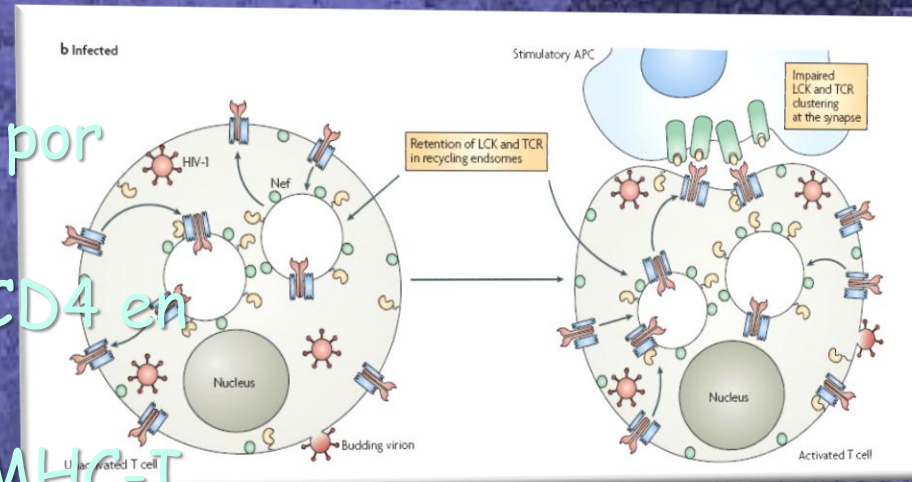
Inmunopatogenia de la Infección por VIH



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

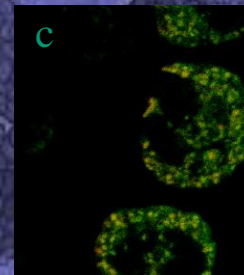
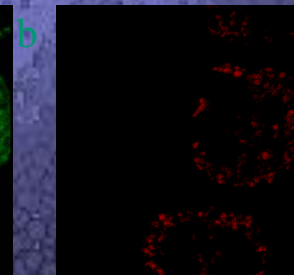
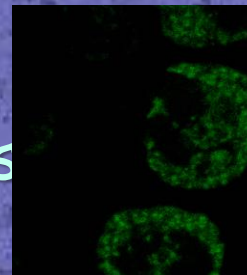
b

c

p22-phox

Nef-His

composite

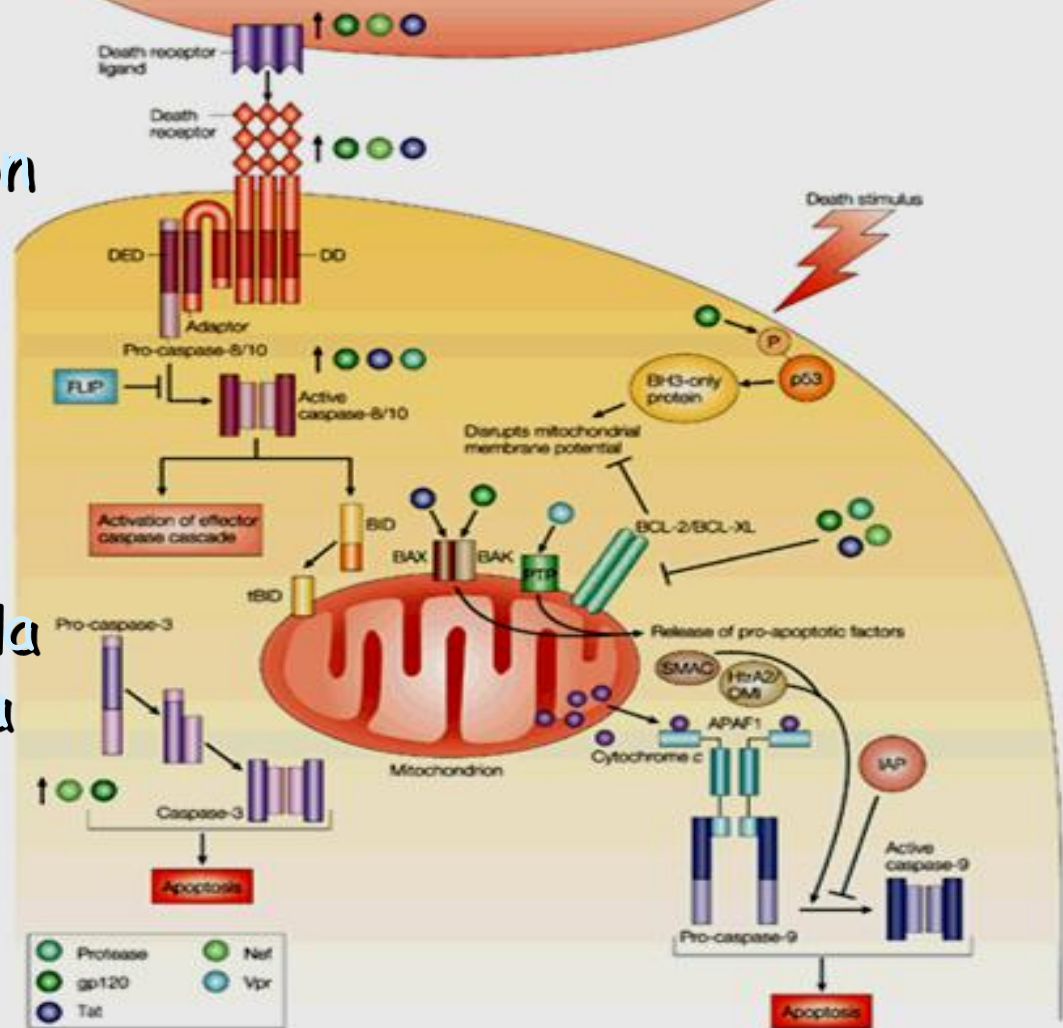


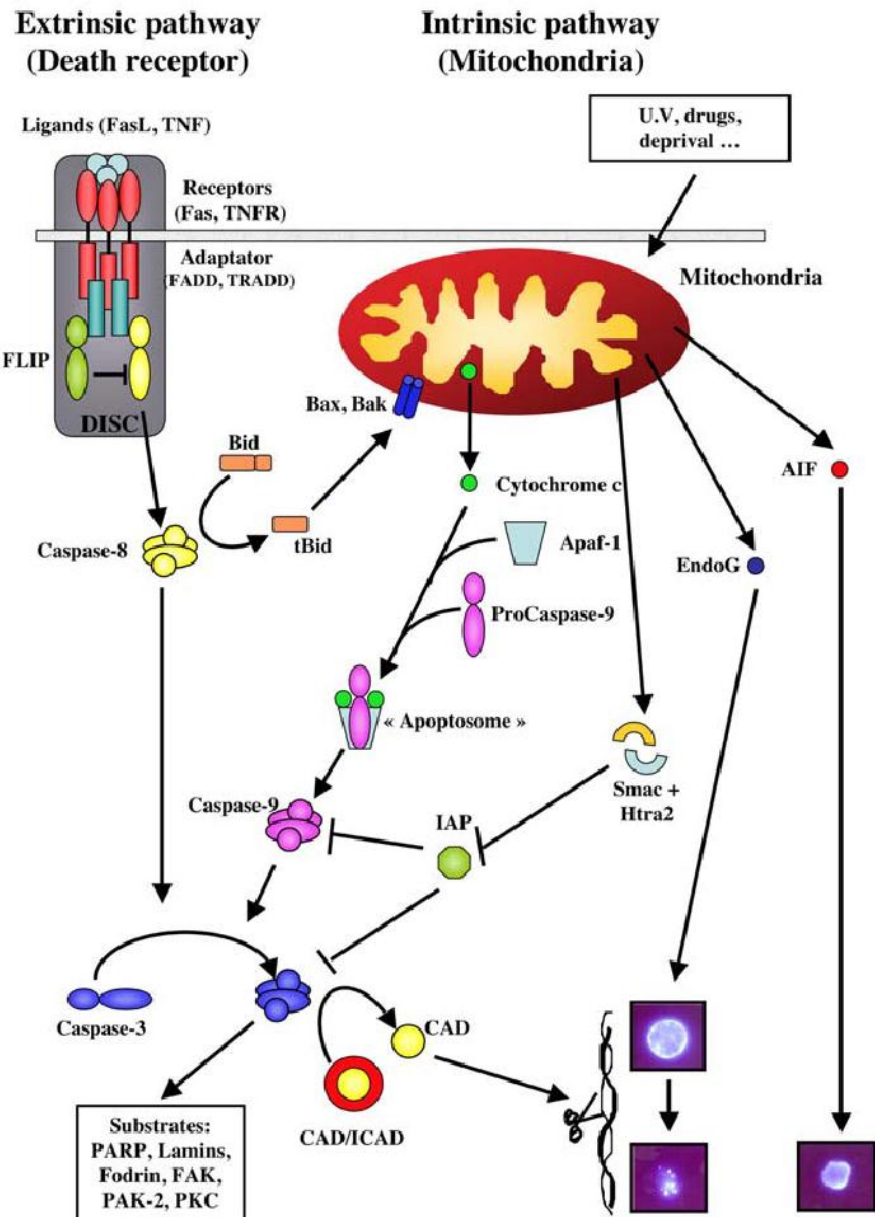
Infección por el VIH

- 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

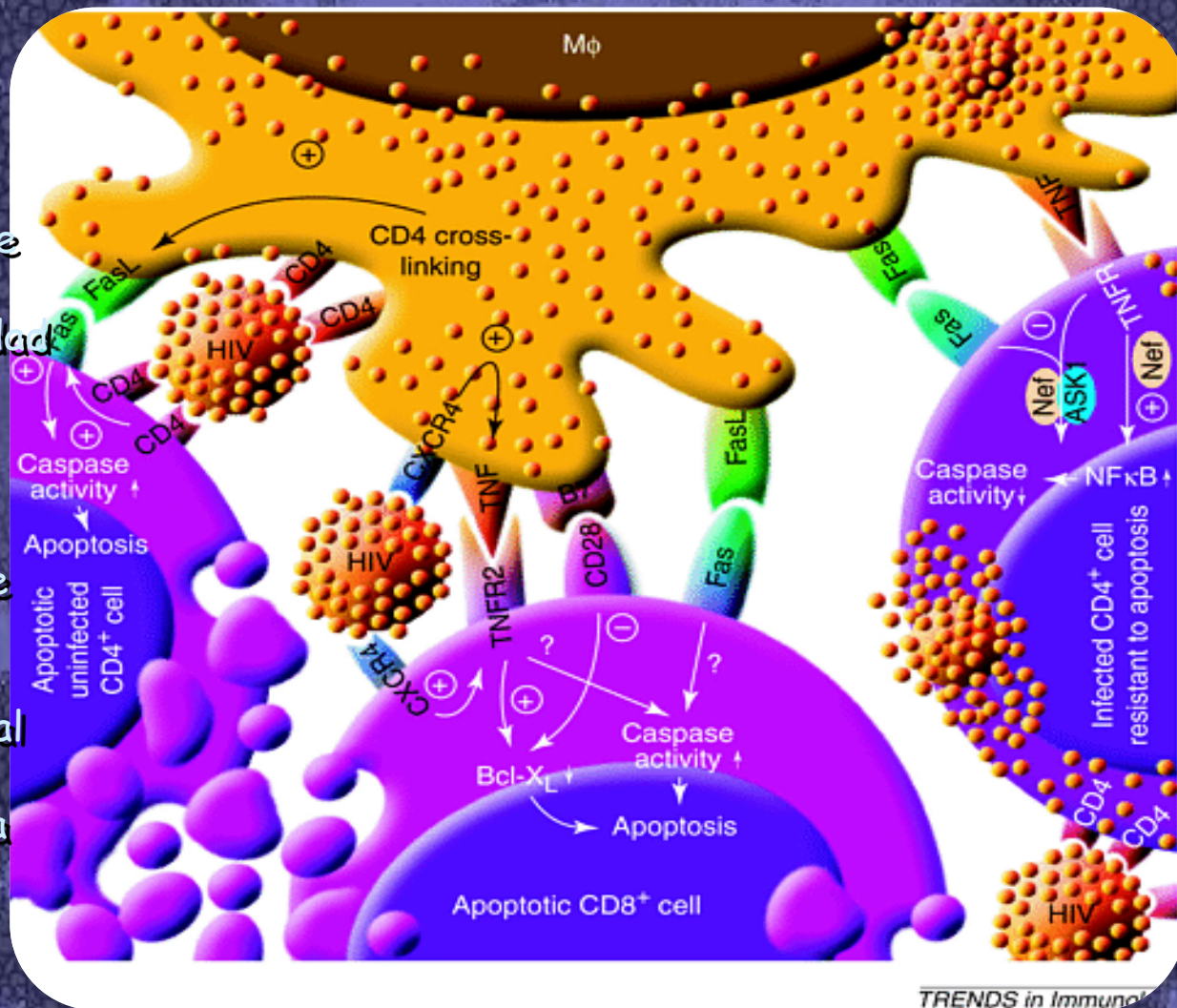
Células no infectadas

- 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

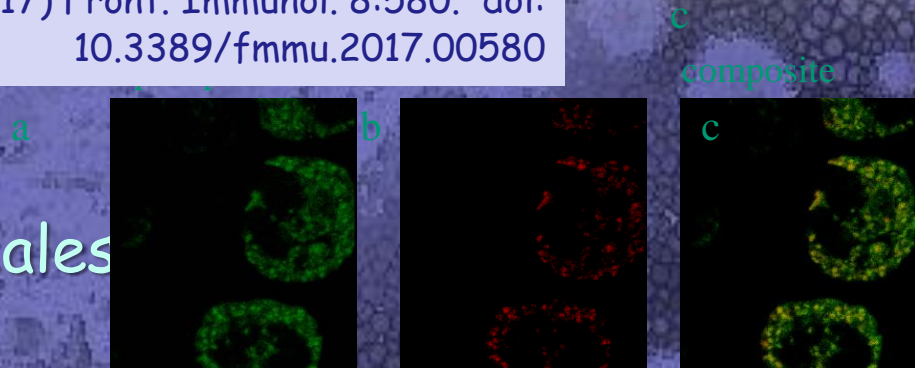
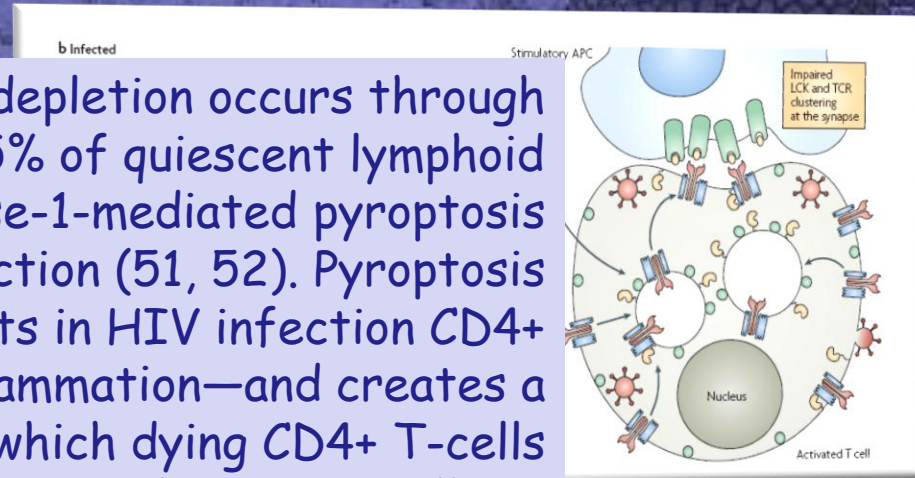
Mecanismos de evasión de la RI

- Nef interfiere con:

- Reciclaje del TCR en la sinapsis
- Reclutamiento de Lck

Only 5% of CD4+ T-cell depletion occurs through apoptosis, while the remaining 95% of quiescent lymphoid CD4+ T-cells die by caspase-1-mediated pyroptosis triggered by abortive viral infection (51, 52). Pyroptosis thus links the two signature events in HIV infection CD4+ T-cell depletion and chronic inflammation—and creates a pathogenic vicious cycle in which dying CD4+ T-cells release inflammatory signals that stimulate more cells to die. Vidya Vijayan KK ,et al (2017) Front. Immunol. 8:580. doi: 10.3389/fmmu.2017.00580

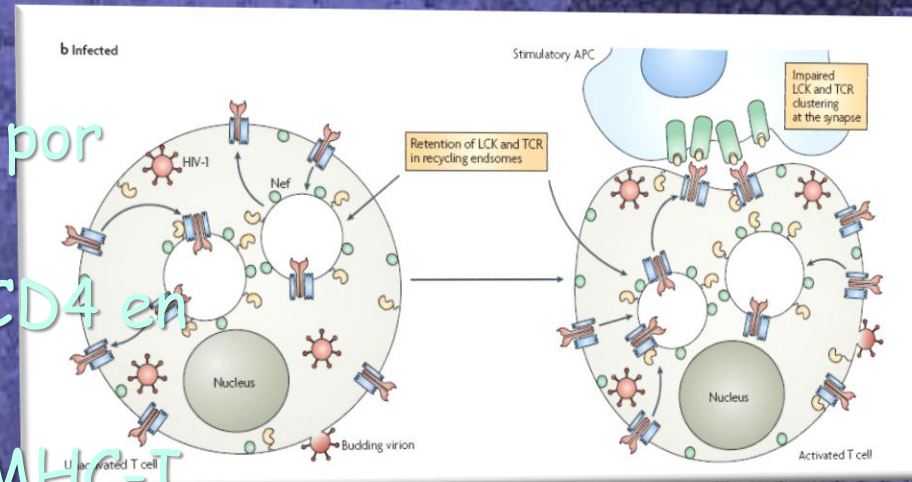
- Incrementa FASE e induce destrucción de CTL y NK
- Modula producción de radicales libres (asociación con p22-phox?)



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

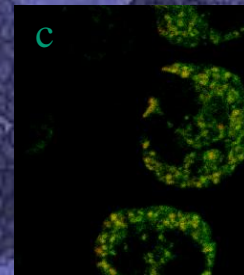
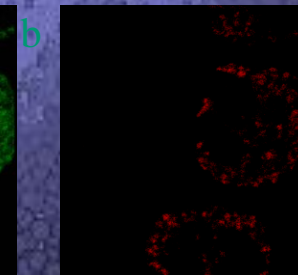
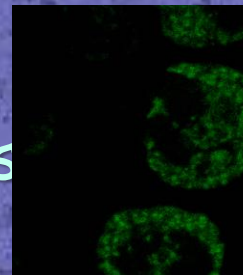
b

c

p22-phox

Nef-His

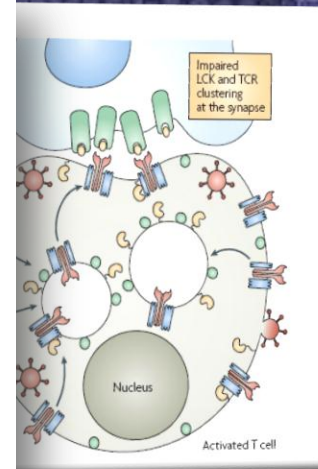
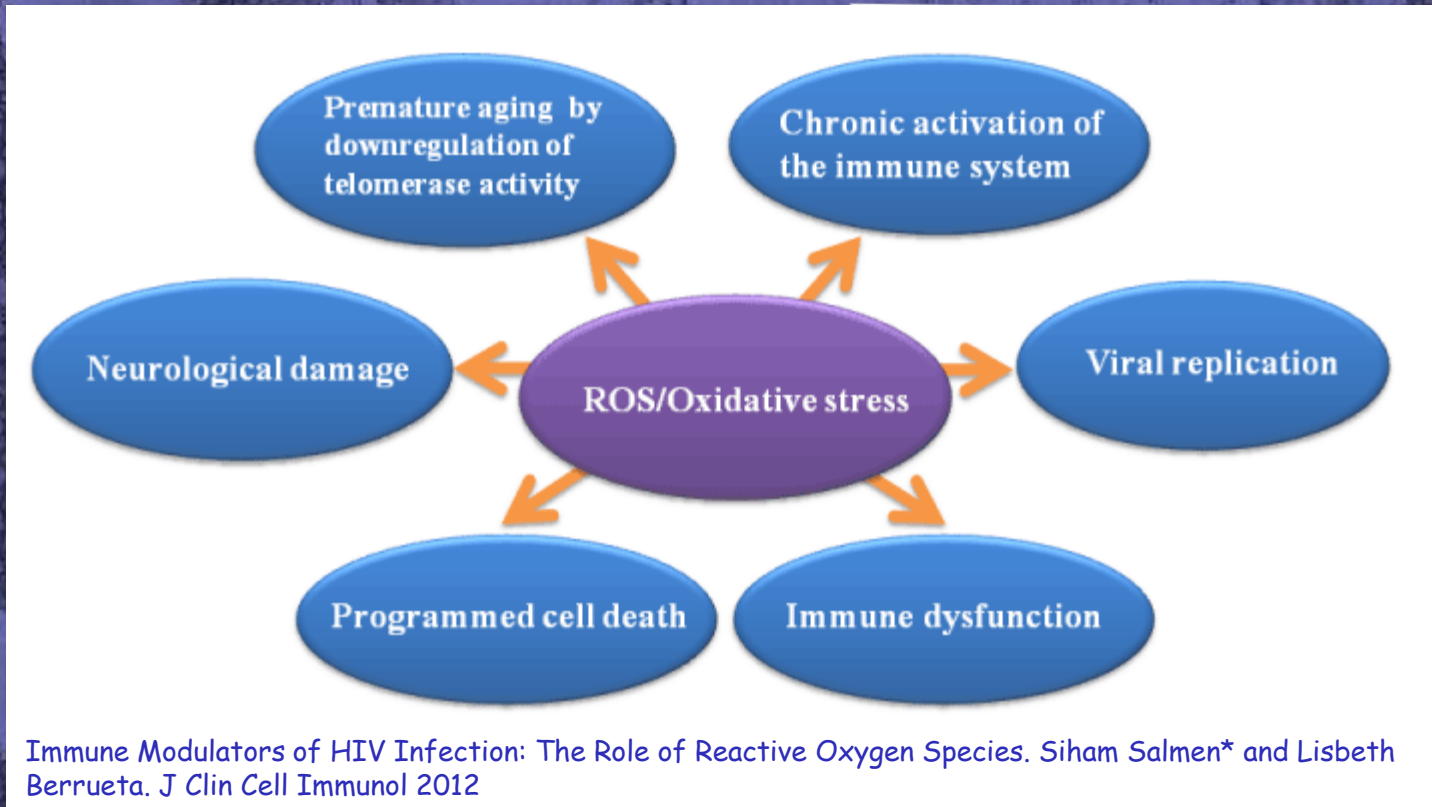
composite



Mecanismos de evasión de la RI

Nef interfiere con:

- Reciclaje del TCR en la sinapsis



c composite

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



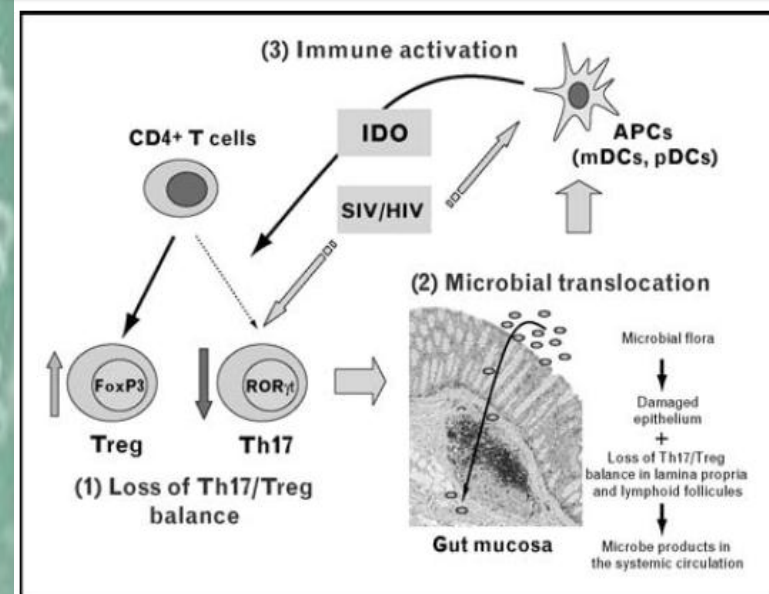
Respuesta reguladora e infecciones crónicas: **Amigos o enemigos**

- **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

- Th17/Treg desbalance en las mucosas durante la infección por **VIH**.
 - Caída de Th17 asociado con progresión e incremento de IDO/kynurenine/3-acido hydroxyanthranilic), se asocia por pérdida de integridad de la mucosa y incremento de la permeabilidad al LPS y activación crónica del sistema inmune
- *Efecto de la terapia antiviral sobre las TREG en HIV.*
 - *Terapia prolongada corrige el desbalance Th17/treg en la mucosa*
- *Controversial: estudios hablan a favor de que se normaliza, otros que indican que estas se mantienen posterior a la terapia*

Asociación entre incremento de la frecuencia de Treg a nivel de las mucosas intestinal (GALT, es el sitio principal de replicación) y carga viral,



Current Opinion in HIV and AIDS 2010:151-157;
Curr Opin HIV & AIDS 5, 2010, Science Trans
Med, 2, 2010; *Viral Immunology*, vol. 25, 2012; *J
Virology*, vol. 85, 2011; *AIDS*, vol. 25, 2011

Respuesta reguladora e infecciones crónicas: Amigos o enemigos

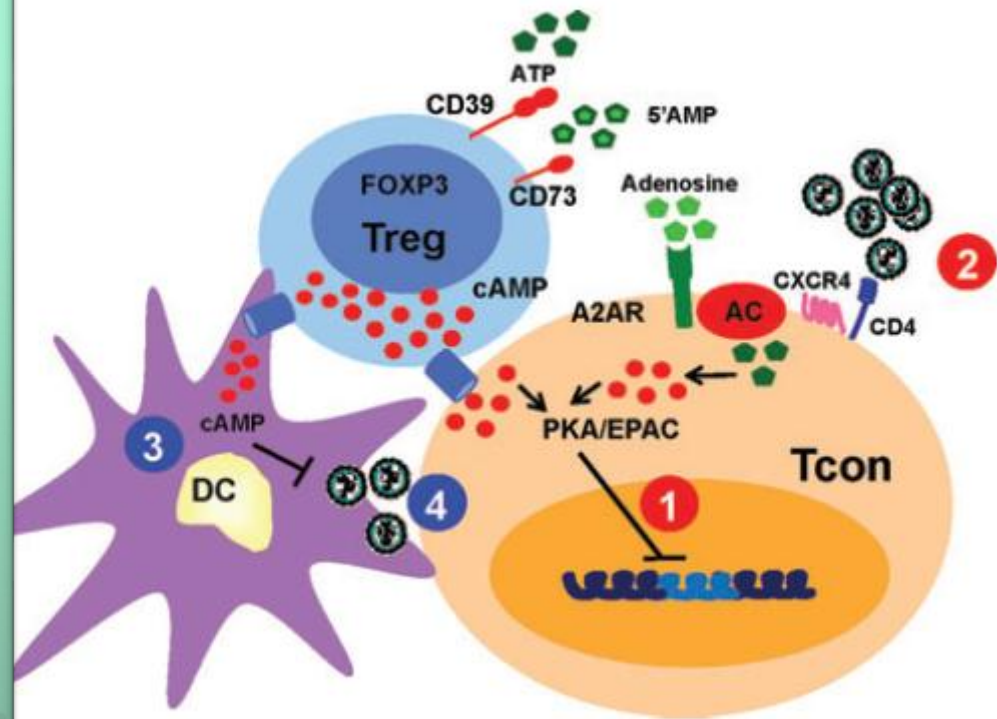
- Virus de la Inmunodeficiencia humana :
 - *Treg y efecto protector*
 - *Treg protege a los individuos de la activación crónica del sistema inmune y disminución del número de células activadas susceptibles a la infección*
 - *Arma de doble filo:*

Respuesta reguladora e infecciones crónicas: Amigos o enemigos

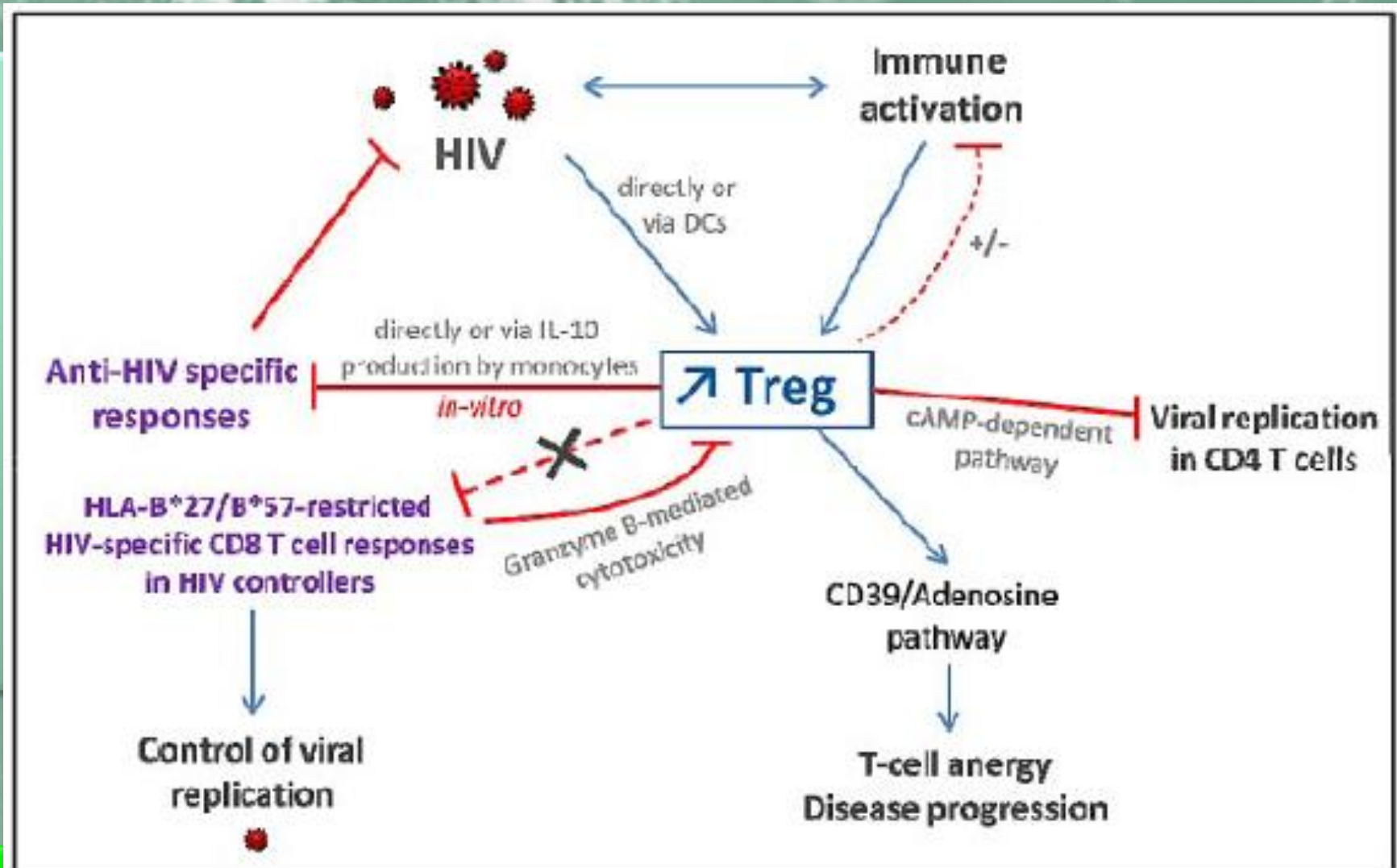
- Virus de la Inmunodeficiencia humana :
FoxP3 inhibe la transcripción del VIH y la detección de células Treg foxp3 + en el timo infectadas por el VIH, sugiere el papel directo del VIH en inducir la generación de Treg.
efecto protector a los individuos de la del sistema inmune del número de células activadas susceptibles a la infección
- *Arma de doble filo:*

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

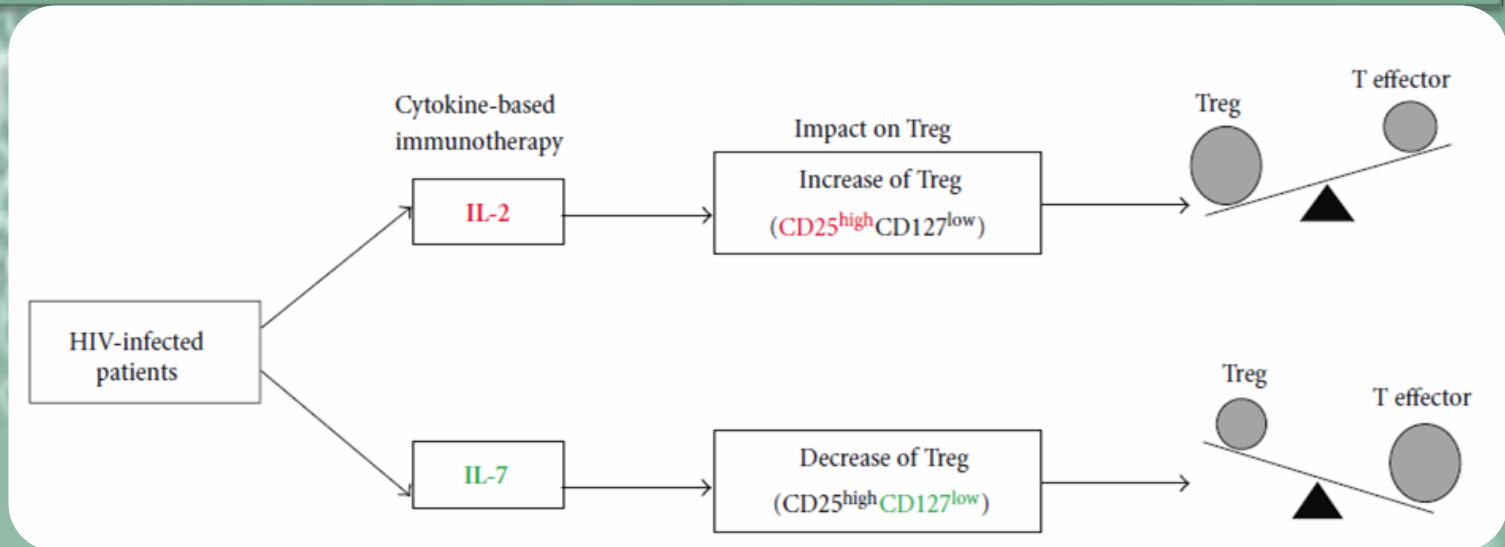


Tolerancia inmunitaria y mecanismos de evasión en la respuesta frente a virus: Estrategias terapéuticas

- 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

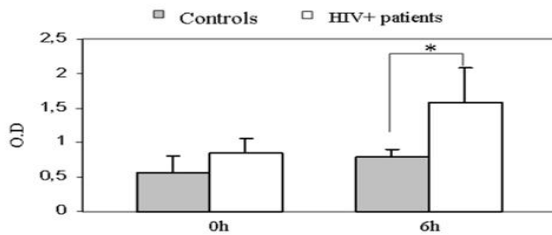
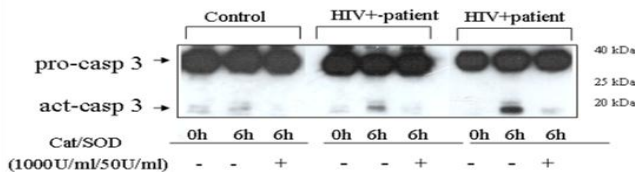
Tolerancia inmunitaria y mecanismos de evasión en la respuesta frente a virus: Estrategias terapéuticas

- 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



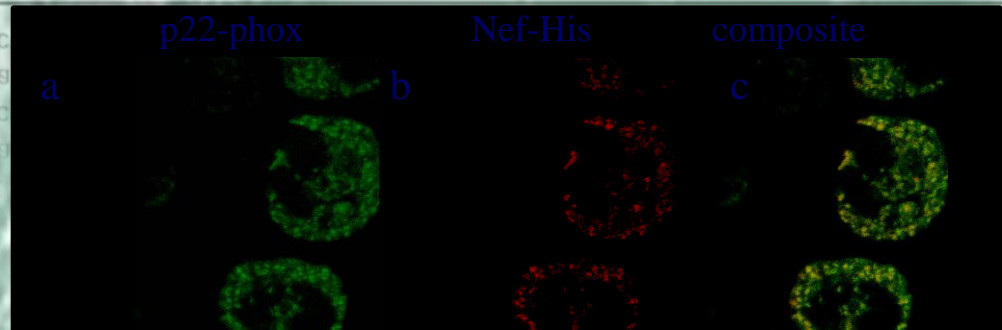
Respuesta reguladora e infecciones crónicas: Amigos o enemigos

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 IL & 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 ⁺ T-lymphopenia	[18]	<u>b</u>
Decreased thymic output	[19]	[19]
Reduced naïve-cell numbers	[18]	[52]
Changes in cytokine profile (IL-2 ^a reduction, IFN-γ 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 ⁺ T-cell population	[20]	[54]
Increased susceptibility to activation-induced cell death <i>in vitro</i>	[25]	[52]
Accumulation of late differentiated cells CD8 ⁺ and CD4 ⁺	[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