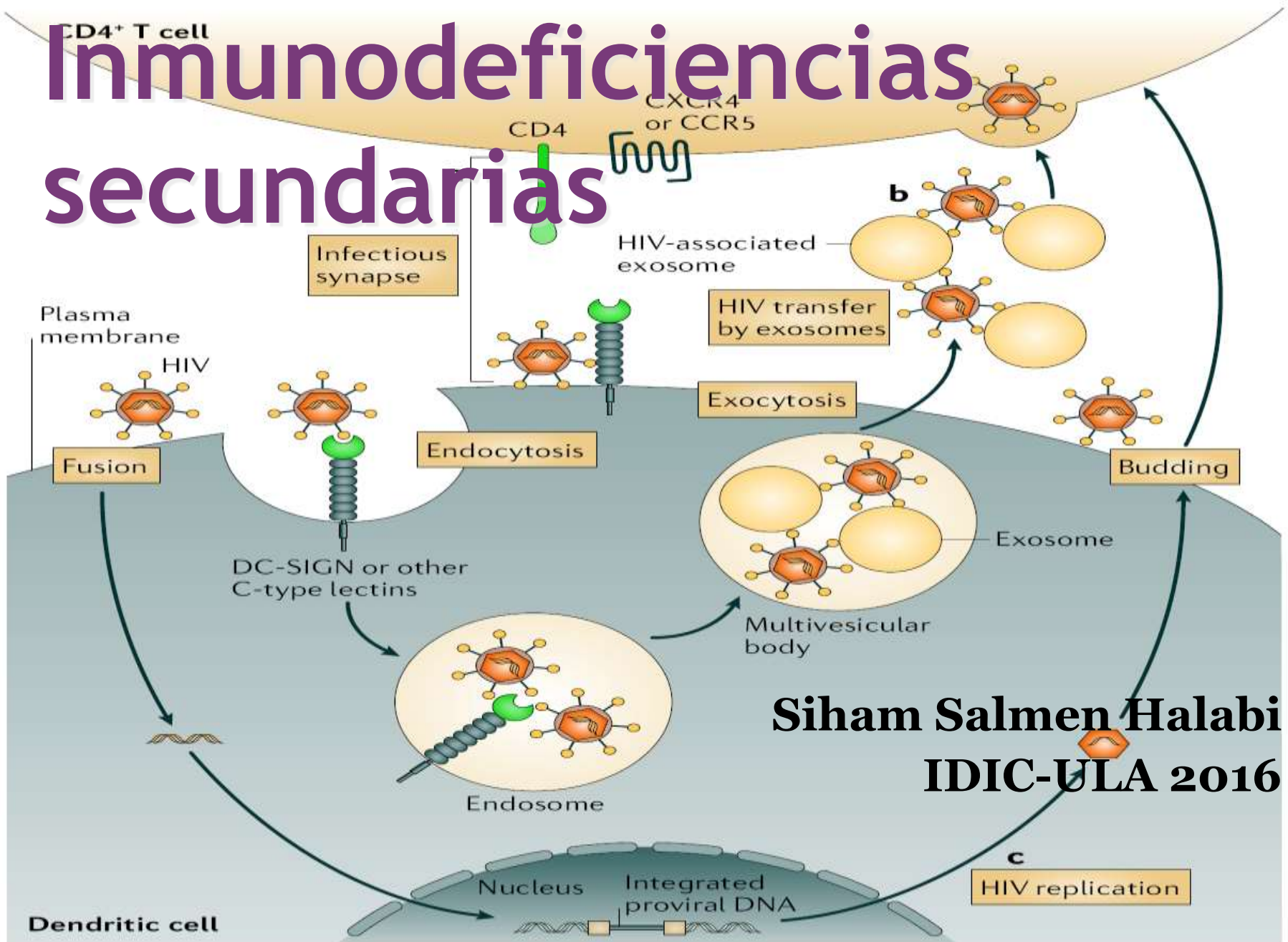


Inmunodeficiencias secundarias



Siham Salmen Halabi
IDIC-UJA 2016

Inmunodeficiencias

¿Como se clasifican?

- **Primarias:** Usualmente, son monogénicas

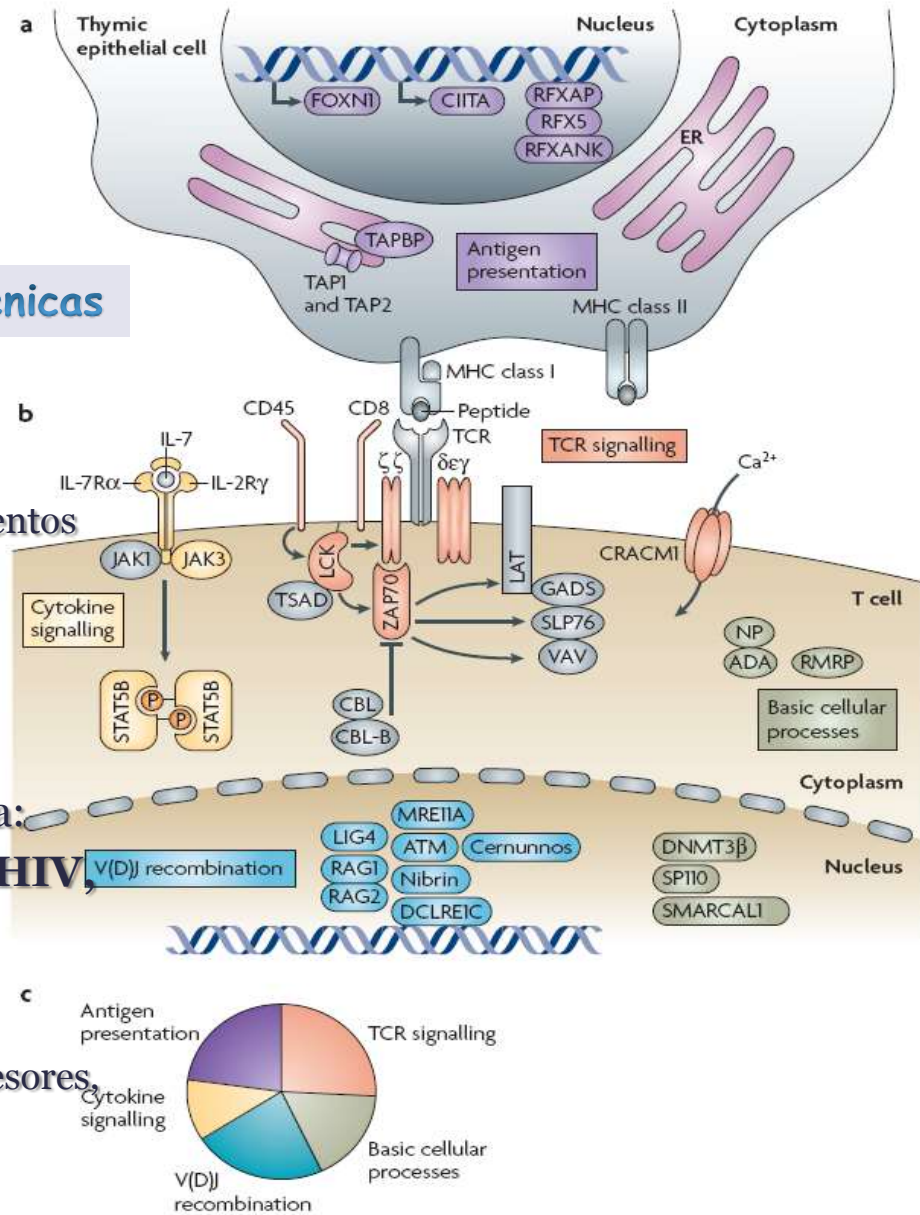
- Errores en los mecanismos de defensa específicos o inespecíficos, derivados de alteraciones **genéticas** que conducen a:

- ✦ Deficiencia funcional de algunos de los elementos de la RI
- ✦ Imposibilidad para el reconocimiento Ag
- ✦ Alteración de la interconexión del SI

- **Secundarias:**

- La causa mas común de inmunodeficiencia:

- ✦ **Secundaria a infecciones virales: HIV, sarampión,**
- ✦ Malnutrición, post-transfusión, infecciones crónicas
- ✦ Secundarias al tratamiento con inmunosupresores, quimioterapias, esteroides, esplenectomía





Inmunopatogenia de la Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

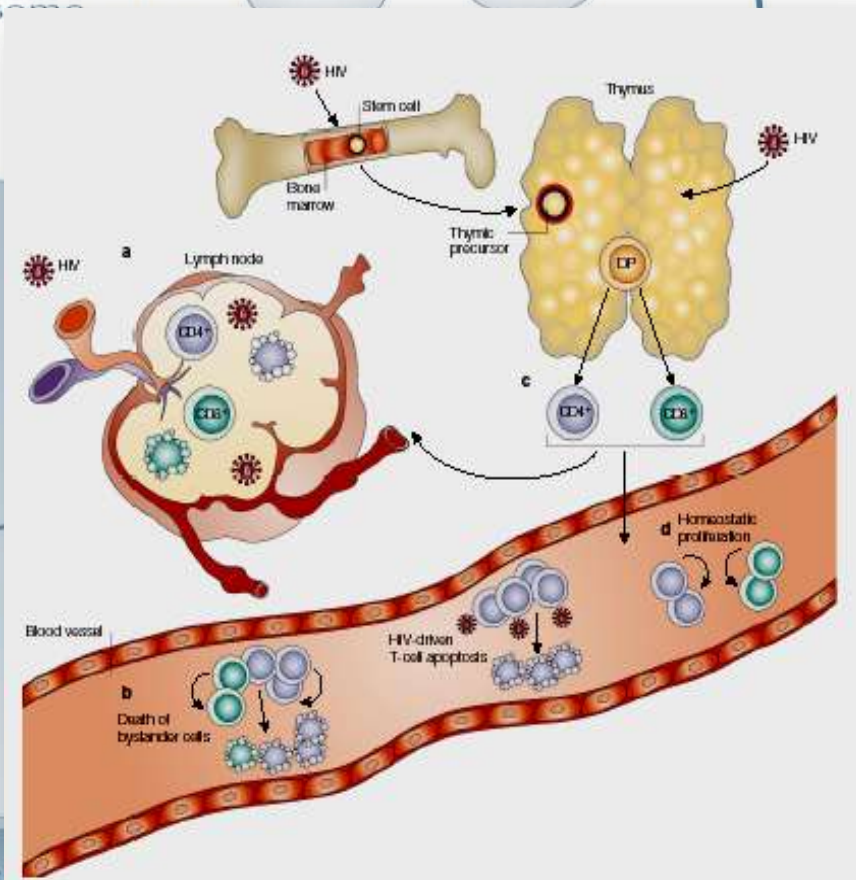
CD4⁺ T cell

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

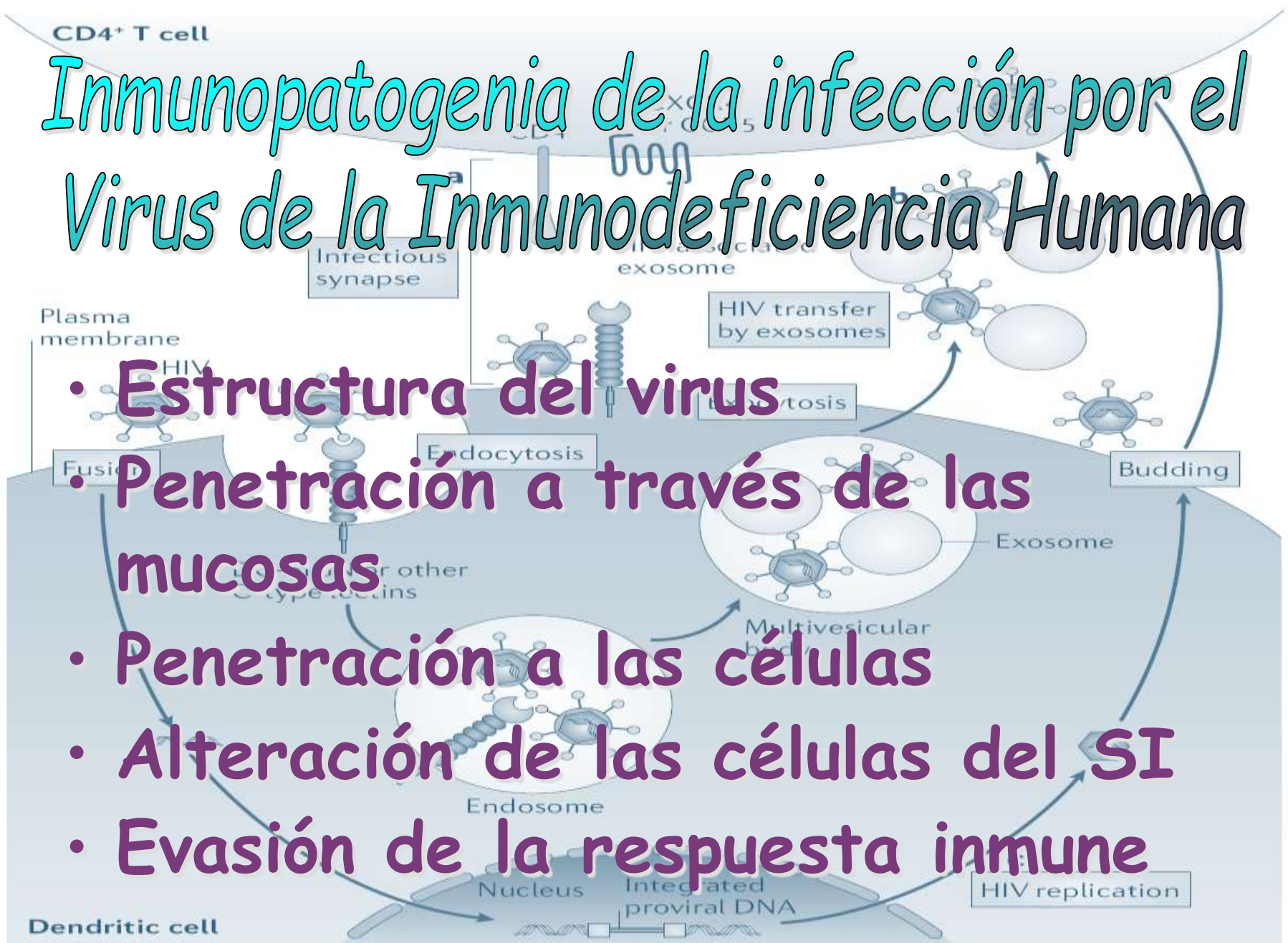
HIV-associated exosome



Dendritic cell

Nucleus
Inte
pro viral DNA

Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

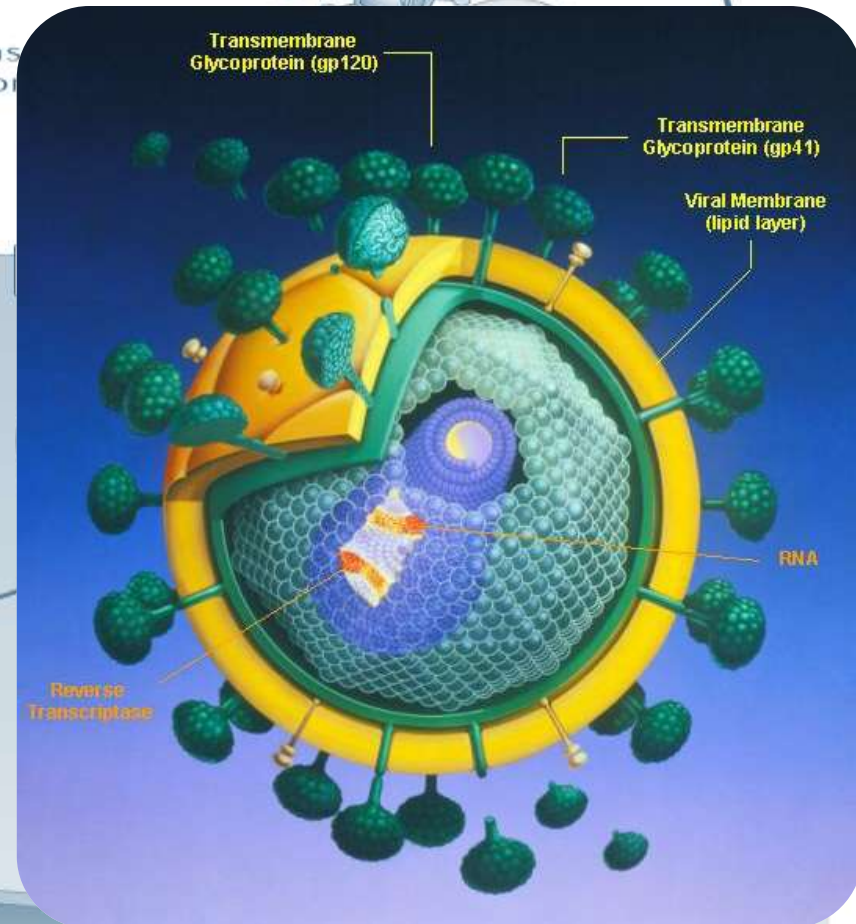


- Estructura del virus
- Penetración a través de las mucosas
- Penetración a las células
- Alteración de las células del SI
- Evasión de la respuesta inmune

CD4⁺ T cell

Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

- **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.**



Dendritic cell

CD4⁺ T cell

Mecanismo de entrada a través de las mucosas

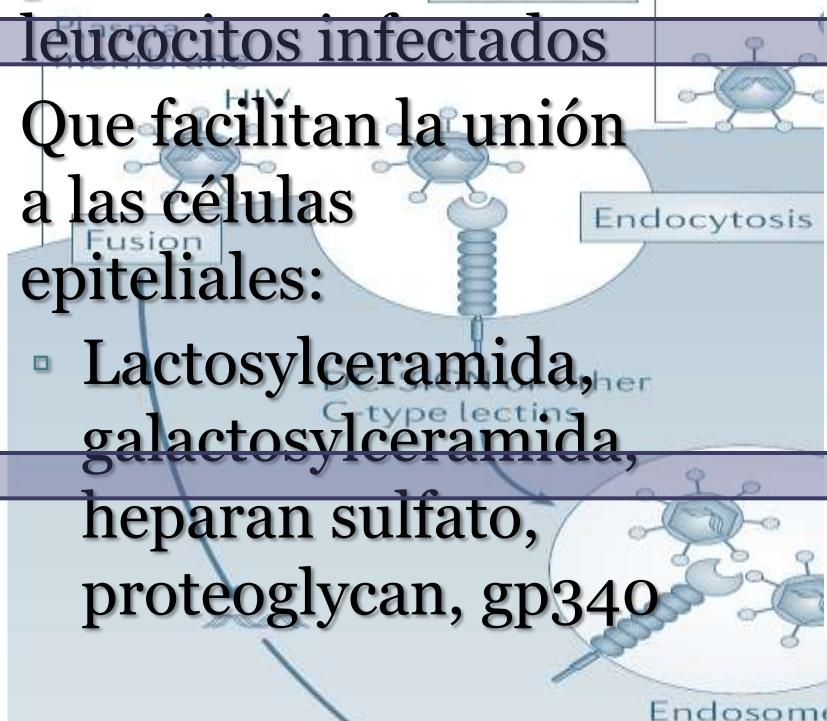
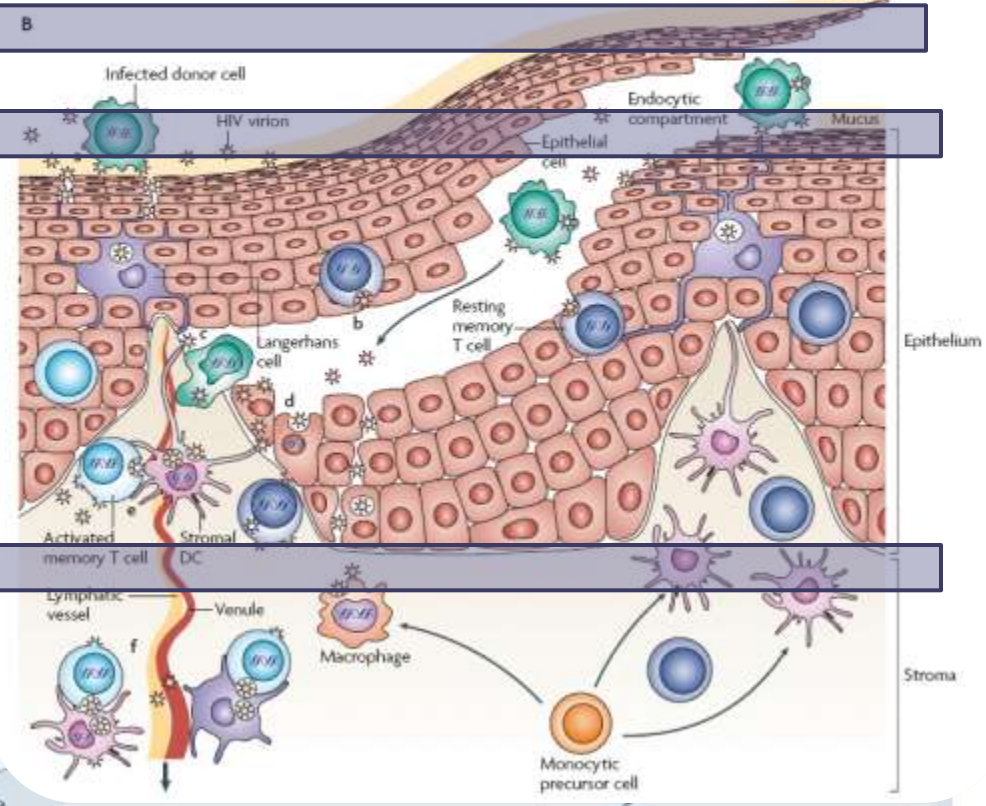
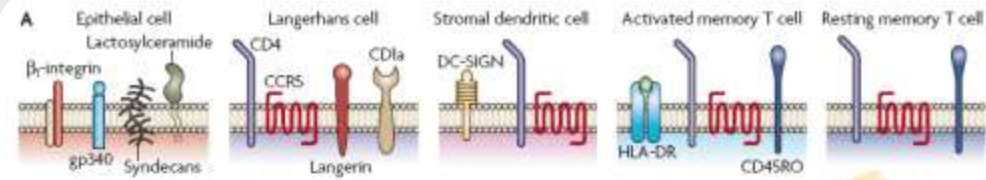
- Transitosis activado por viriones unidos a leucocitos infectados

- Que facilitan la unión a las células epiteliales:

- Lactosylceramida, galactosylceramida, heparan sulfato, proteoglycan, gp340

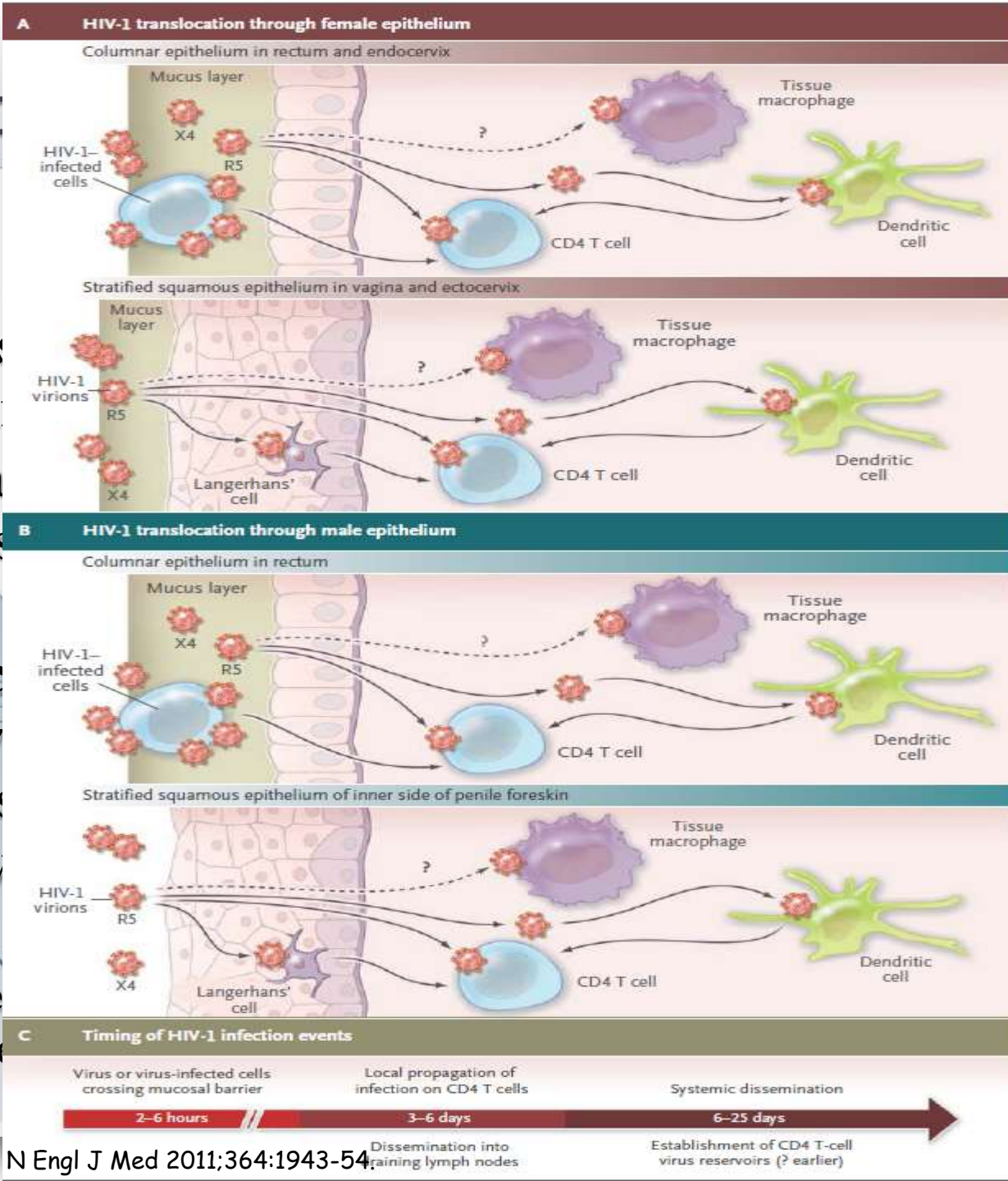
- Viriones libres penetran por las uniones gap

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

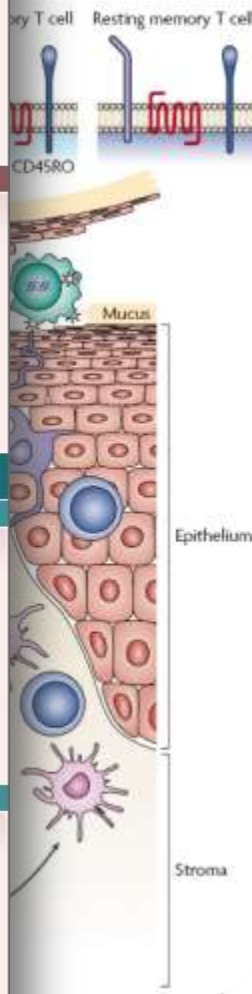


Mecanismo

- Transito de viriones por leucocitos inactivos
- Que facilita el acceso a las células epiteliales:
 - Lactosylated galactosyl heparan sulfate proteoglycans
- Viriones libres por las uniones



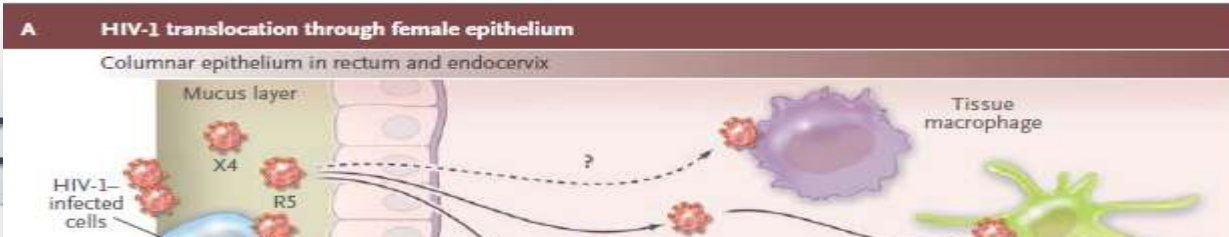
osas



transcitosi)
a DC,

Mecanismo

CD4⁺ T cell



osas
 Memory T cell Resting memory T cell

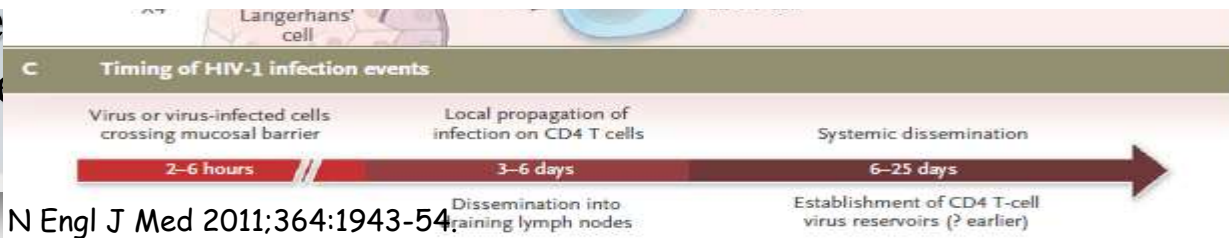
Table 2. Anti-HIV soluble saliva factors

Anti-HIV factor	Mechanism of action	Concentration in saliva	References
Alpha-defensins	Unknown	1.4–4 mg/mL	(183, 187, 192–194, 279)
Beta-defensins	Inactivate transcytosed virus; Reduce CXCR4 expression	hBD2: 1.2–21 ng/ml; hBD3: 50–931 ng/ml	(112, 190, 191, 280)
CCL4	CCR5 binding	800 ng/ml	(172, 281)
Cystatin	Unknown	1–2 µg/ml	(154)
Erythropoietin	Unknown	Present	(173, 282)
IL15	Unknown	Present	(174, 283)
Lactoferrin	Bovine form blocks DC-SIGN binding; Human form unknown	6–30 µg/ml	(154, 168–170)
Long-chain fatty acids	Unknown	Present	(175, 284)
Lysozyme	Unknown	8–16 µg/ml	(154)
Mucins	HIV aggregation; Strip gp120 from virus; DC-SIGN binding (Muc1)	1.9 mg/ml	(162–165, 285)
Salivary agglutinin (gp340)	Unknown	Present	(166, 167)
Secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI)	Annexin II binding; Inactivates transcytosed virus	4–24 µg/ml	(112, 154, 169, 176–179, 181)
sTLR2	Unknown	Present	(171)
Theta-defensins (retrocyclins)	CD4, GalCer, and HIV Env binding	Unknown	(195–197)
Thrombospondin-a (TSP-1)	HIV aggregation; Binds CD4	1.1–12.8 µg/ml	(160, 161)

40

© 2013 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd
 Immunological Reviews 254/2013

• Viriones libre
 por las uniones
 Dendritic cell

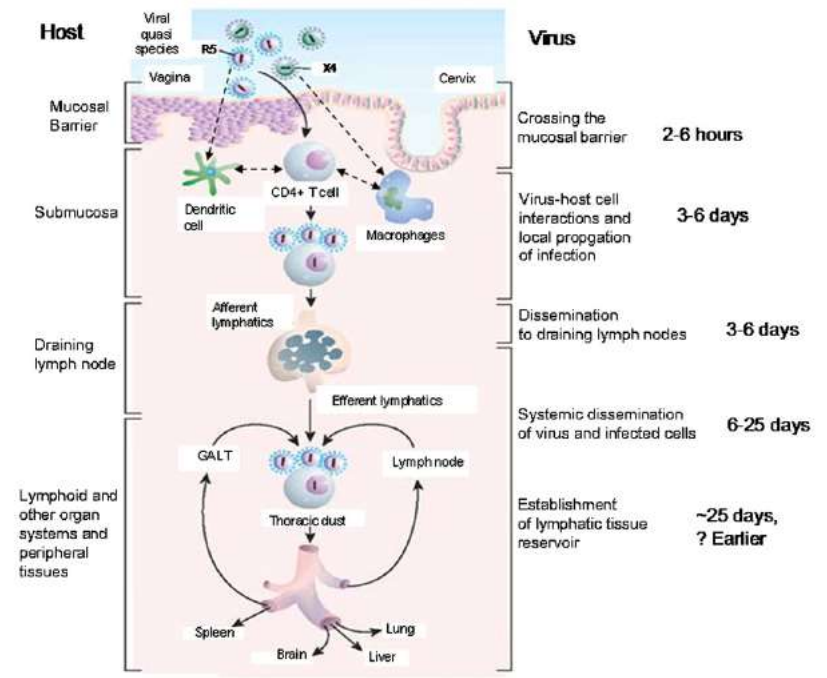
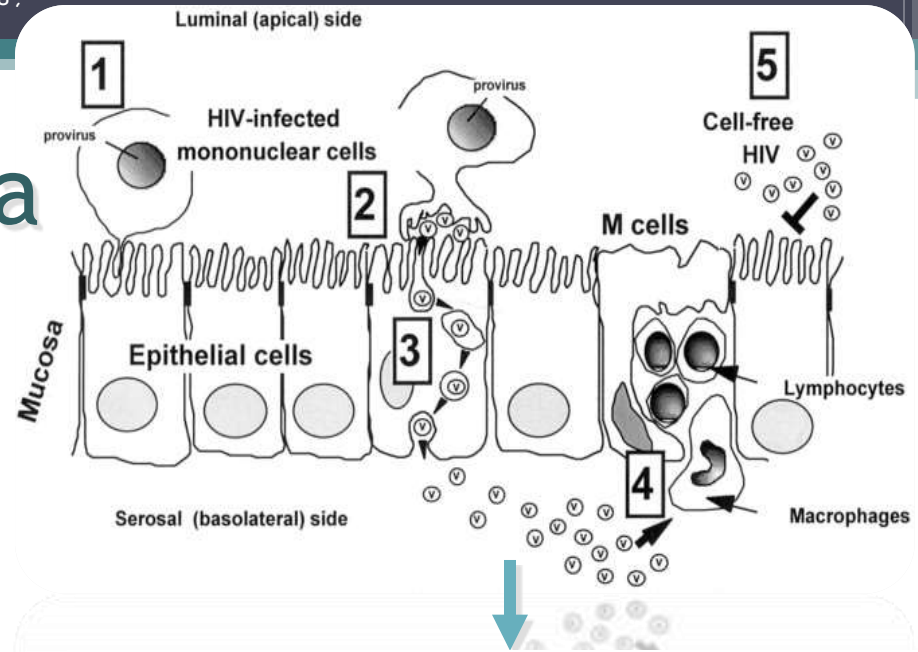


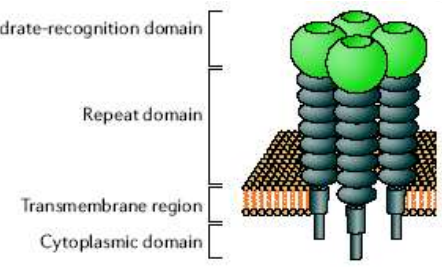
transcitos) a DC,

Inmunopatogenia de la Infección por VIH

¿Cómo logra establecer contacto con el sistema inmune?

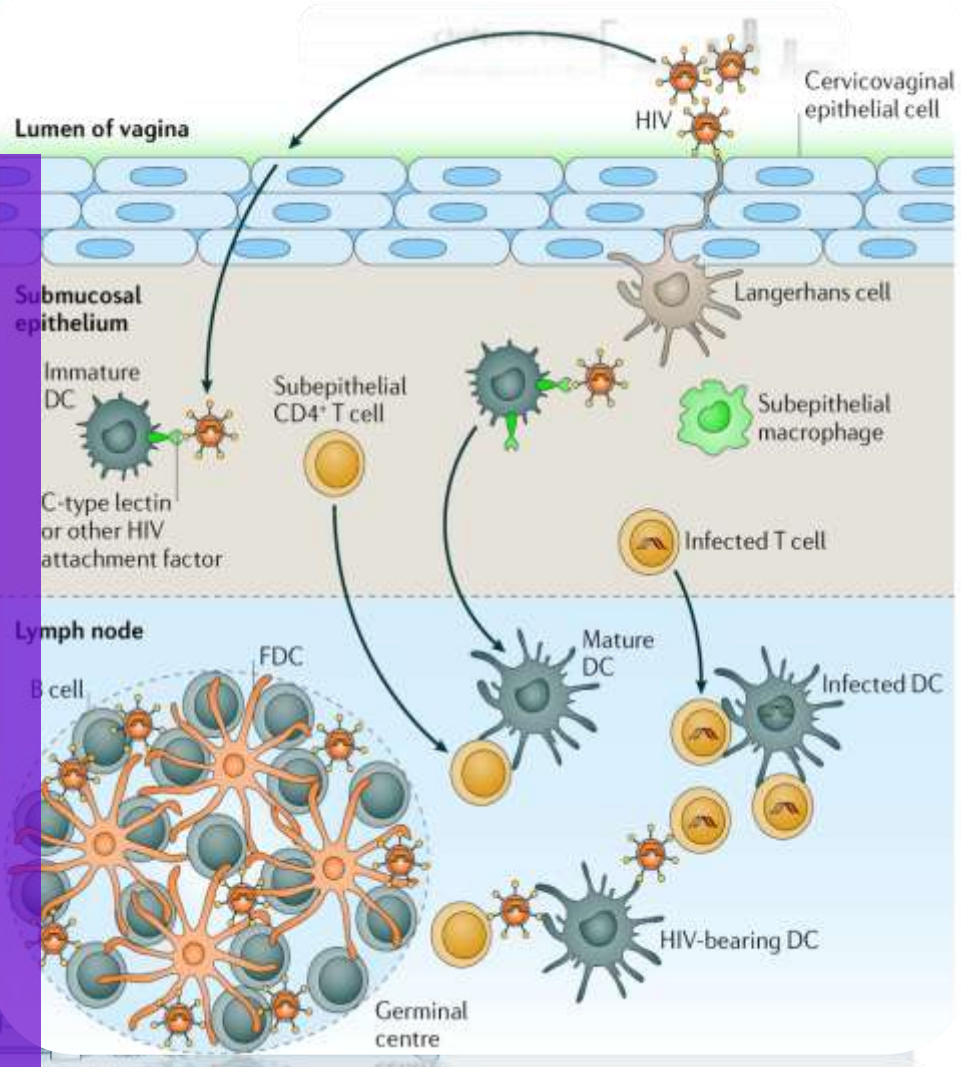
- Las mucosas juegan un papel fundamental en la transmisión del virus
 - VIH es transportado en vesículas (transcitosis) y liberado a células dendríticas (DC), macrófagos y T-CD4, por dendritas emitidas por las DC, o transferencia intercelular
 - Daño al epitelio (trauma o co-infección)
 - 10 días post-infección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



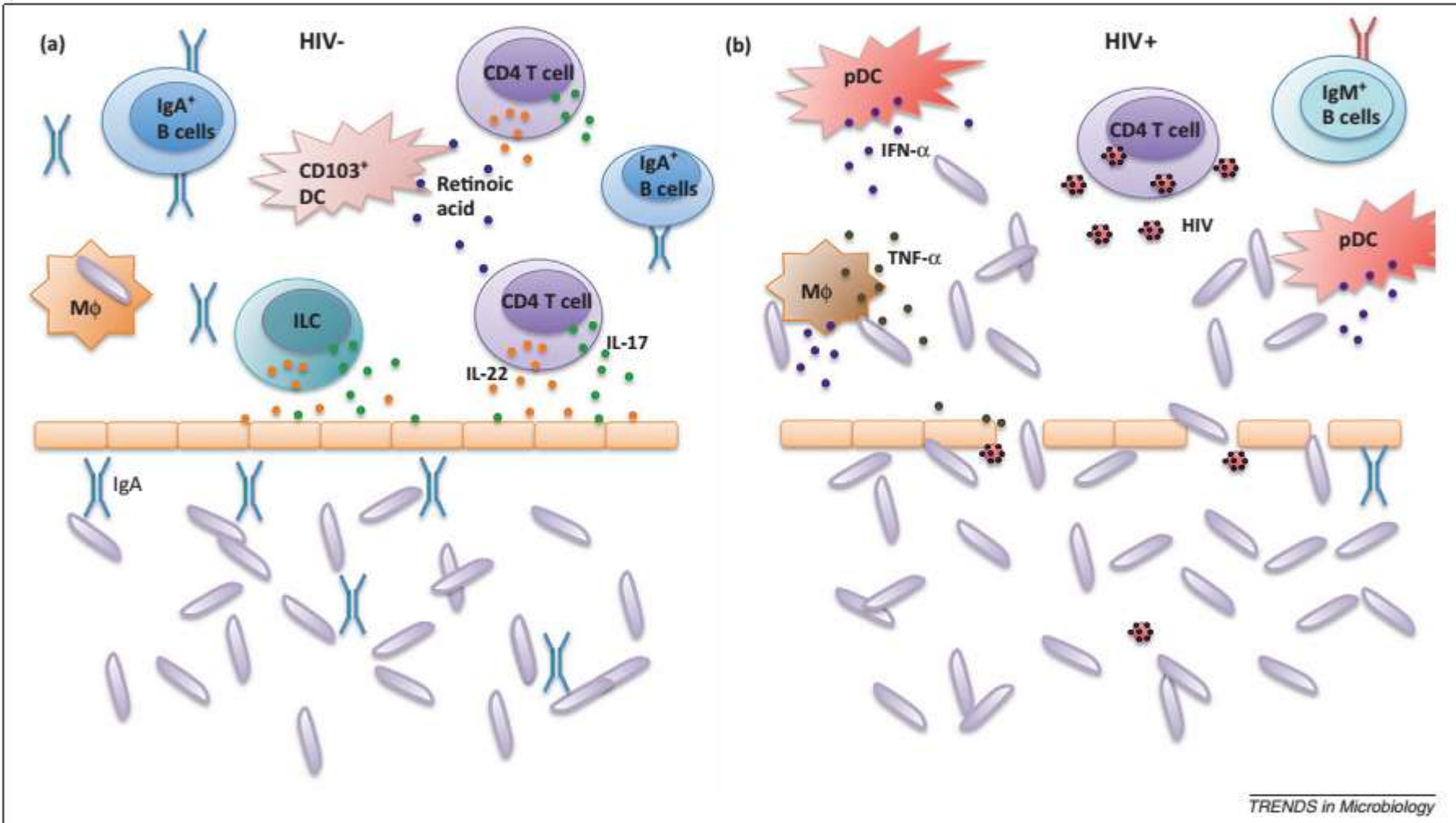
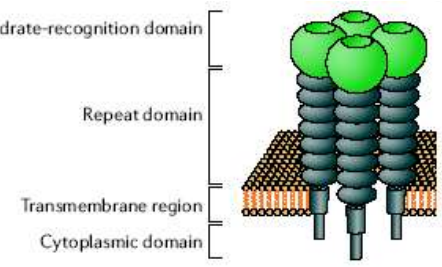


Inmunopatogenia de la Infección por VIH

- Subpoblaciones de DCs son susceptibles al VIH (perdida de CD103 mucosal)
 - 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



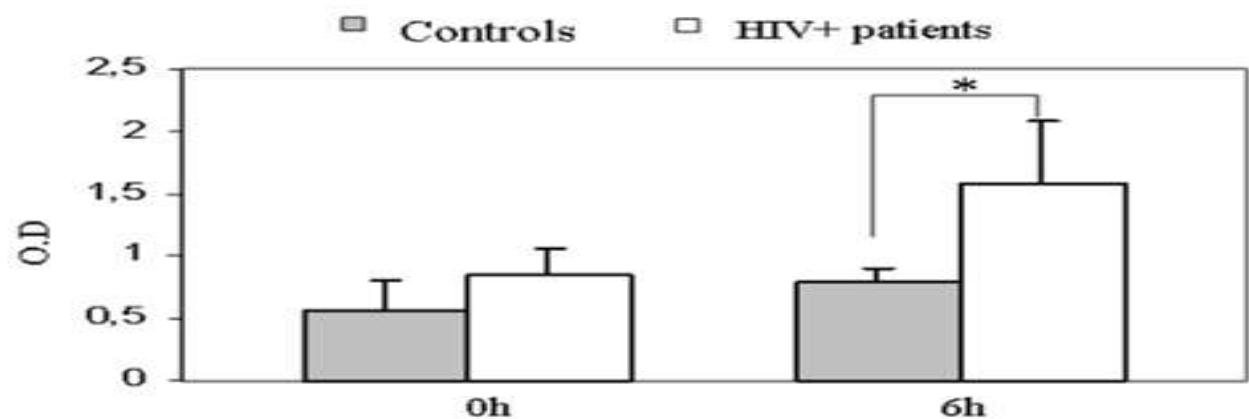
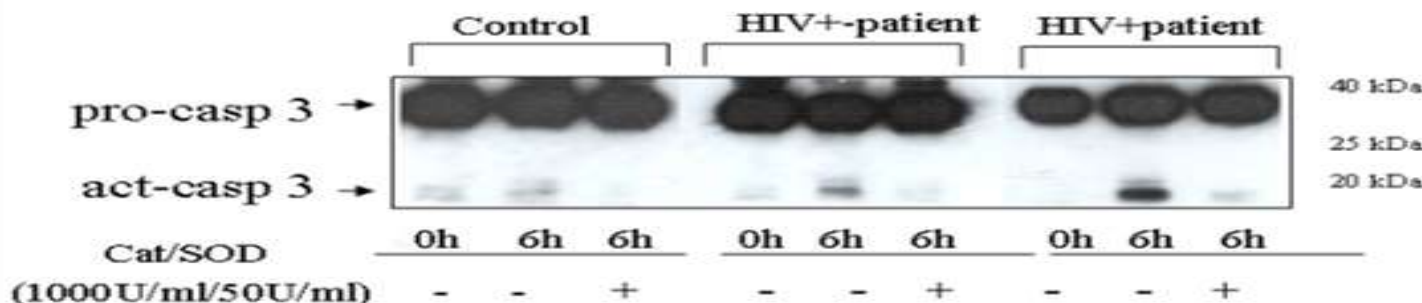
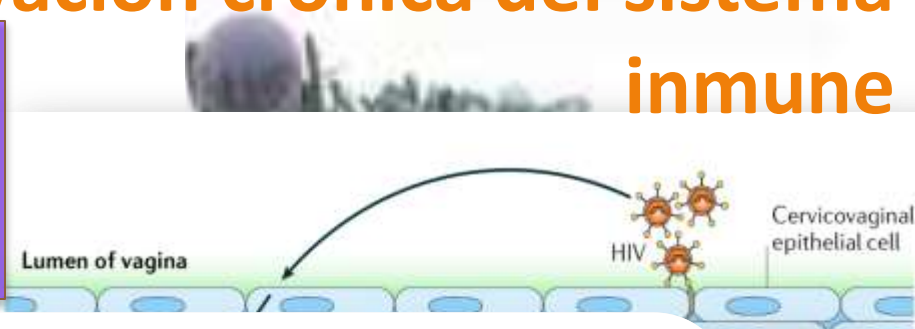
Inmunopatogenia de la Infección por VIH



TRENDS in Microbiology

Apoptosis y activación crónica del sistema inmune

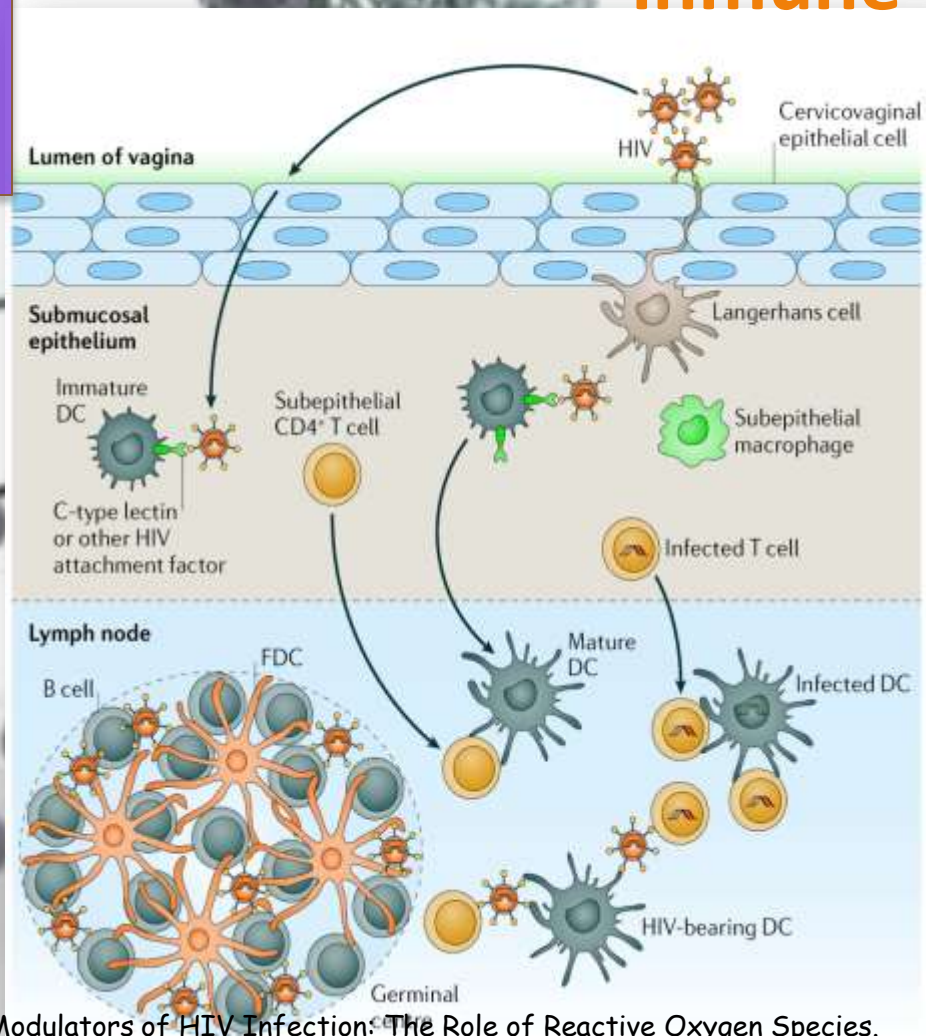
Alteración de la integridad de la mucosa (depleción de T de memoria y Th17) asociados con activación crónica del sistema inmune)= LPS circulante



Apoptosis y activación crónica del sistema inmune

Alteración de la integridad de la mucosa (depleción de T de memoria y Th17) asociados con activación crónica del sistema inmune)= LPS circulante

- **Traspaso microbiano o de sus productos (LPS) por pérdida de la integridad, activación crónica de TLR7: 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).**



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

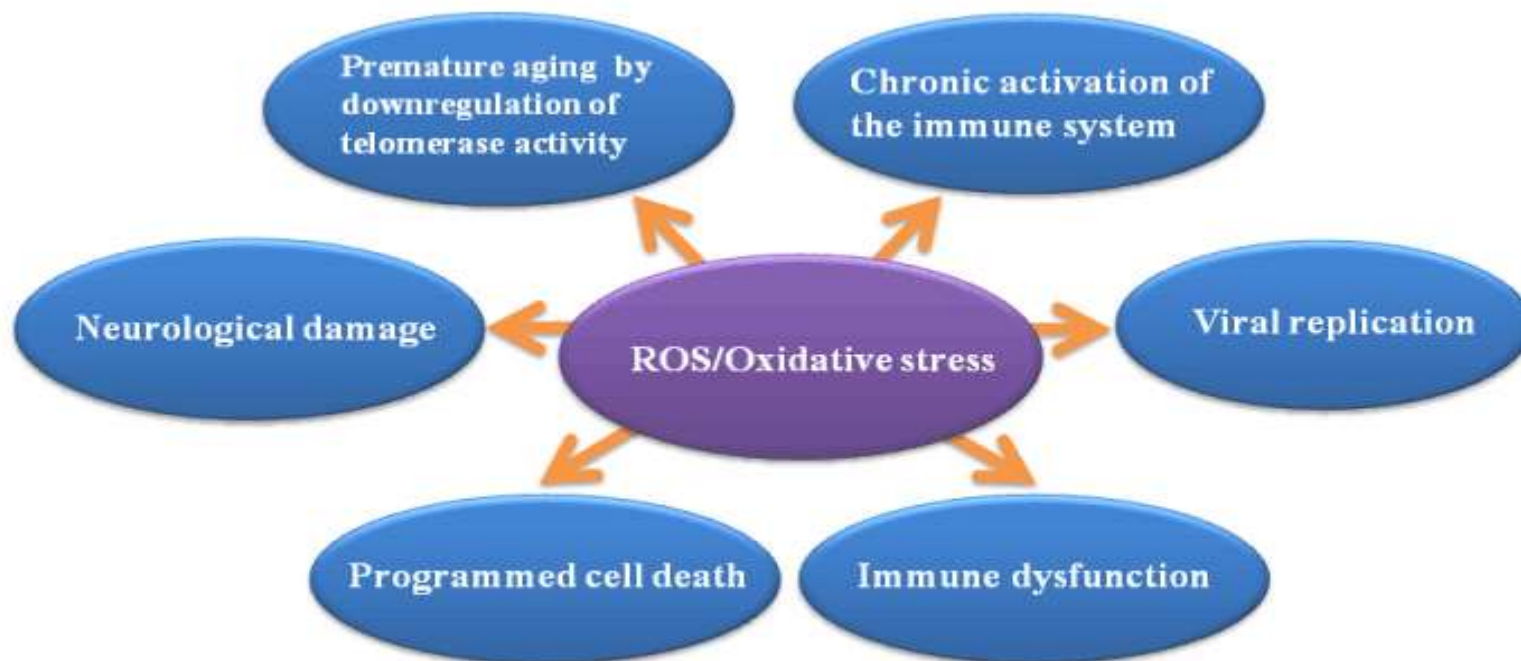
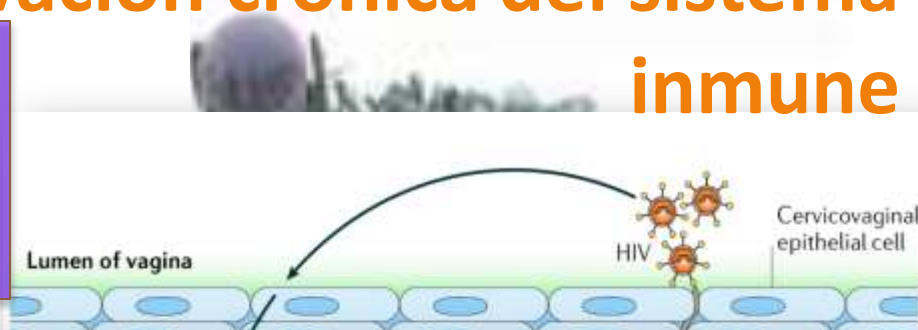
Le Rouzic et al Retorvirology 2005, 2:11,

Salmen S, Treran-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, Trop J Biol Sci Technol 2012, J Clin Cell Immunol 2012, Trop J Biol Sci Technol 2012 (accepted for publication)

Apoptosis y activación crónica del sistema inmune

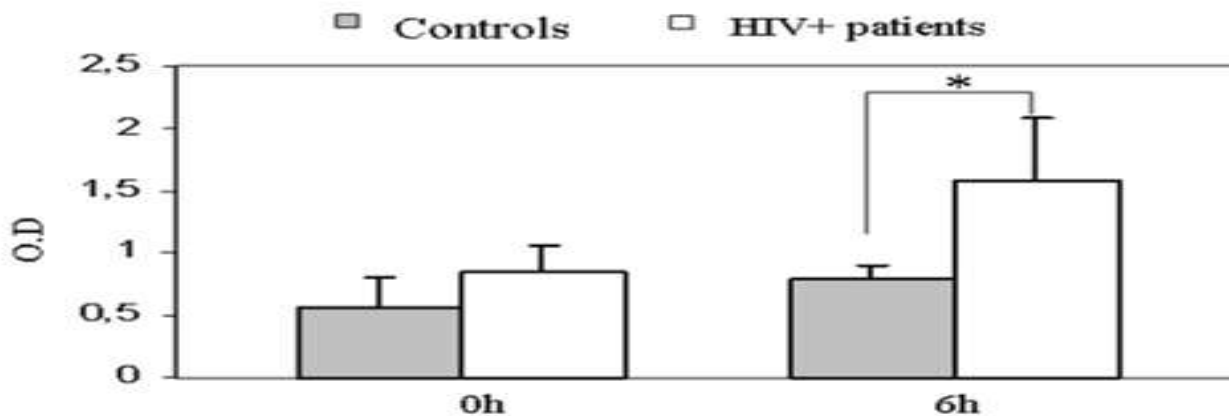
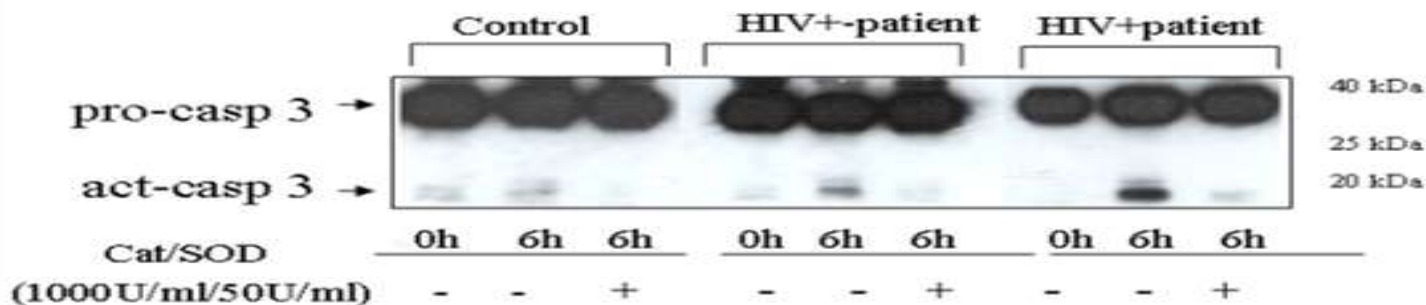
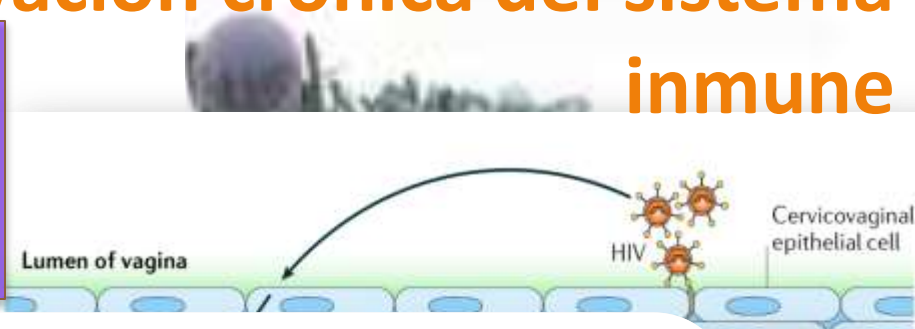
Alteración de la integridad de la mucosa (**depleción de T de memoria y Th17**) asociados con activación crónica del sistema inmune)= LPS circulante



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

Apoptosis y activación crónica del sistema inmune

Alteración de la integridad de la mucosa (depleción de T de memoria y Th17) asociados con activación crónica del sistema inmune)= LPS circulante



CD4⁺ T cell

Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

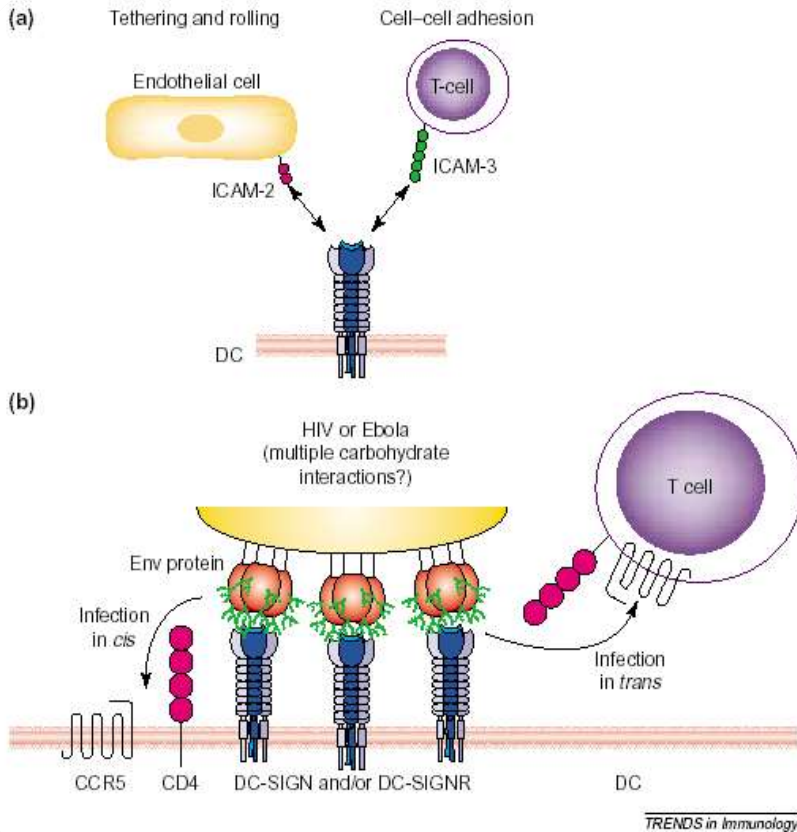
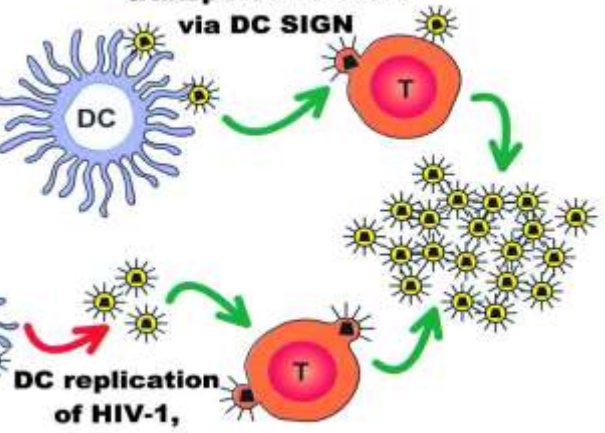
Infectious synapse

HIV-associated exosome

HIV transfer

HIV-1

capture and transport to T cells via DC SIGN

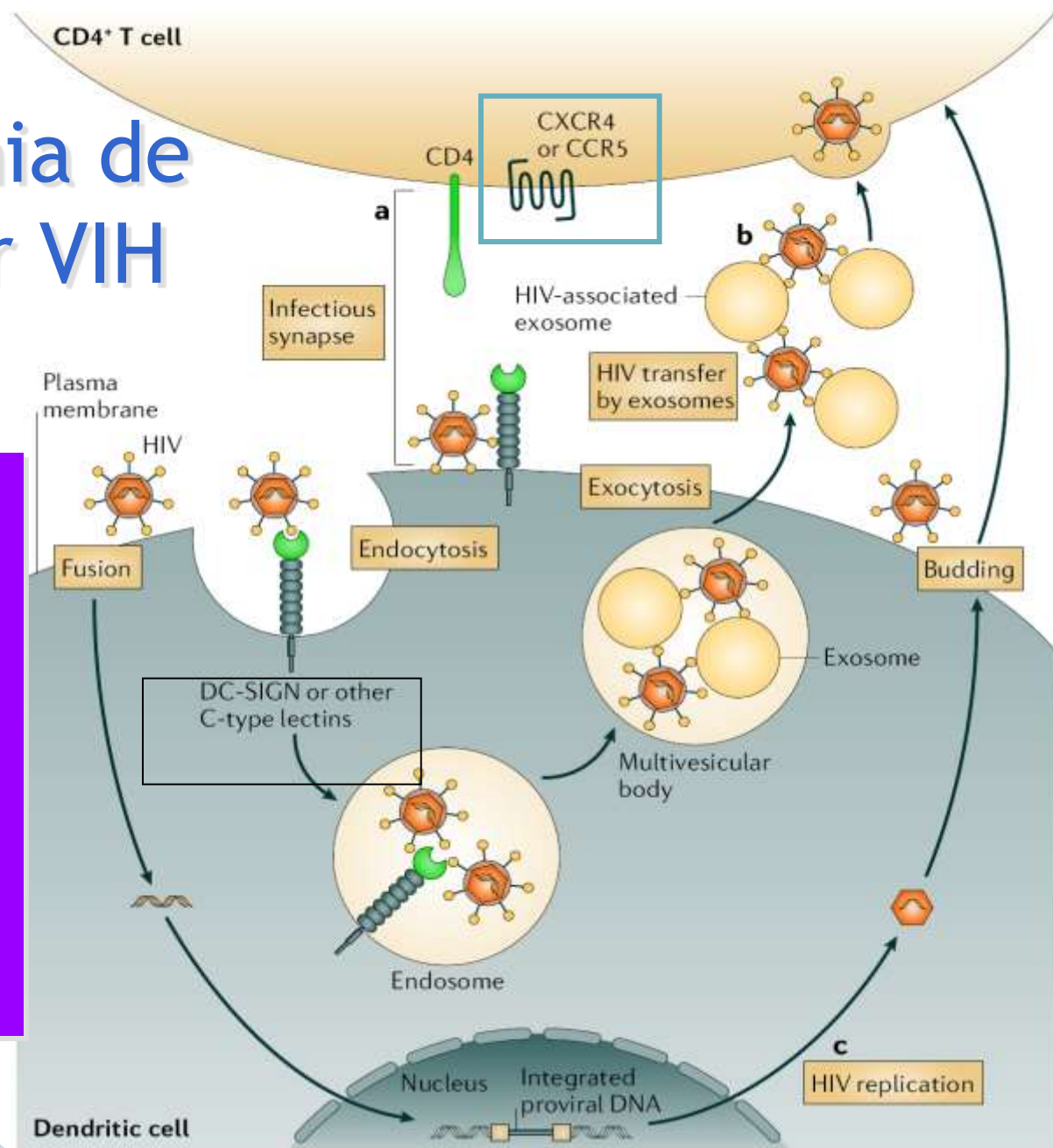


Dendritic cell

- Virus infecta mas eficazmente cuando está unido a una célula (DC-SIGN y moléculas relacionadas: DC-SIGNR (células endoteliales, hígado, placenta, NL)
- 21-28 días cuando la replicación ocurre en los NL, se detecta la viremia en plasma

Inmunopatogenia de la Infección por VIH

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



CD4⁺ T cell

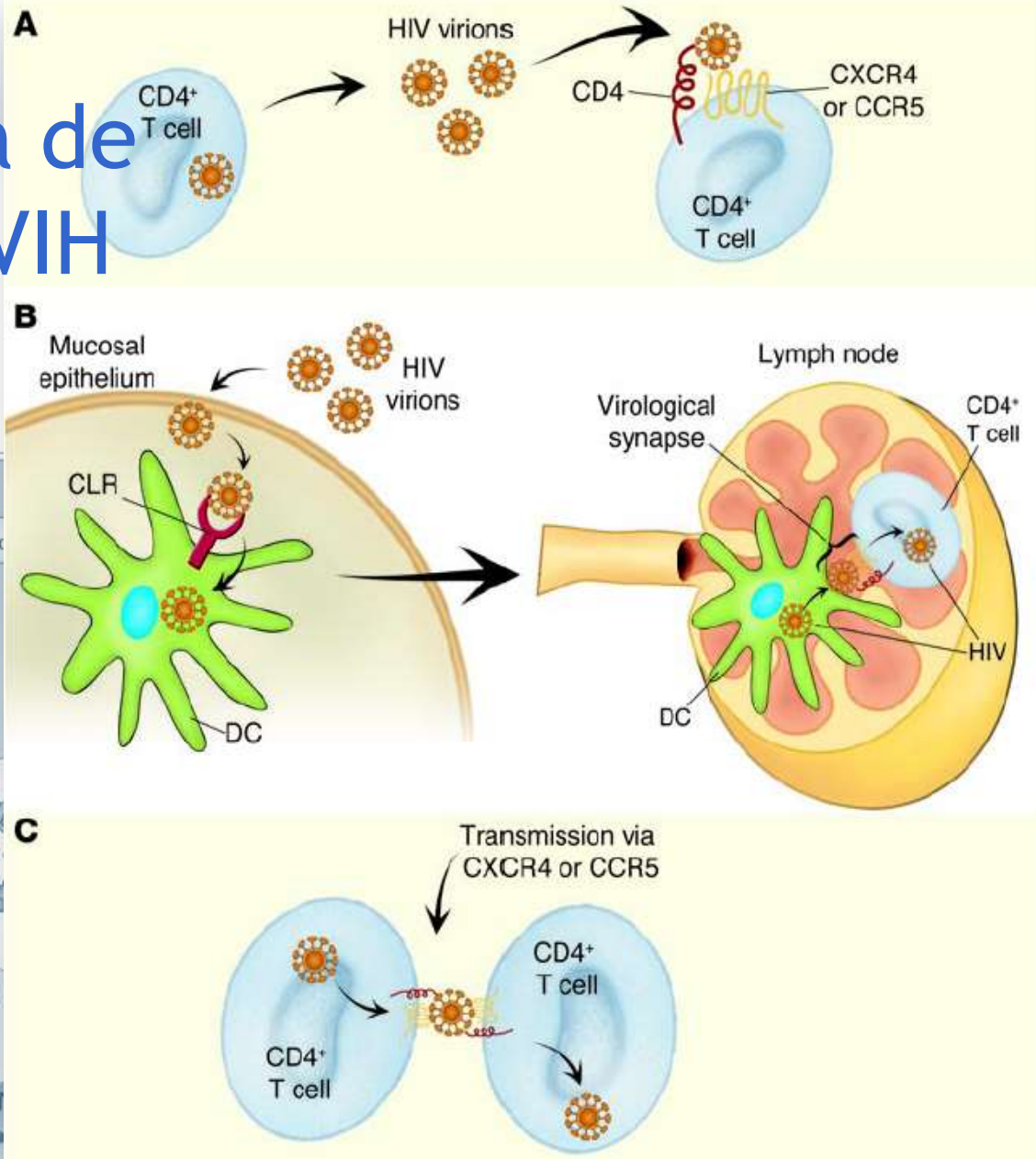
Inmunopatogenia de la Infección por VIH

Infectious synapse

Plasma membrane

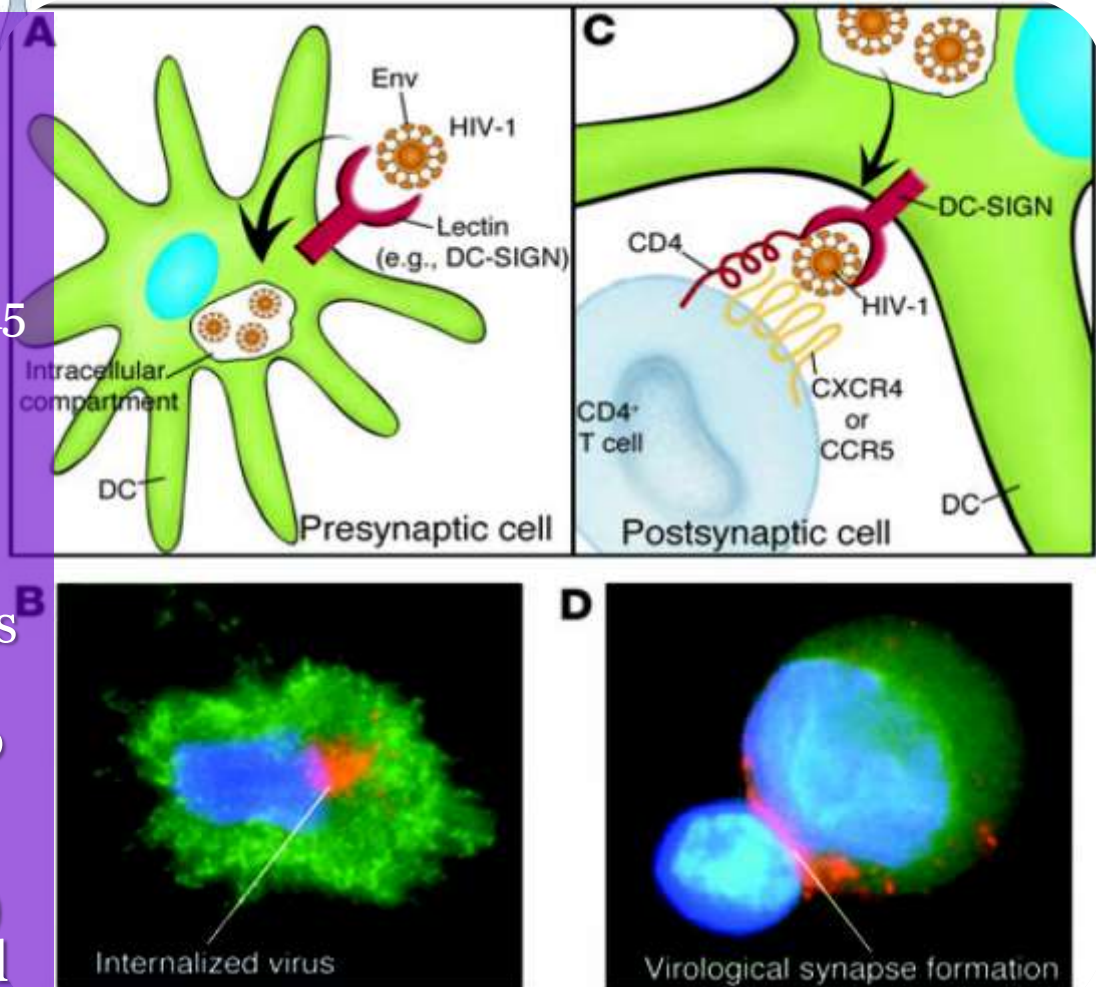
- Establecimiento de sinapsis virológica:
 - DC-linfocitos T
 - Linfocitos T-Linfocito T

Dendritic cell



Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

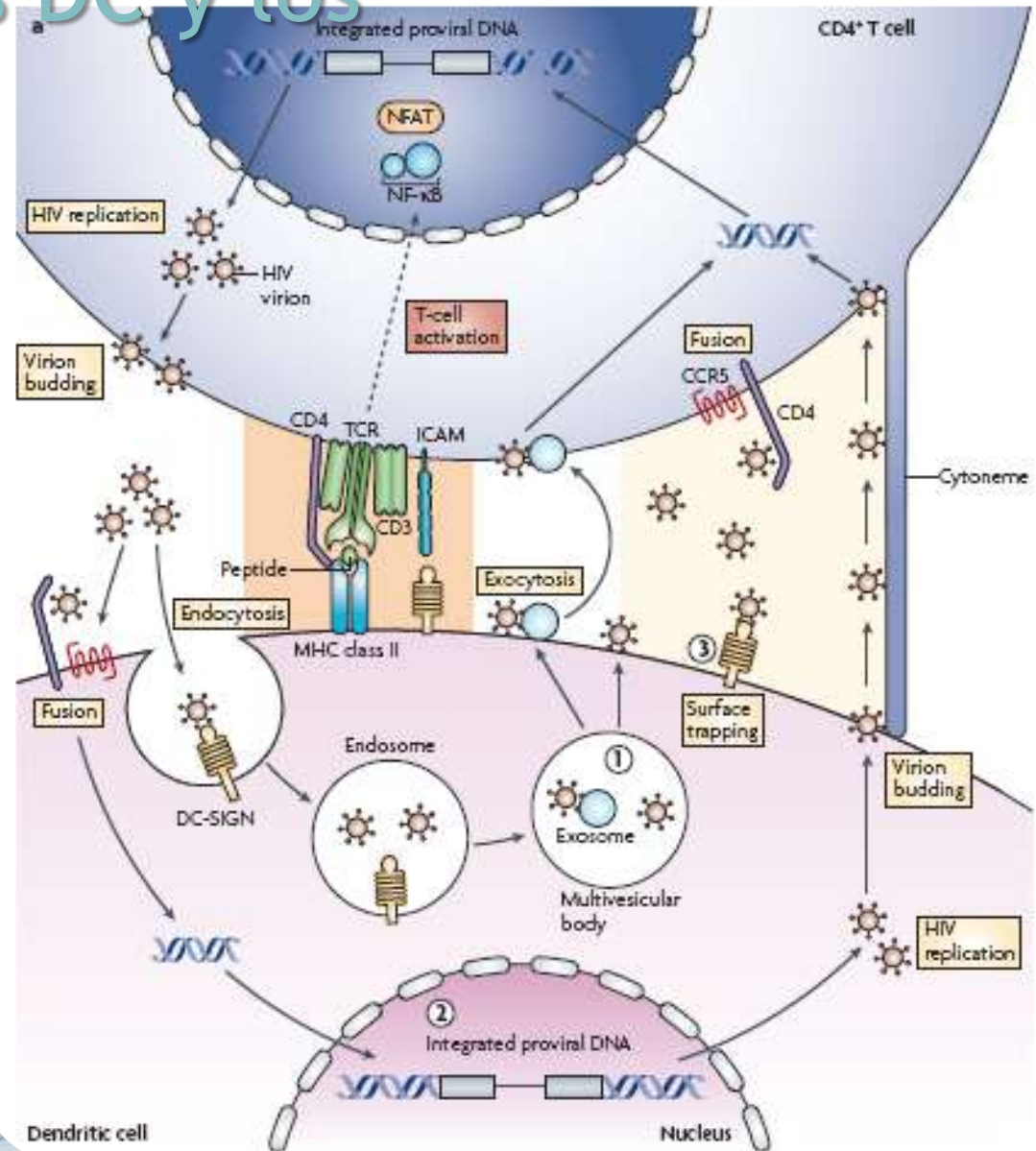
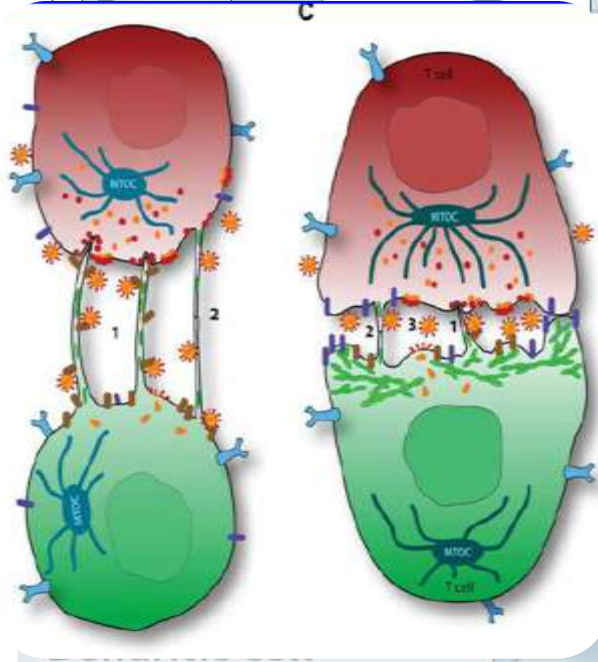
- La DC establece múltiples contactos transitorios con linfocitos T no necesariamente específicos
- Sinapsis virológica
 - Reclutamiento de CD4 y CCR5 al sitio de contacto
 - El virus transferido por transporte vesicular
- T de memoria CCR5+ residentes de las mucosas, son mayormente infectadas
- 20% 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



CD4⁺ T cell

Contacto entre las DC y los linfocitos T

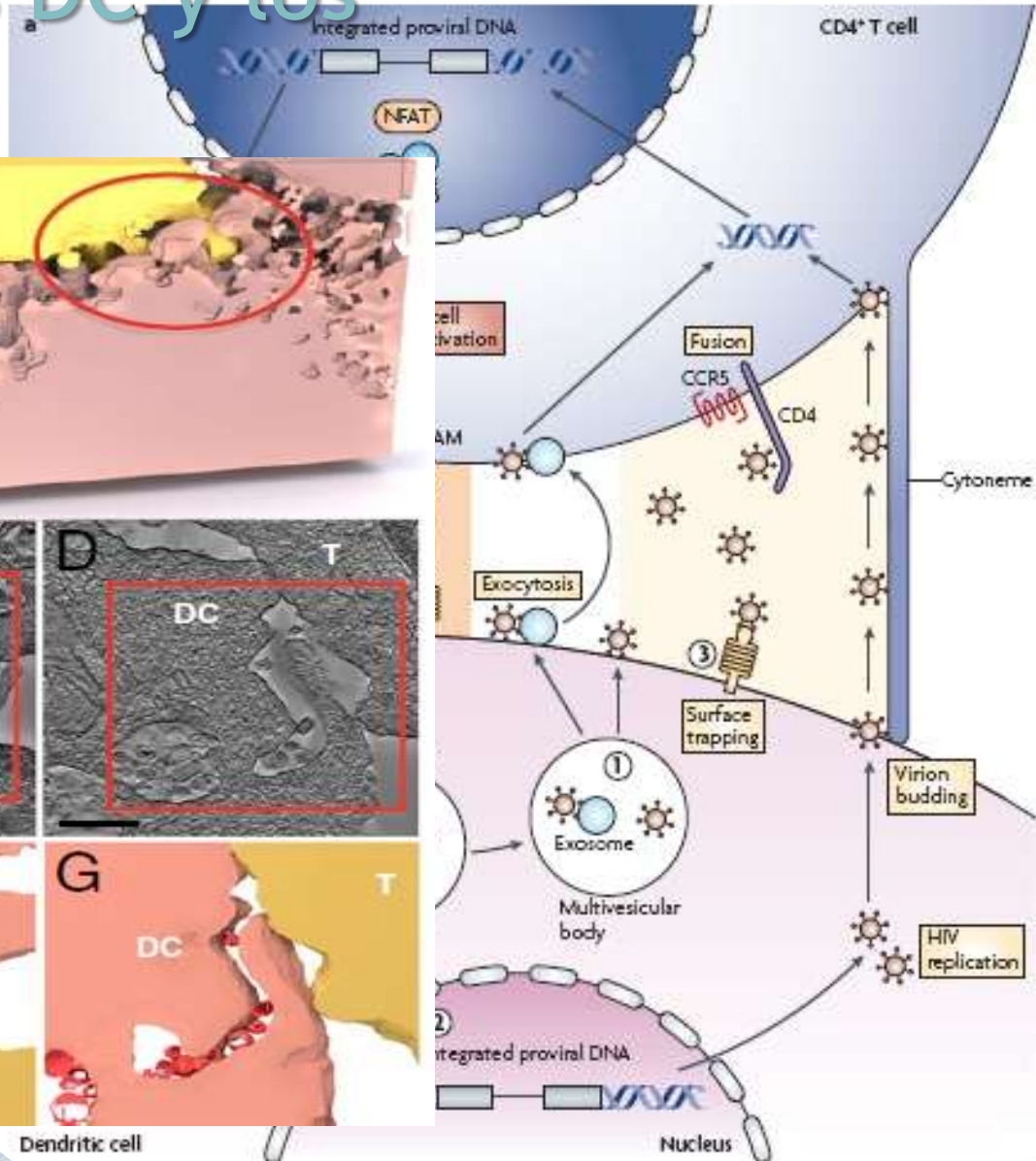
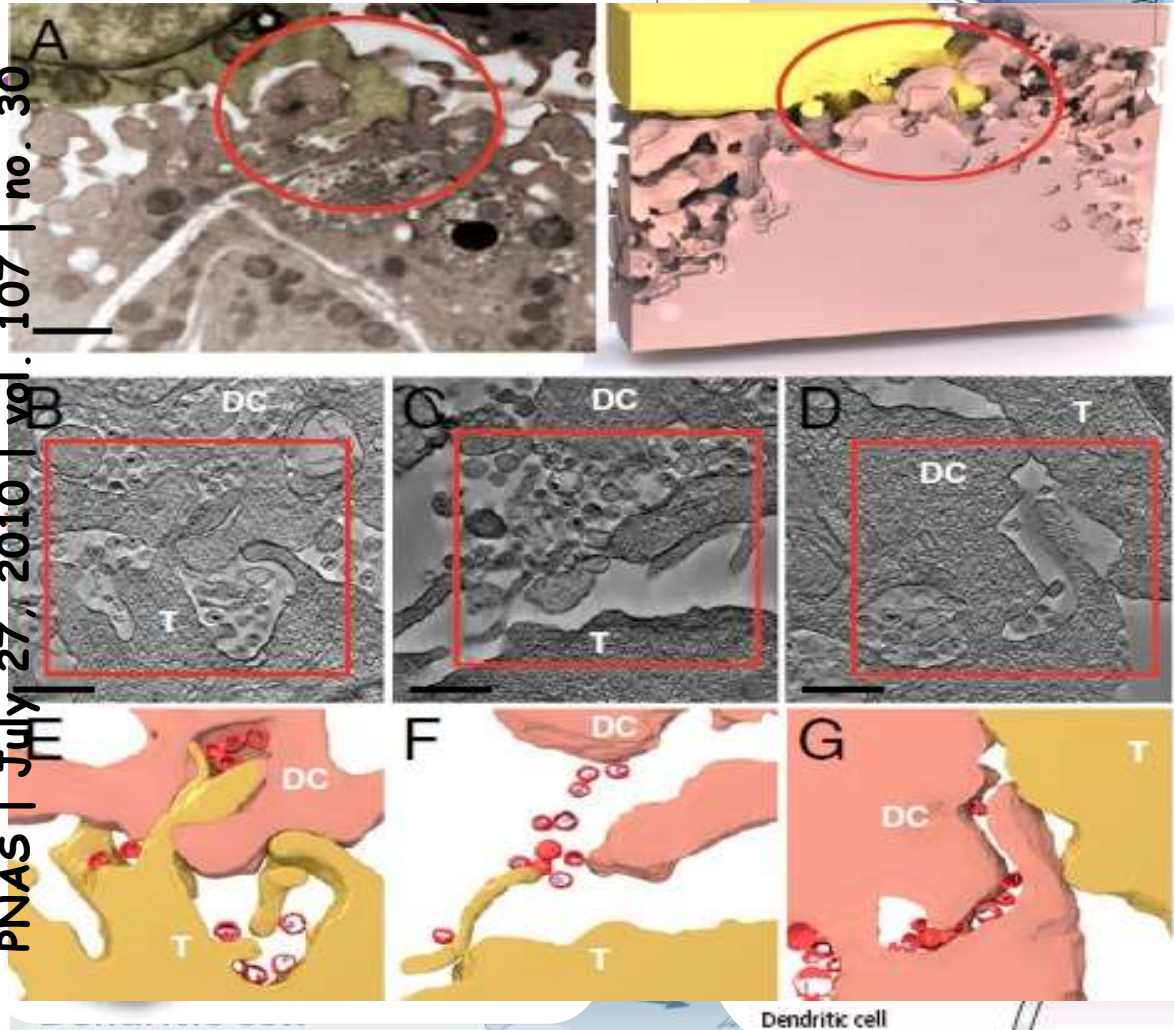
- Diversos mecanismos de transmisión durante la sinapsis virológica



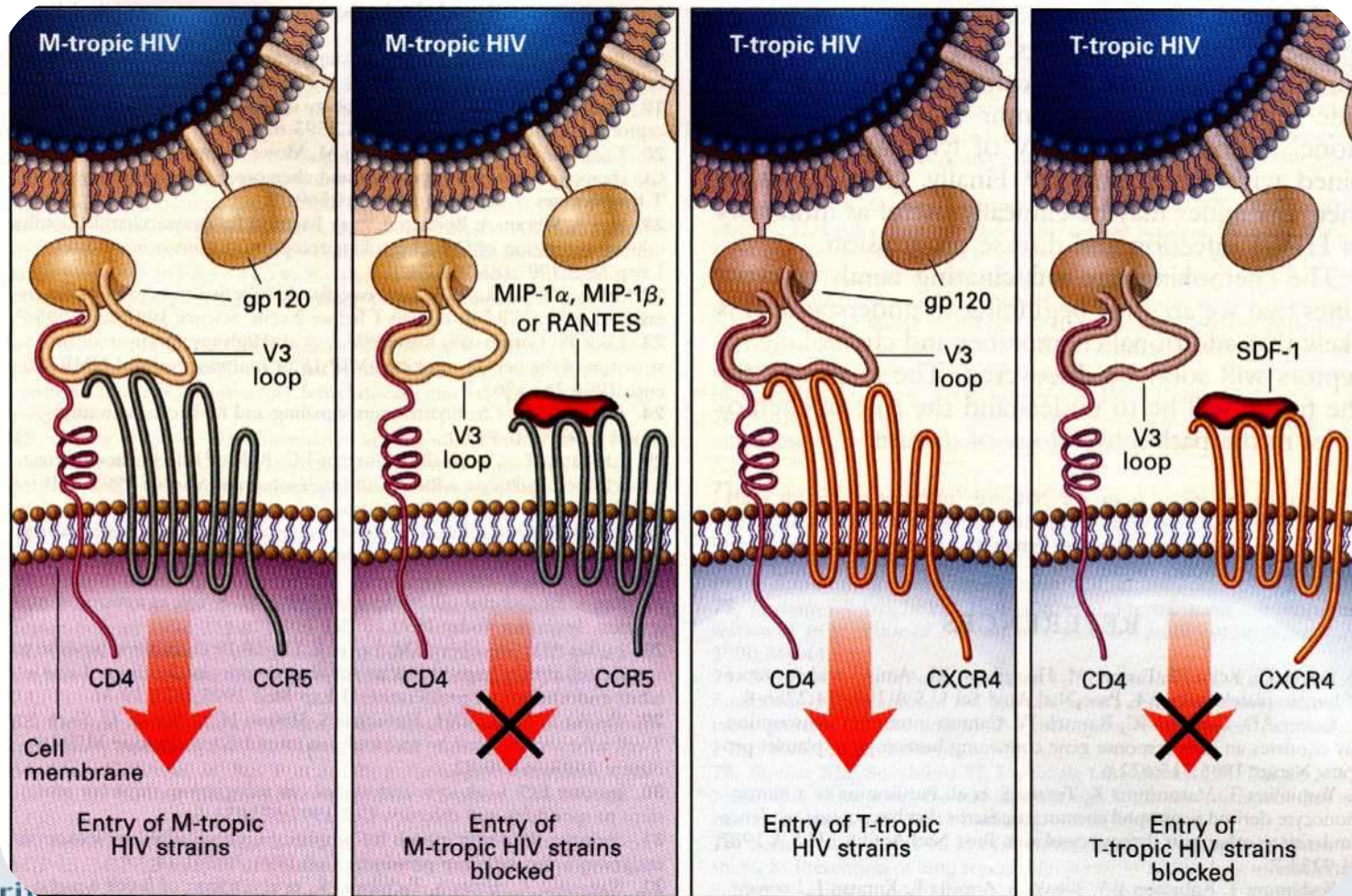
CD4⁺ T cell

Contacto entre las DC y los linfocitos T

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

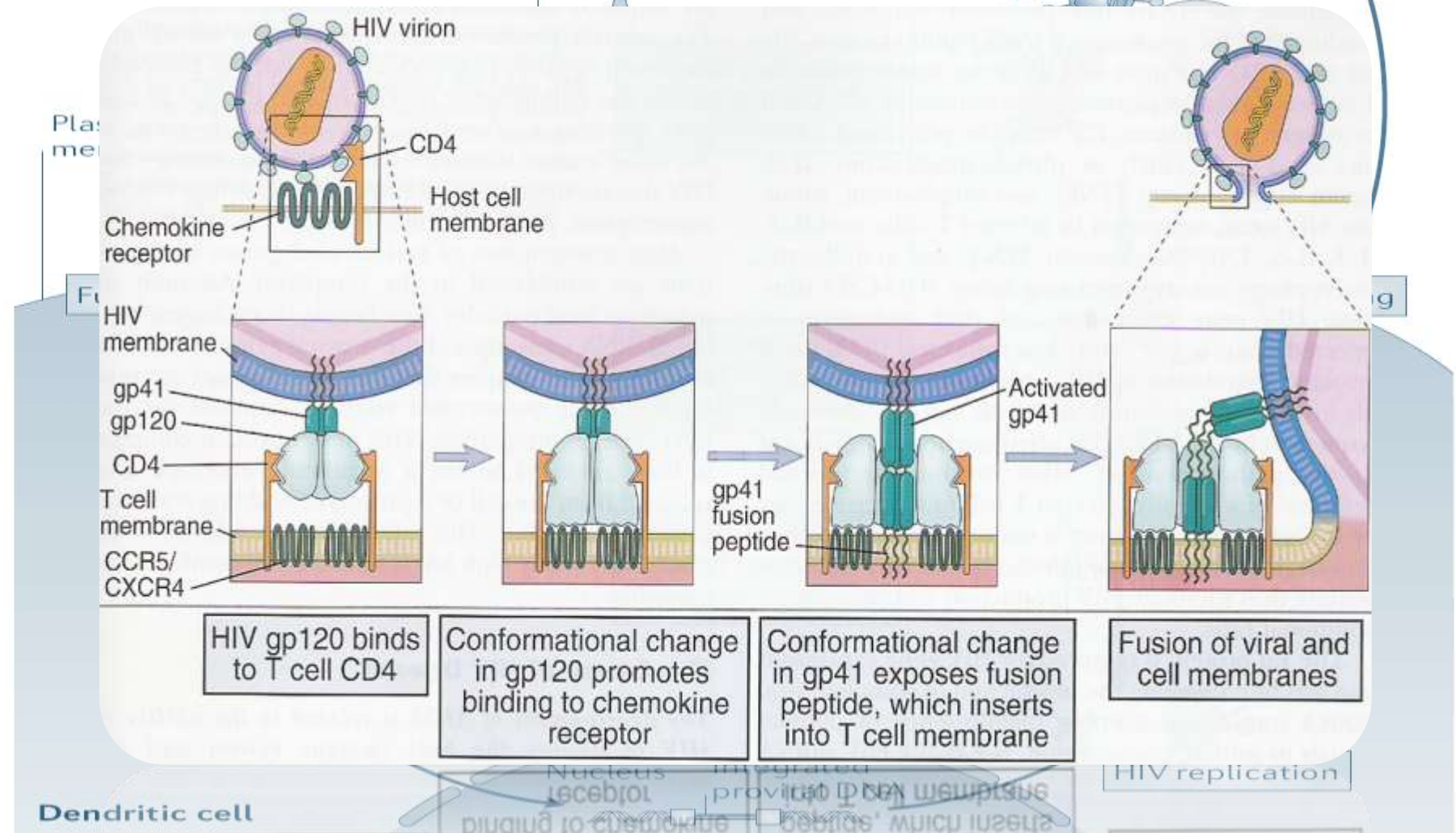


Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana: Ciclo de replicación viral



CD4⁺ T cell

Mecanismo de entrada del VIH



Dendritic cell

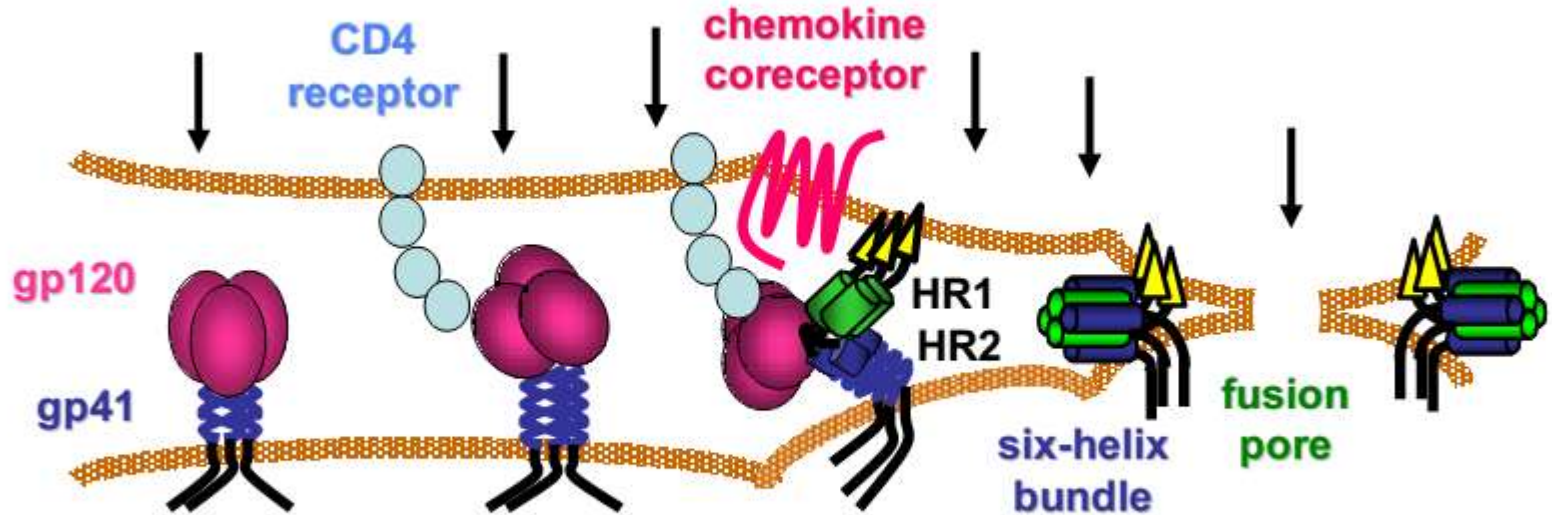
HIV replication

CD4⁺ T cell

Mecanismo de entrada del VIH



host cell with receptors Viruses 2012, 4, 3859-3911; doi:10.3390/v4123859



virus with envelope glycoprotein

CD4⁺ T cell

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

- Entrada del virus a los linfocitos T CD4:
 - El receptor CD4 por si solo no es suficiente
 - gp120 responsable de la interacción
 - Requerido para concentración del virus en la superficie e incremento de la afinidad de la unión con la quemokinas
 - Receptores de quemokinas determinan el tropismo viral:
 - CCR5 principal receptor para la entrada de cepas R5 (Principalmente Linfocitos Th1)

Dendritic cell

Nucleus

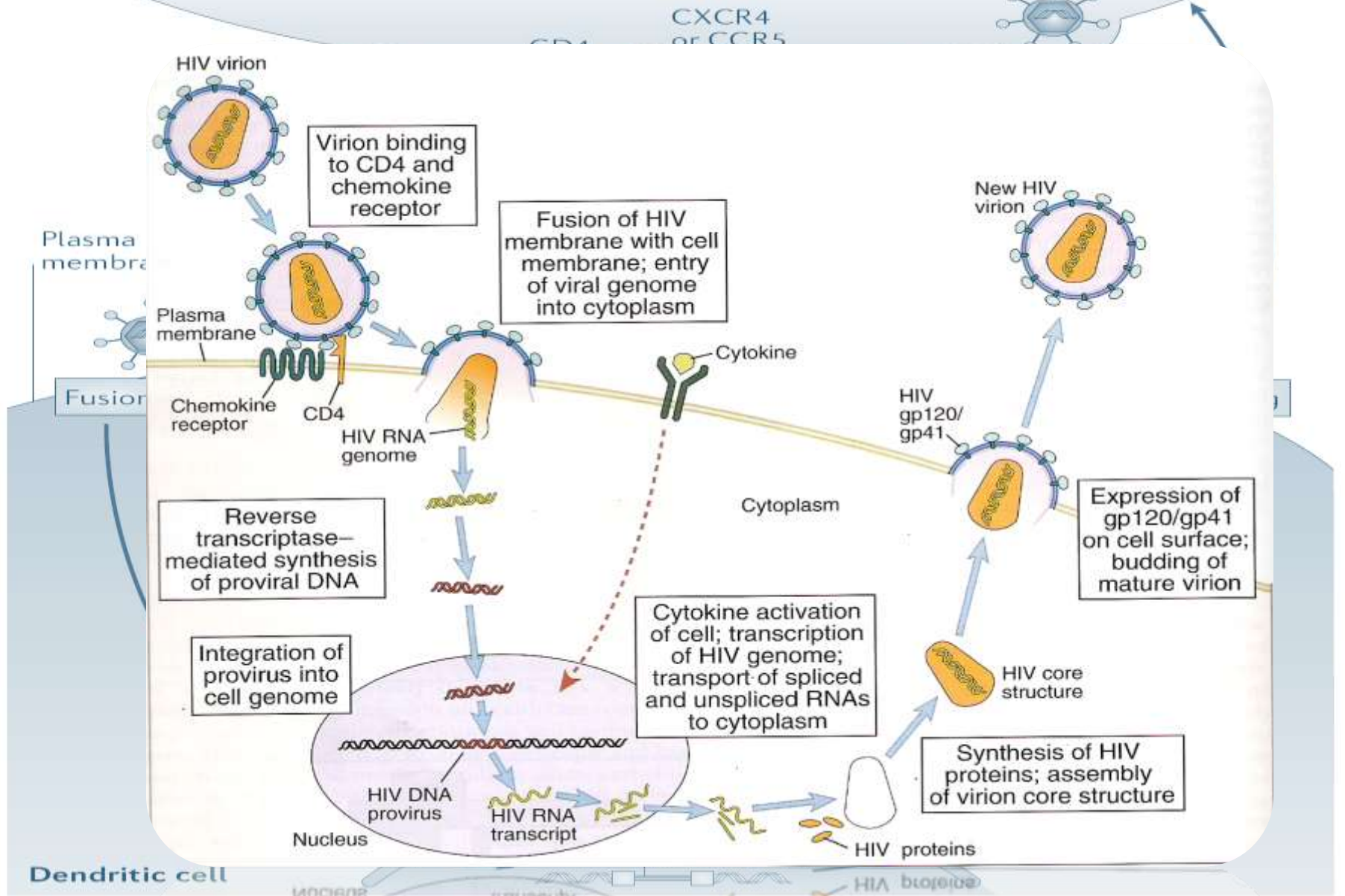
Integrated proviral DNA

HIV replication

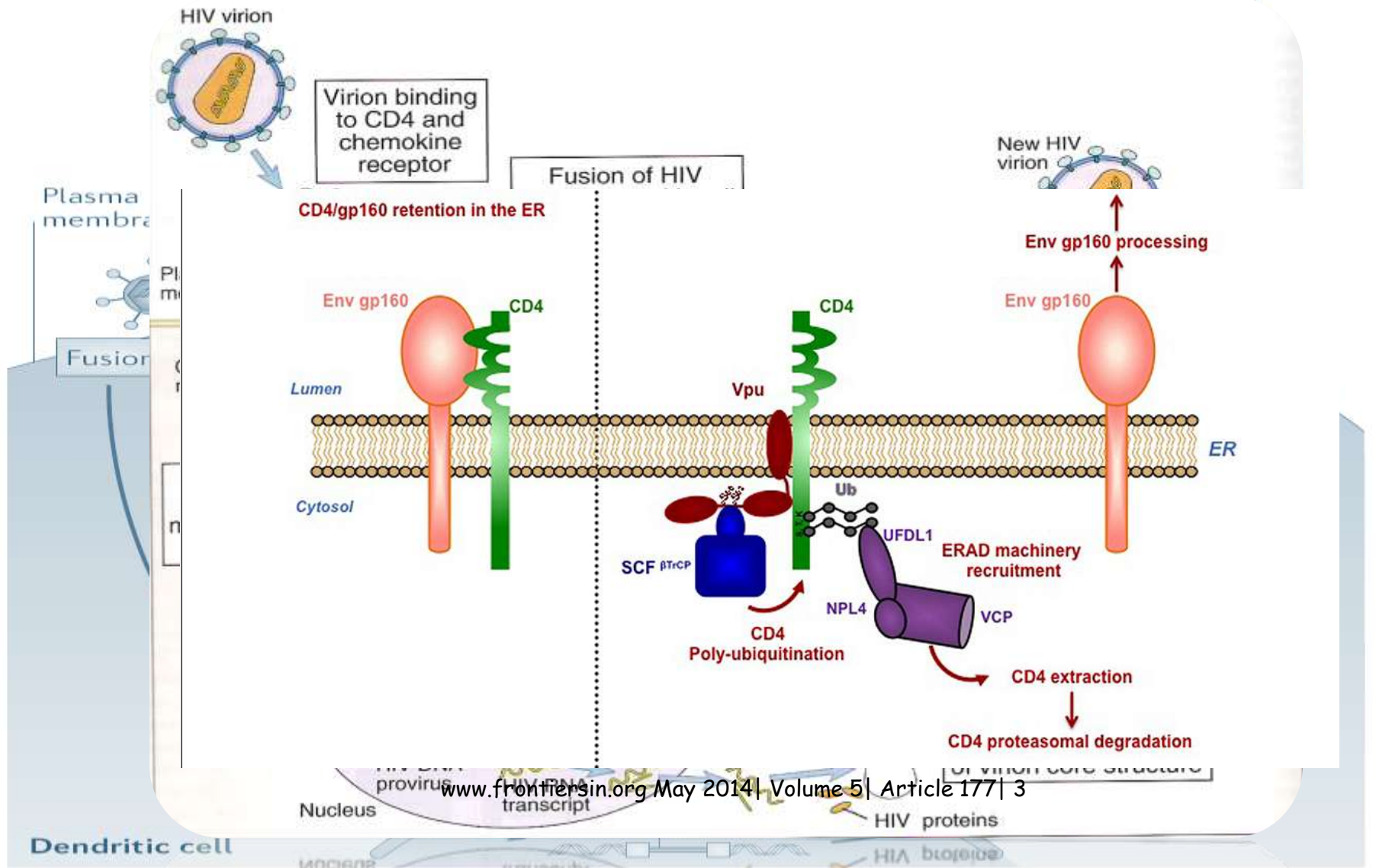
Inmunopatogenia de la Infección por VIH

- 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

Ciclo de vida del VIH

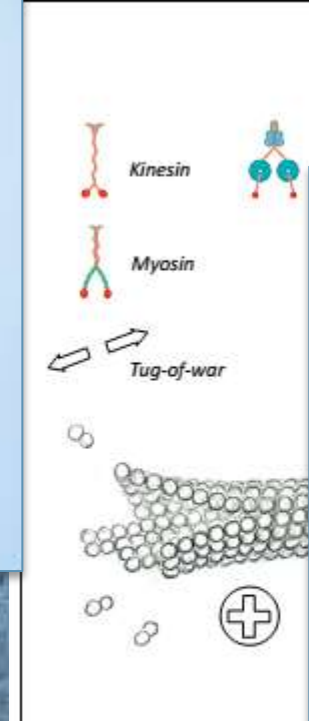
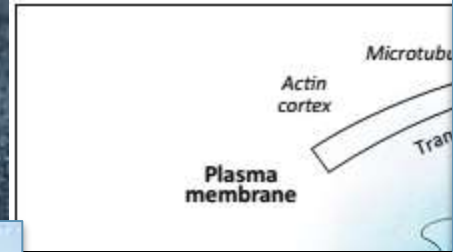


Ciclo de vida del VIH



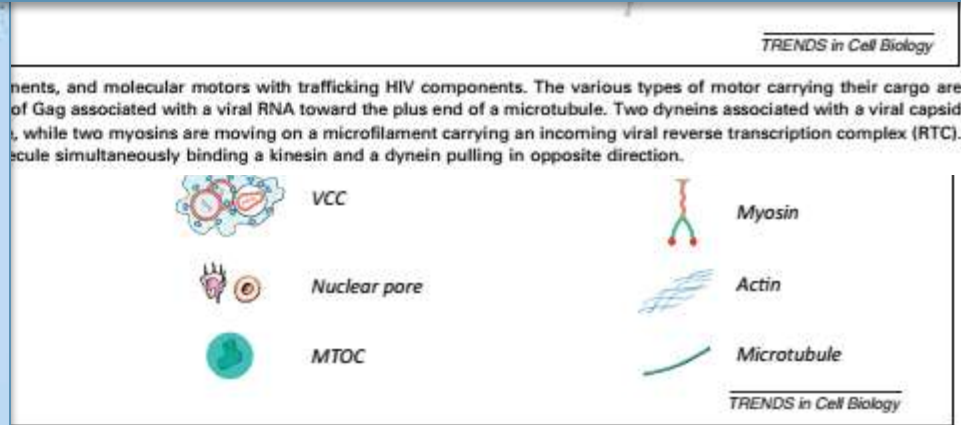
El VIH es trasladado de la membrana plasmática al núcleo a través de microfilamentos y microtúbulos, donde participan Dineina, Kinesin y miosina

Durante su transporte vesicular de la membrana al núcleo las VCCs Mantiene pH neutral se evita la fusión con los lisosomas. VCCs se originan de áreas de la membrana ricas en tetraspanins Y colesterol.



SOCS1 se asocia con Gag y favorece el transporte a través de microtubulos participando así en la regulación del trafico intracelular

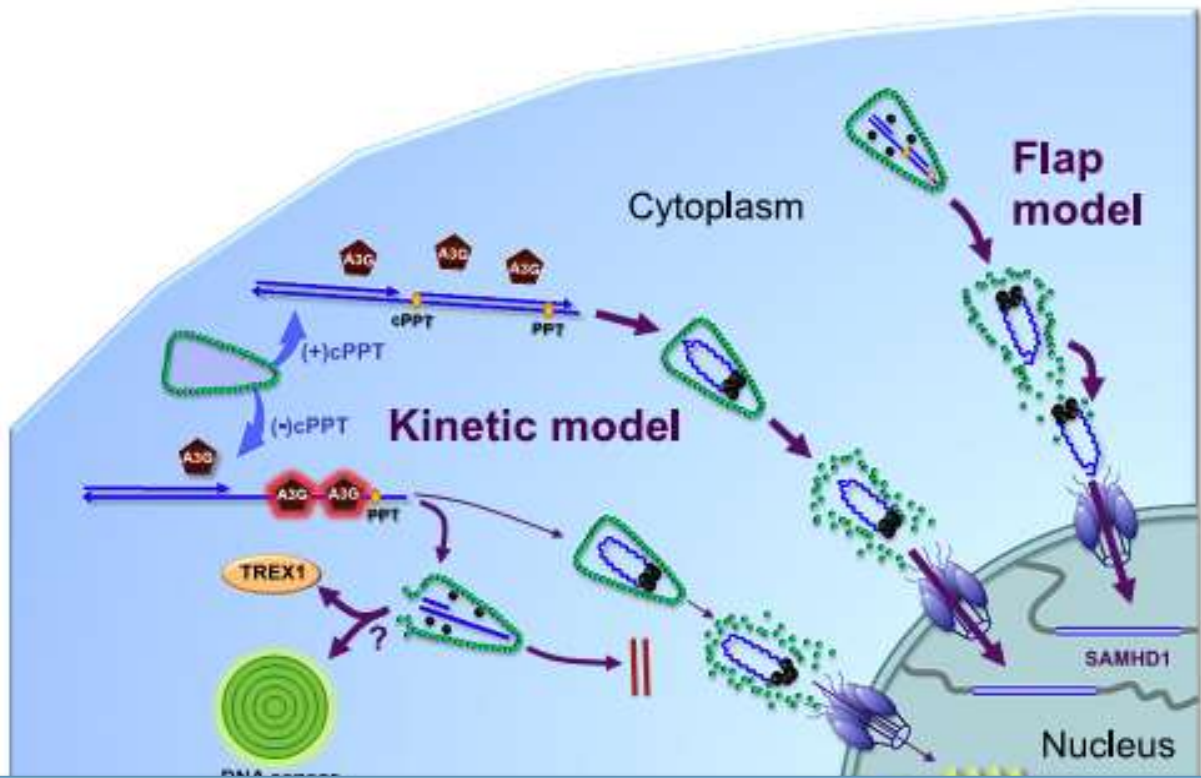
Gag interactúa directamente con actina, y esta a su vez con la cadena liviana de miosin transportan, Nef y la nucleocápside en conjunto con citoesqueleto de actina en la fase tardía de exporte nuclear, transporte vesicular y ensamblaje



...during the replication cycle of HIV-1. The HIV replication cycle can be divided into early and late phases, which are

APOBEC3G desamina ssDNA, así el ADN monocatenario (ssDNA) es un punto de vulnerabilidad para los retrovirus.
Vif contrarresta APOBEC3G mediante la unión conectarlo a un complejo ubiquitina ligasa E3

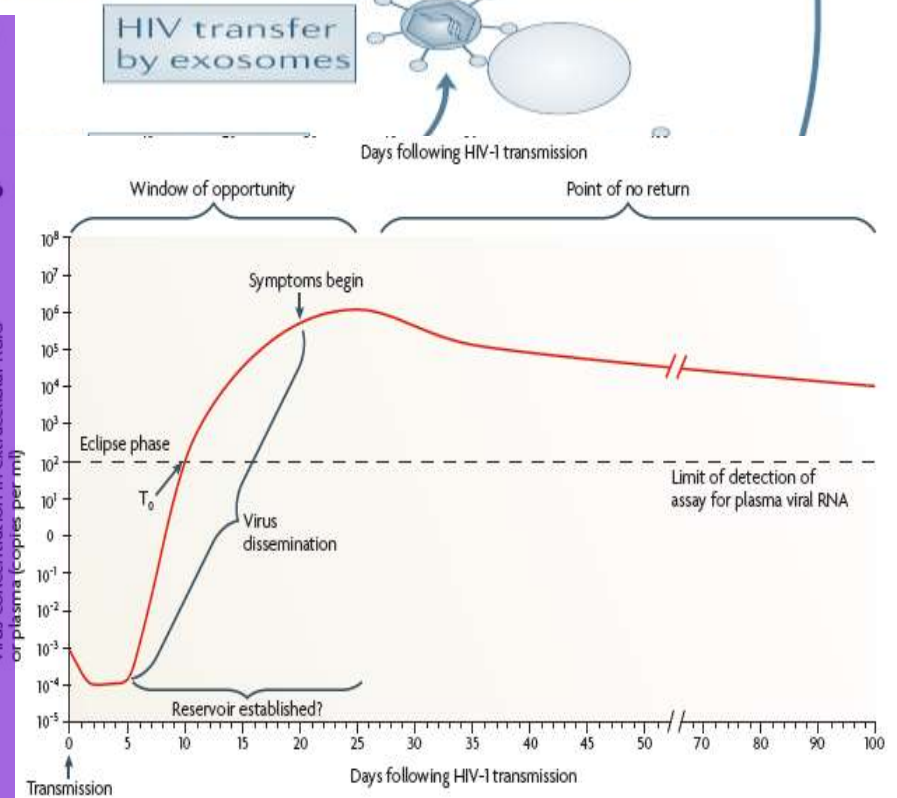
Inmunopatogenia de la Infección por VIH



Mamíferos tienen sensores de ADN citoplásmico o ADN retroviral, la exonucleasa citosólica principal 5'-3' (TREX1) digiere exceso de ADNc de VIH-1.

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



CD4⁺ T cell

Nucleus

Integrated proviral DNA

HIV replication

HIV transfer by exosomes

Days following HIV-1 transmission

Window of opportunity

Point of no return

Virus concentration in extracellular fluid or plasma (copies per ml)

Days following HIV-1 transmission

Limit of detection of assay for plasma viral RNA

CD4⁺ T cell

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

Elementos de la inmunidad innata

- Complemento: MBL se unen, opsonizan y facilitan la fagocitosis y lisis del virus
- Interferon γ : incrementa el reconocimiento por aumentar la activación de NK, expresión de MHC y moléculas co-estimuladoras, producción y sobrevivencia de células T CD4⁺ 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)

Dendritic cell

Nucleus

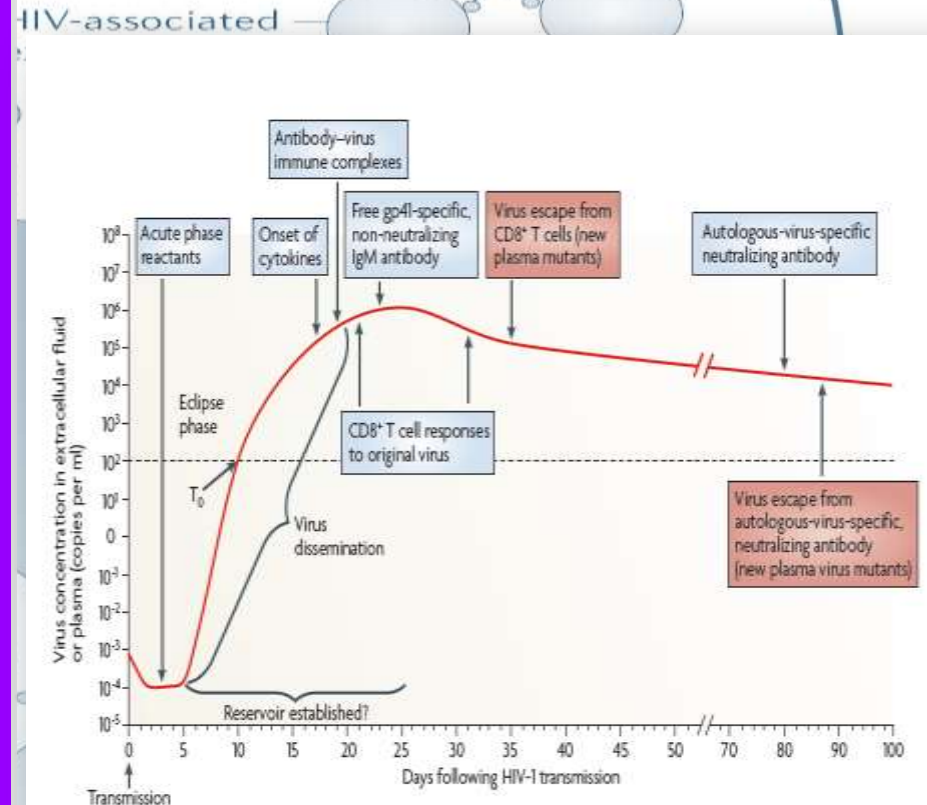
Integrated proviral DNA

HIV replication

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

■ Inmunidad adaptativa:

- Previo a la seroconversión aparecen CTL específicas, controlan inicialmente la infección:
 - Liberan: 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, 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)

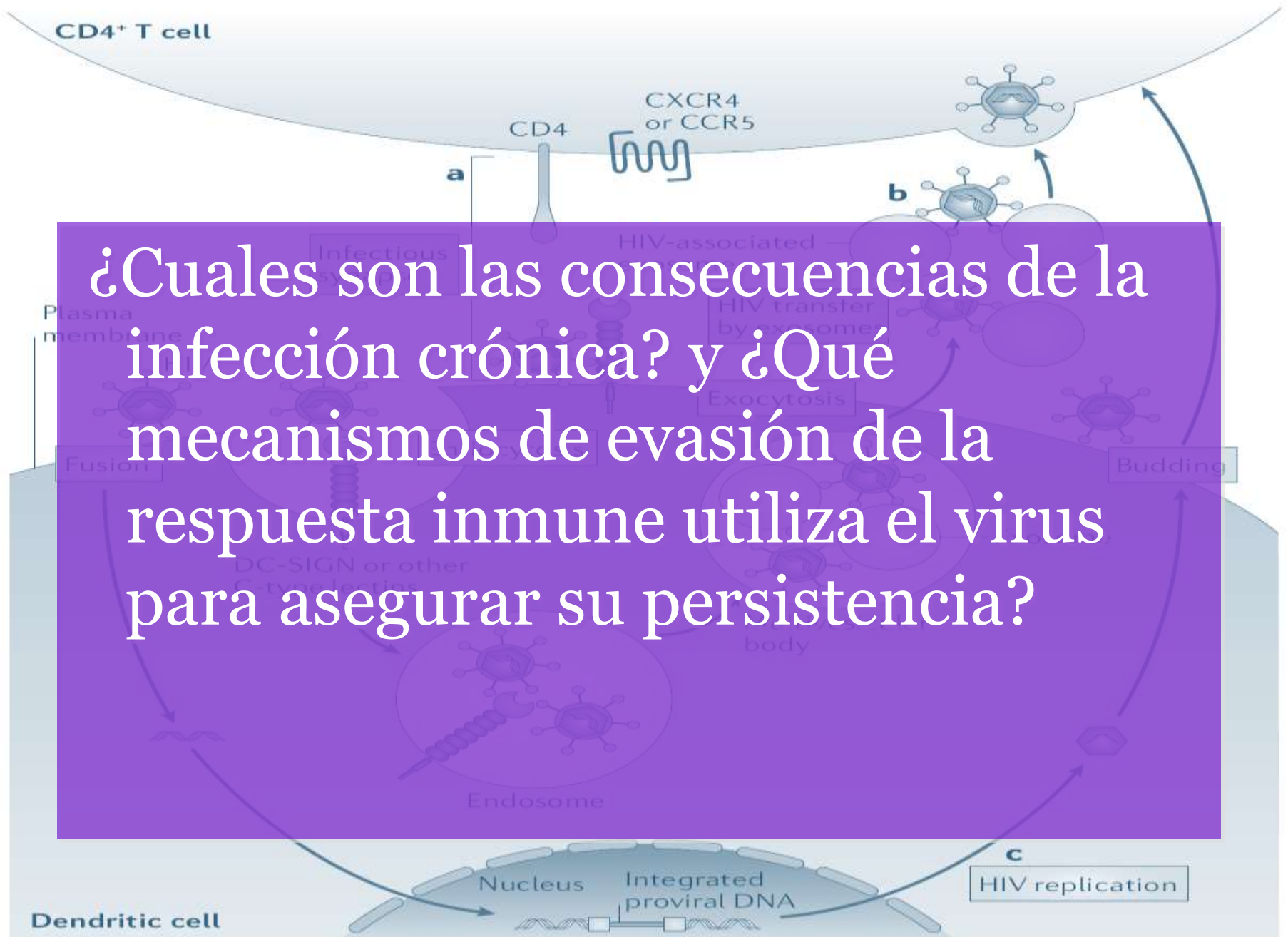


The background of the slide features a scientific diagram illustrating the interaction between a CD4+ T cell and a dendritic cell. The CD4+ T cell is at the top, and the dendritic cell is at the bottom. An 'Infectious synapse' is shown between them, with 'HIV-associated exosome' and 'HIV transfer' occurring. Labels include 'CD4+ T cell', 'Plasma memb', 'Fusio', 'Dendri', and 'ding'.

Inmunopatogenia de la Infección por VIH

- Inmunidad adaptativa:

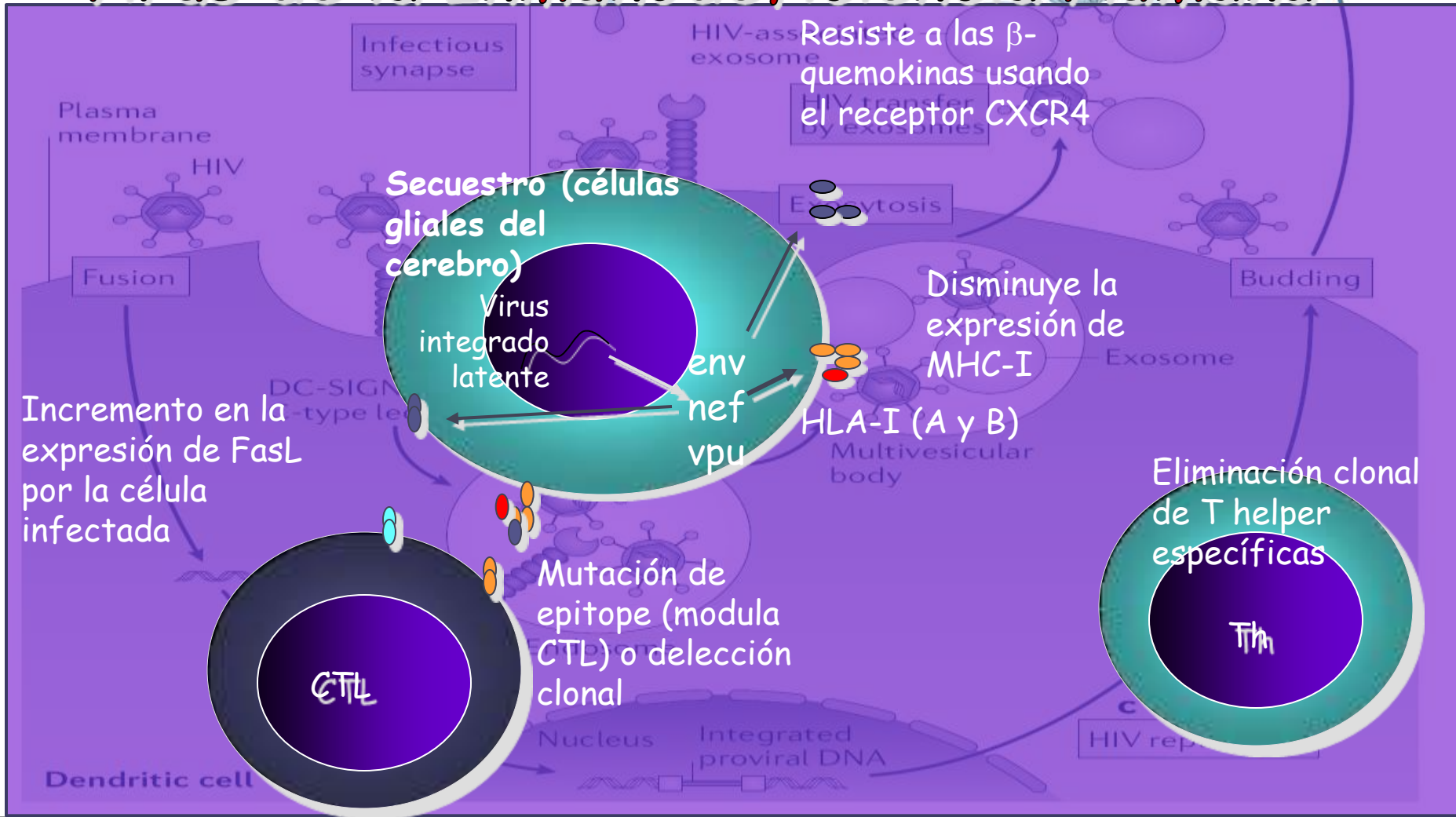
- En los progresores lentos se mantiene una respuesta anti-HIV-1 CD4 específica (Env, Nef y Gag)
 - Persistencia de Gag-específica $IFN\gamma$ e IL-2
 - Dependiente de respuesta citotóxica (CTL)
 - Caída de la viremia coincide con la aparición de la respuesta citotóxica y en la etapa de SIDA con la pérdida de CTL específicas para gag
 - Relación inversa entre CTL-gag específica y carga viral



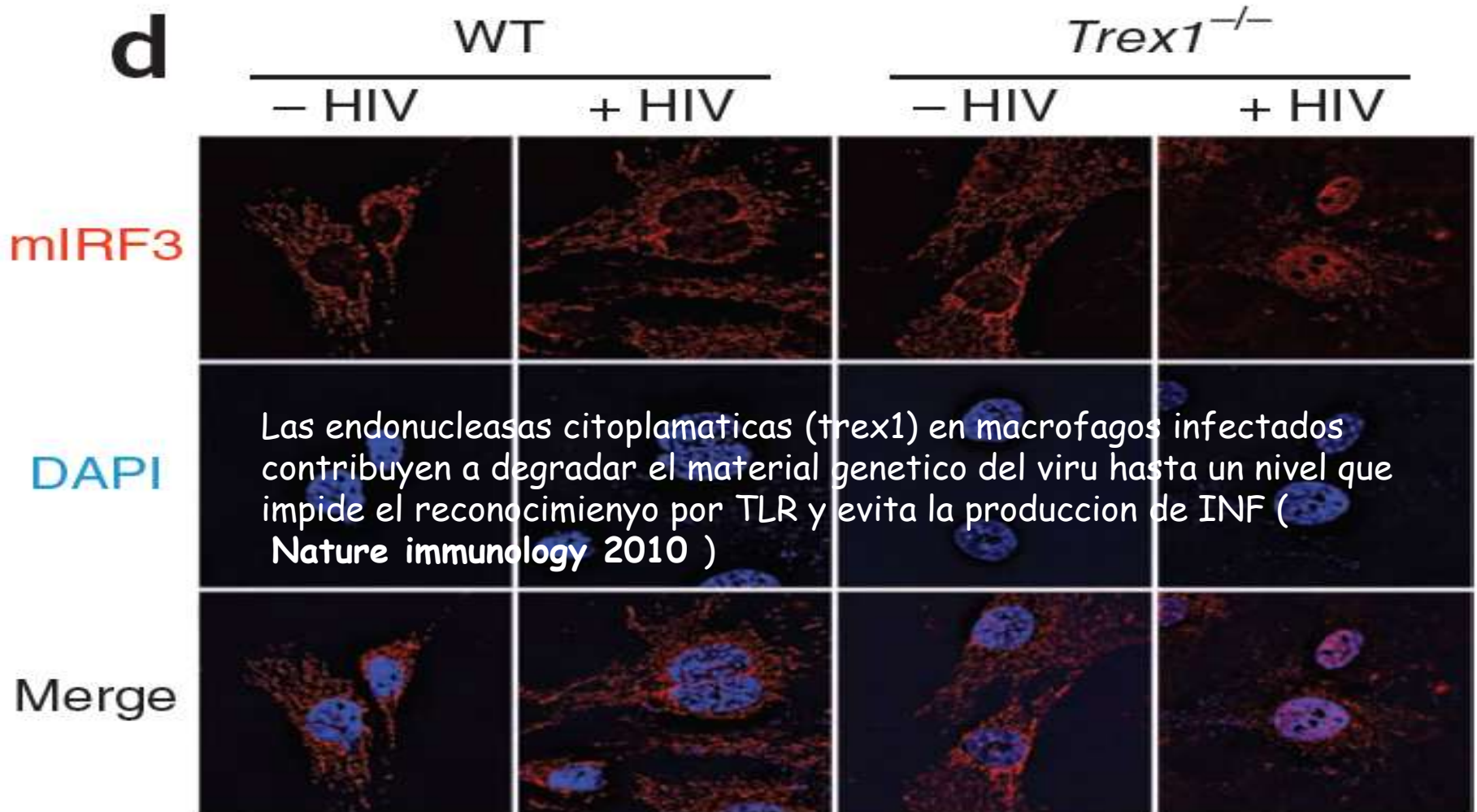
¿Cuales son las consecuencias de la infección crónica? y ¿Qué mecanismos de evasión de la respuesta inmune utiliza el virus para asegurar su persistencia?

CD4⁺ T cell

Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

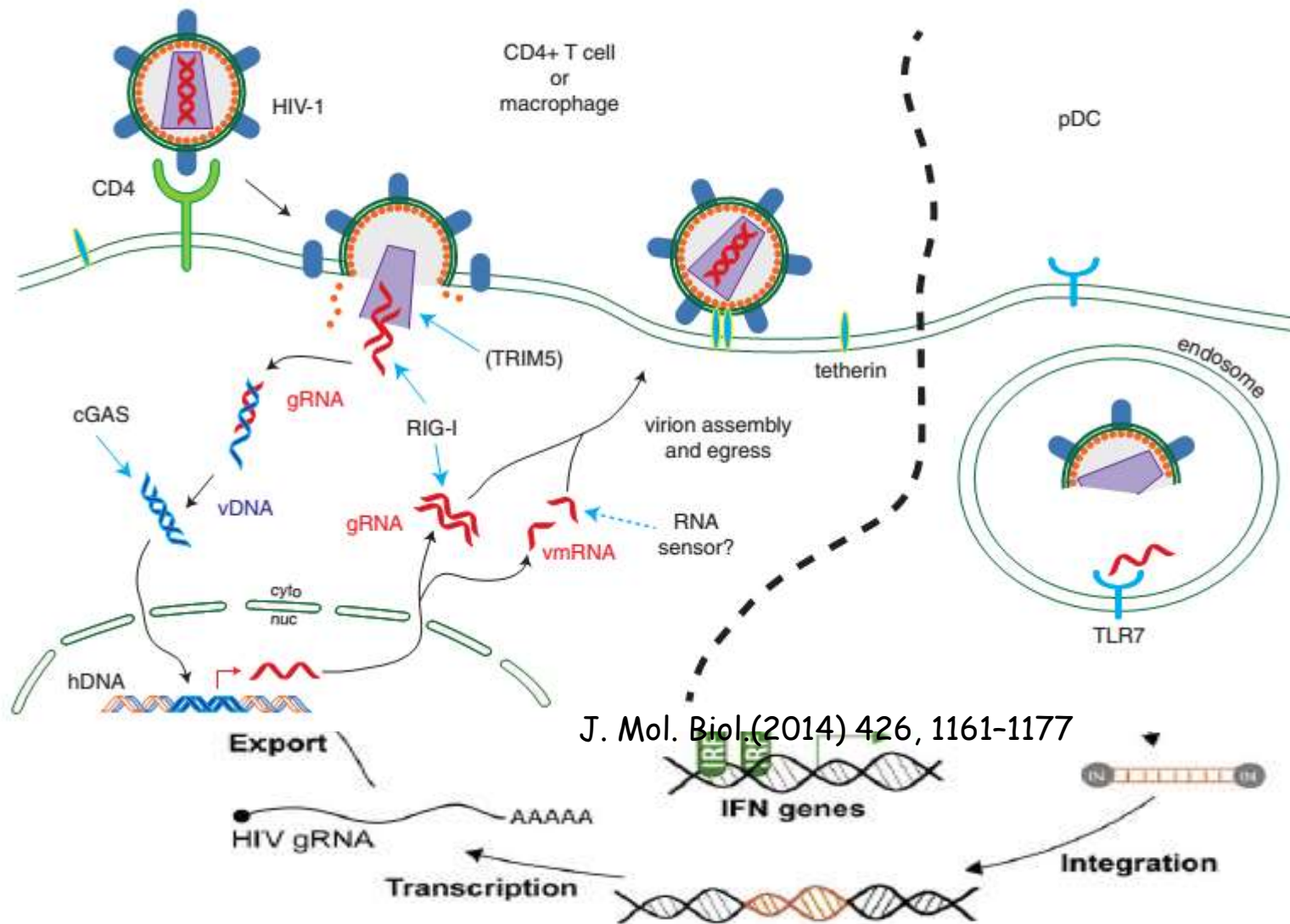
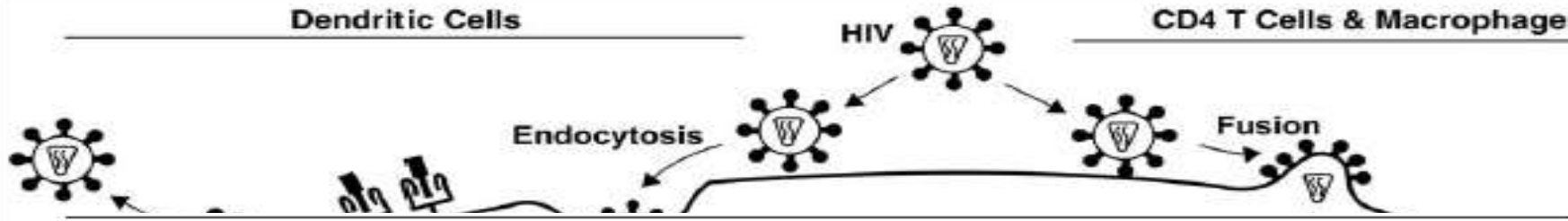


Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana



Dendritic Cells

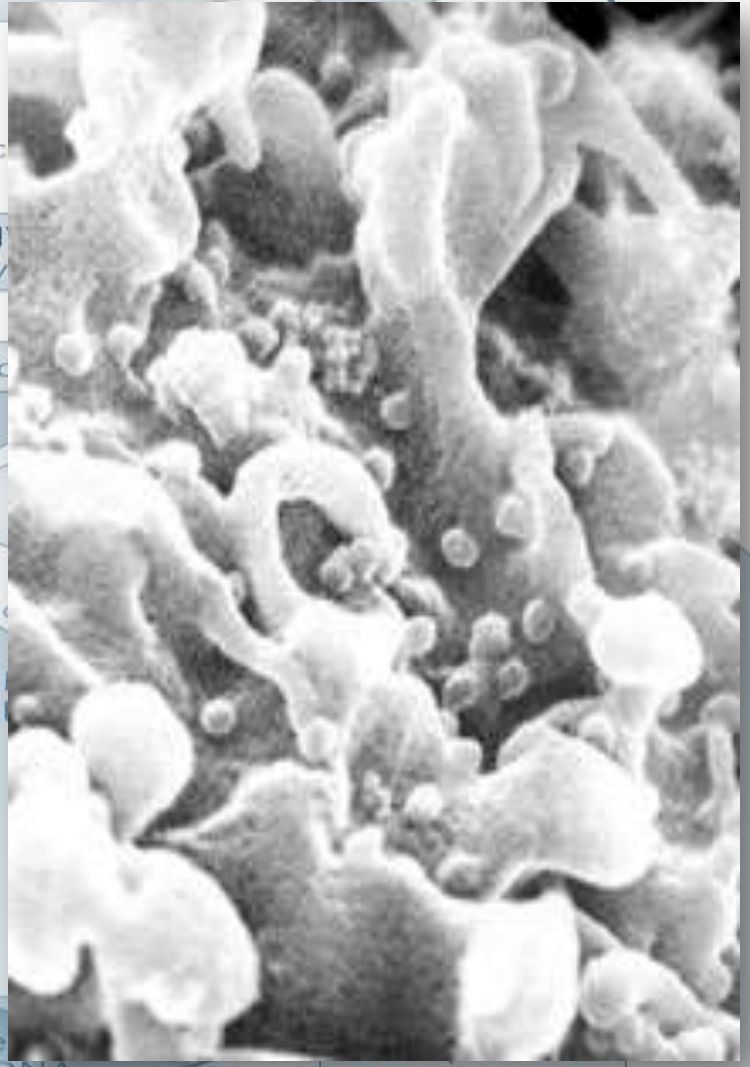
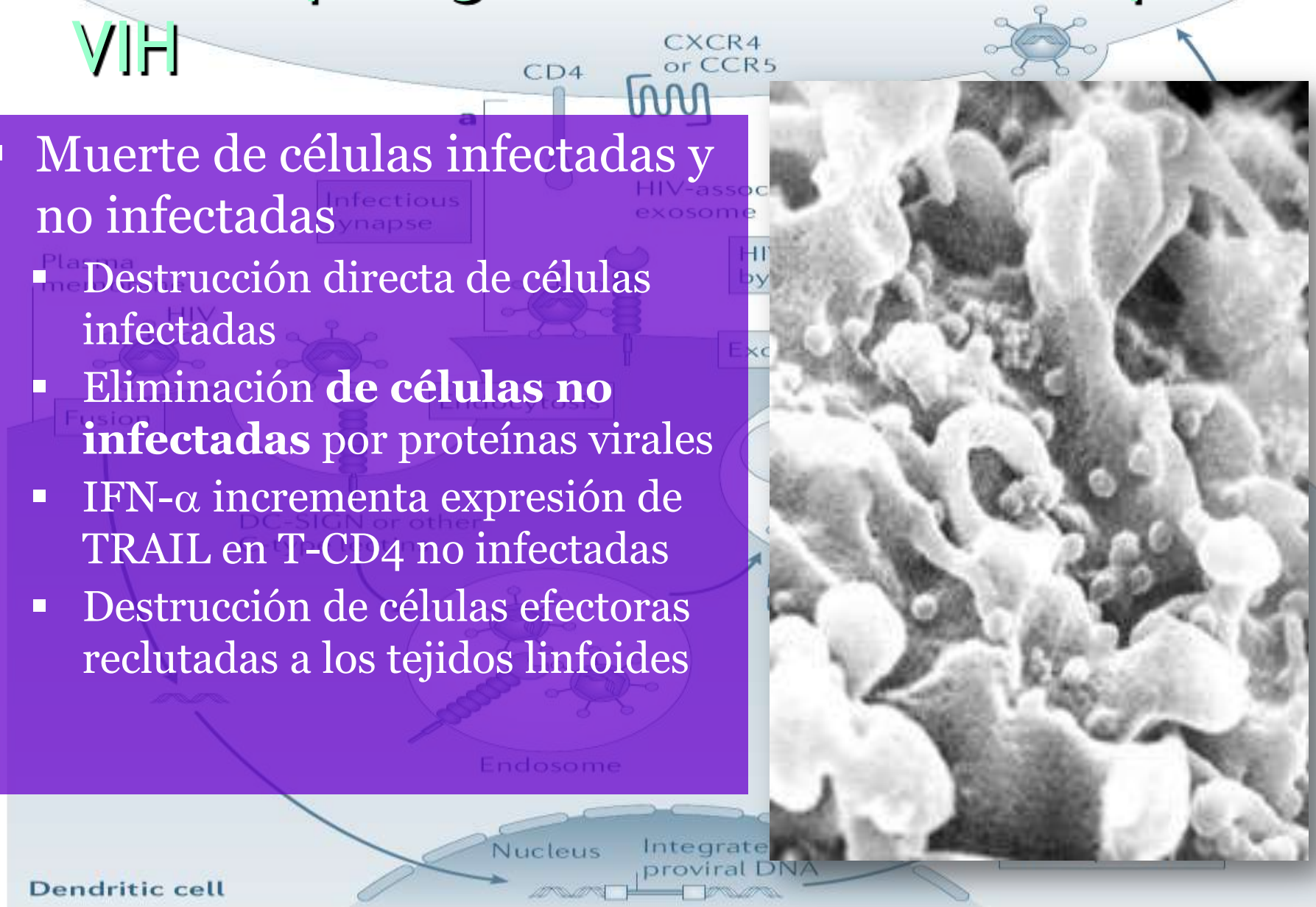
CD4 T Cells & Macrophages



J. Mol. Biol. (2014) 426, 1161-1177

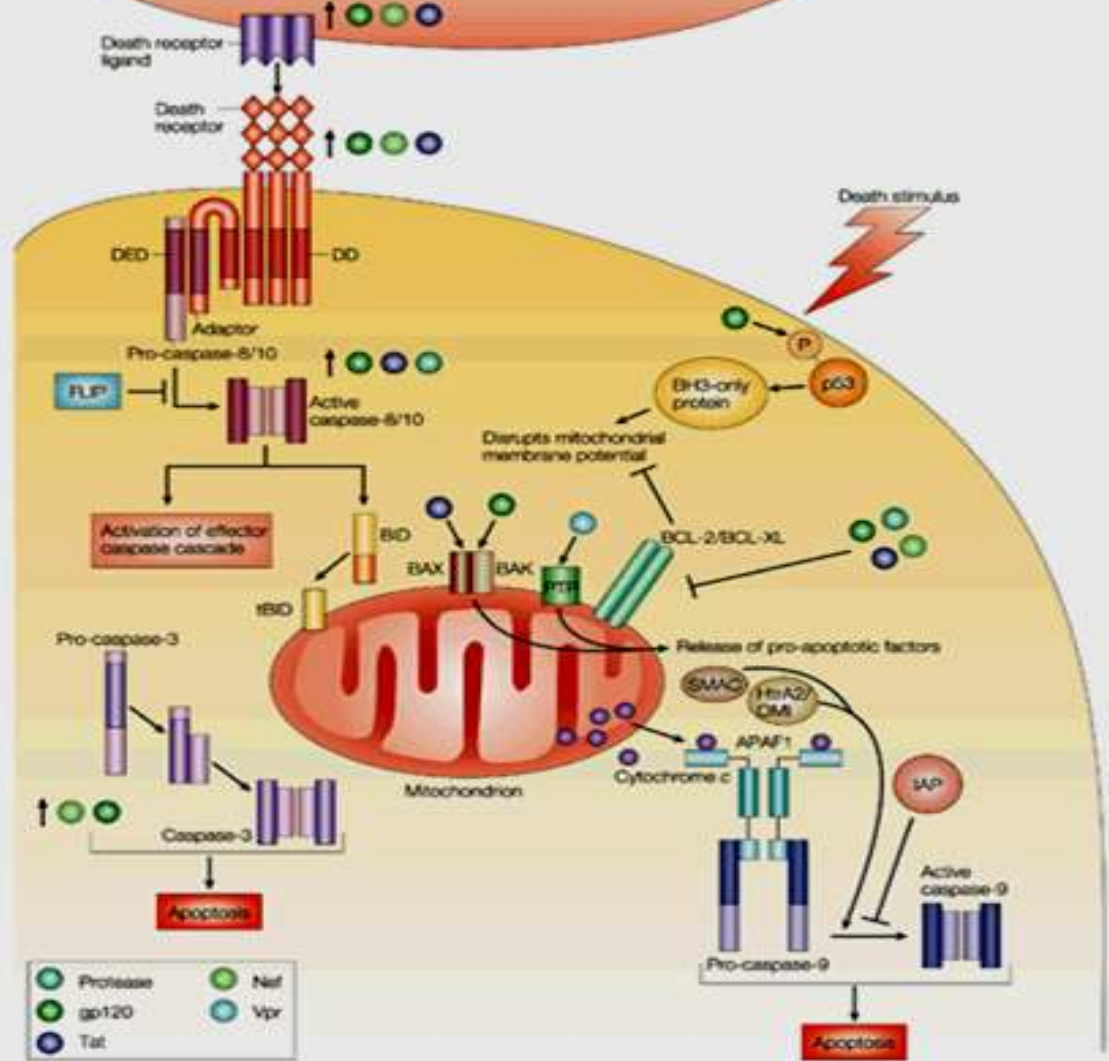
Inmunopatogenia de la Infección por VIH

- Muerte de células infectadas y no infectadas
 - Destrucción directa de células infectadas
 - Eliminación de células no infectadas por proteínas virales
 - IFN- α incrementa expresión de TRAIL en T-CD4 no infectadas
 - Destrucción de células efectoras reclutadas a los tejidos linfoides

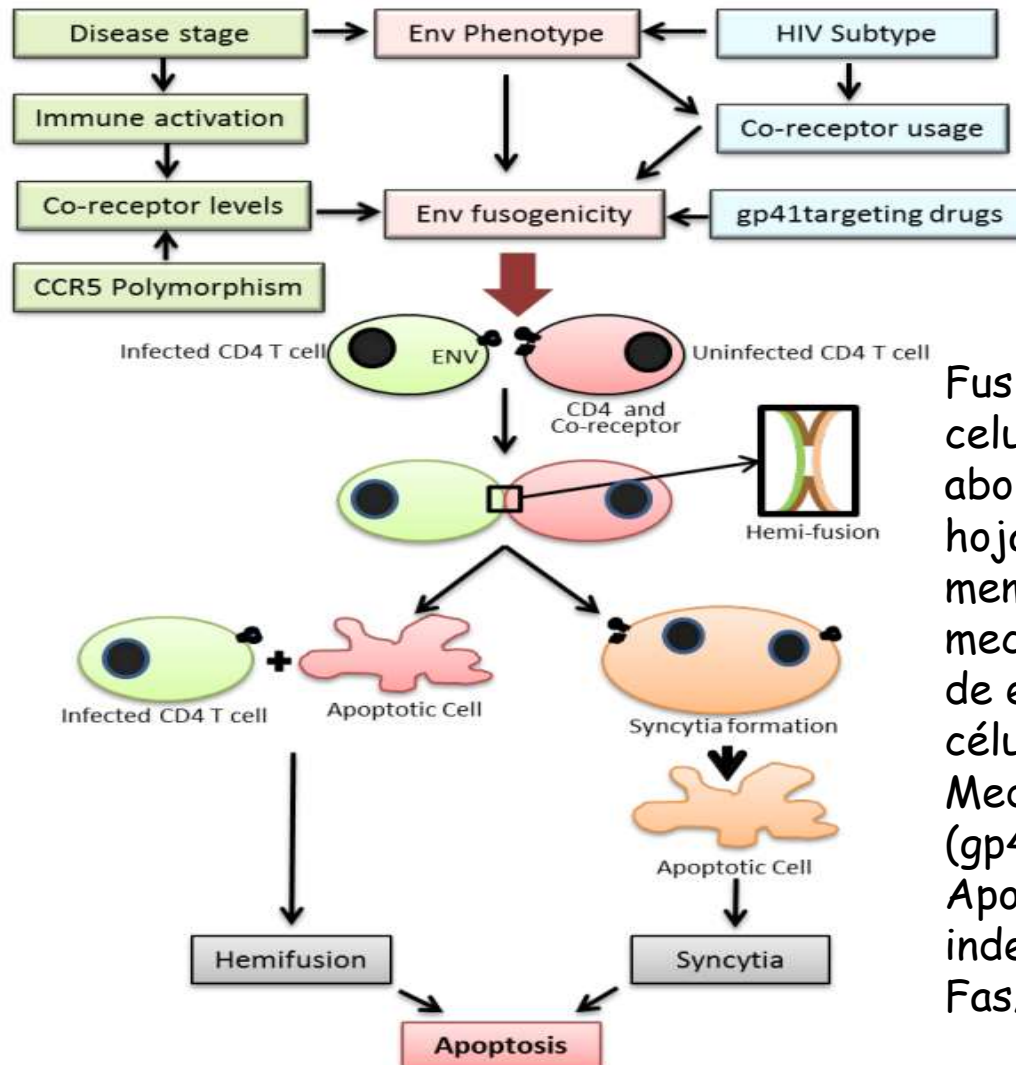


CD4⁺ T_H1 Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana: APOPTOSIS

- 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

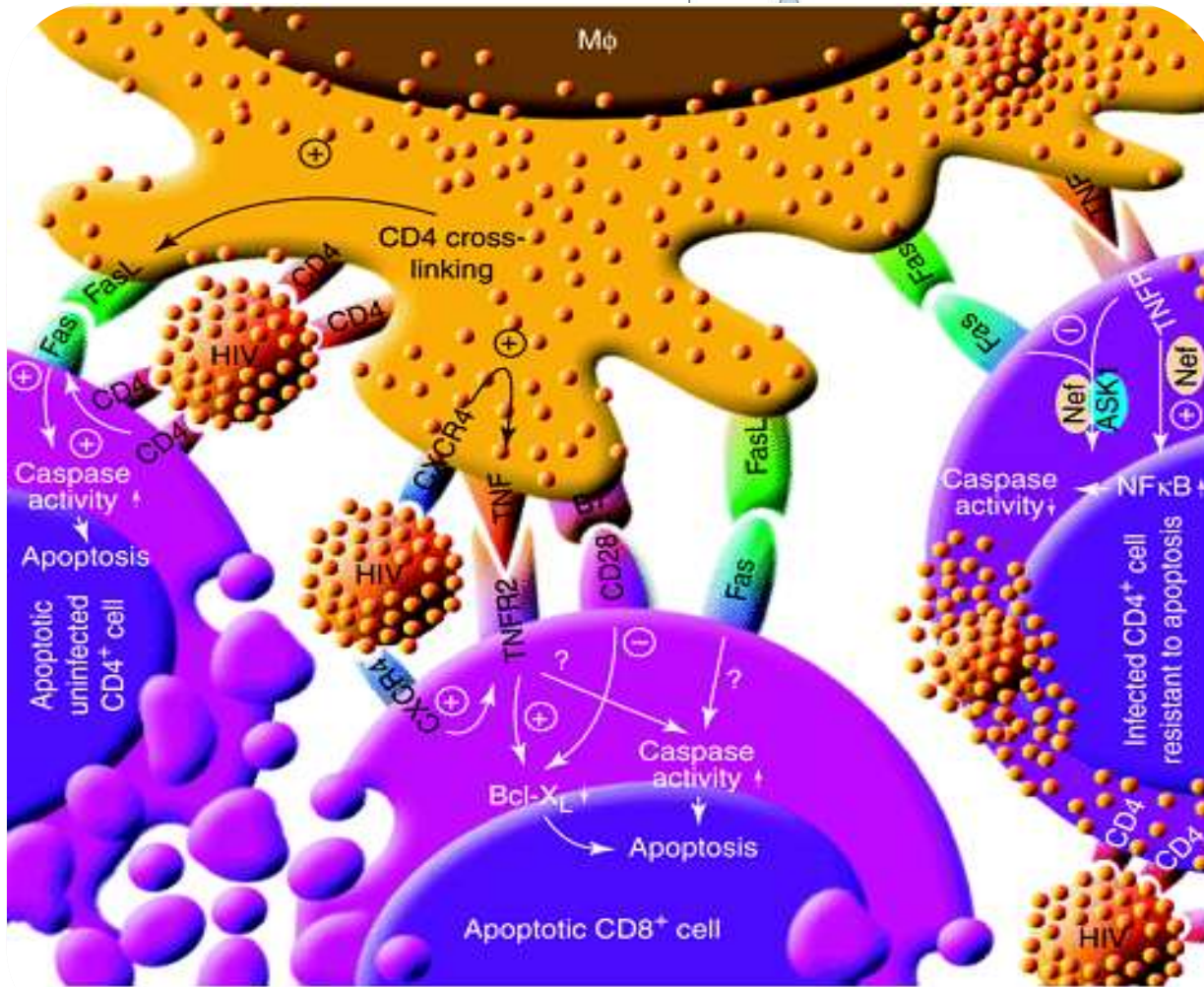


CD4 Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana: APOPTOSIS



Fusión y hemifusión celular (infección abortiva y solo mezcla hoja externa de la membrana): uno de los mecanismo de muerte de espectadores o células no infectadas. Mediado por Env (gp41) Apoptosis independiente de Fas/FasL

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



Mecanismo de protección de los Reservorios y Eliminación de Efectores:
Aumento en los niveles de Fas/FasL y susceptibilidad a morir por esta vía

TRENDS in Immunology

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)

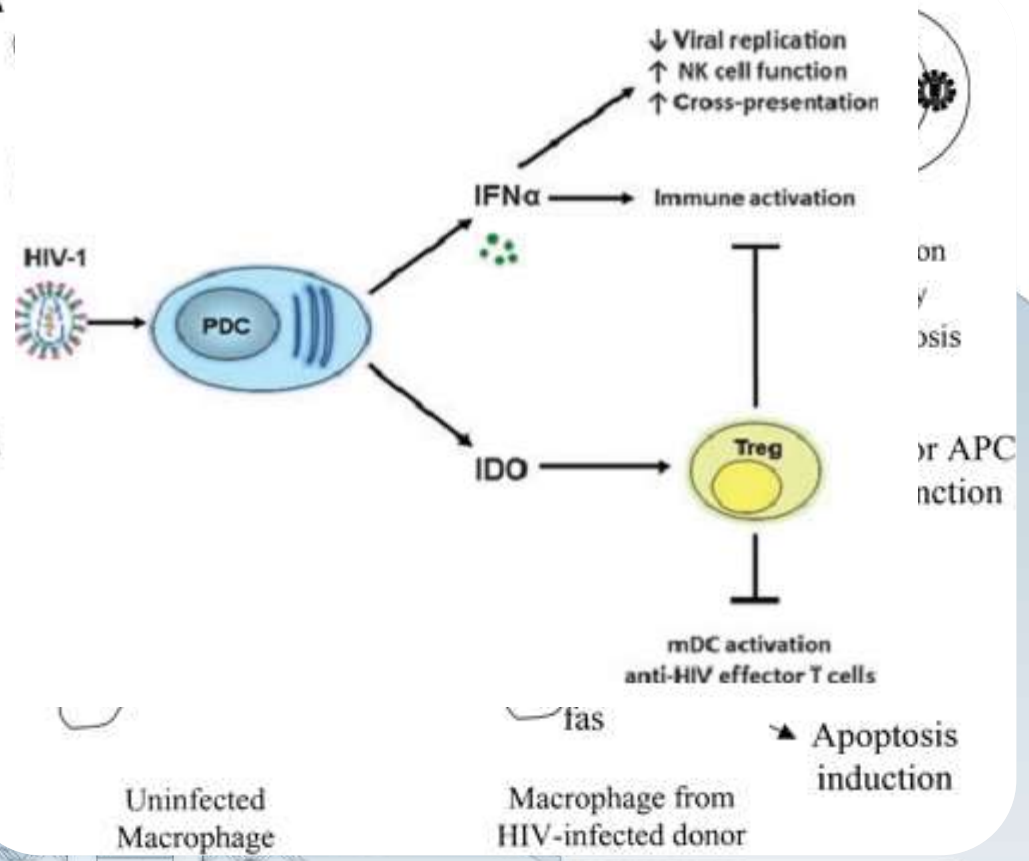
 - Incremento de IL-10 y TGF- β



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

Immunological Reviews 2013 Vol. 254: 170-189

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



CD4⁺ T cell

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?)
 - Muerte por apoptosis, necroptosis y autofagia

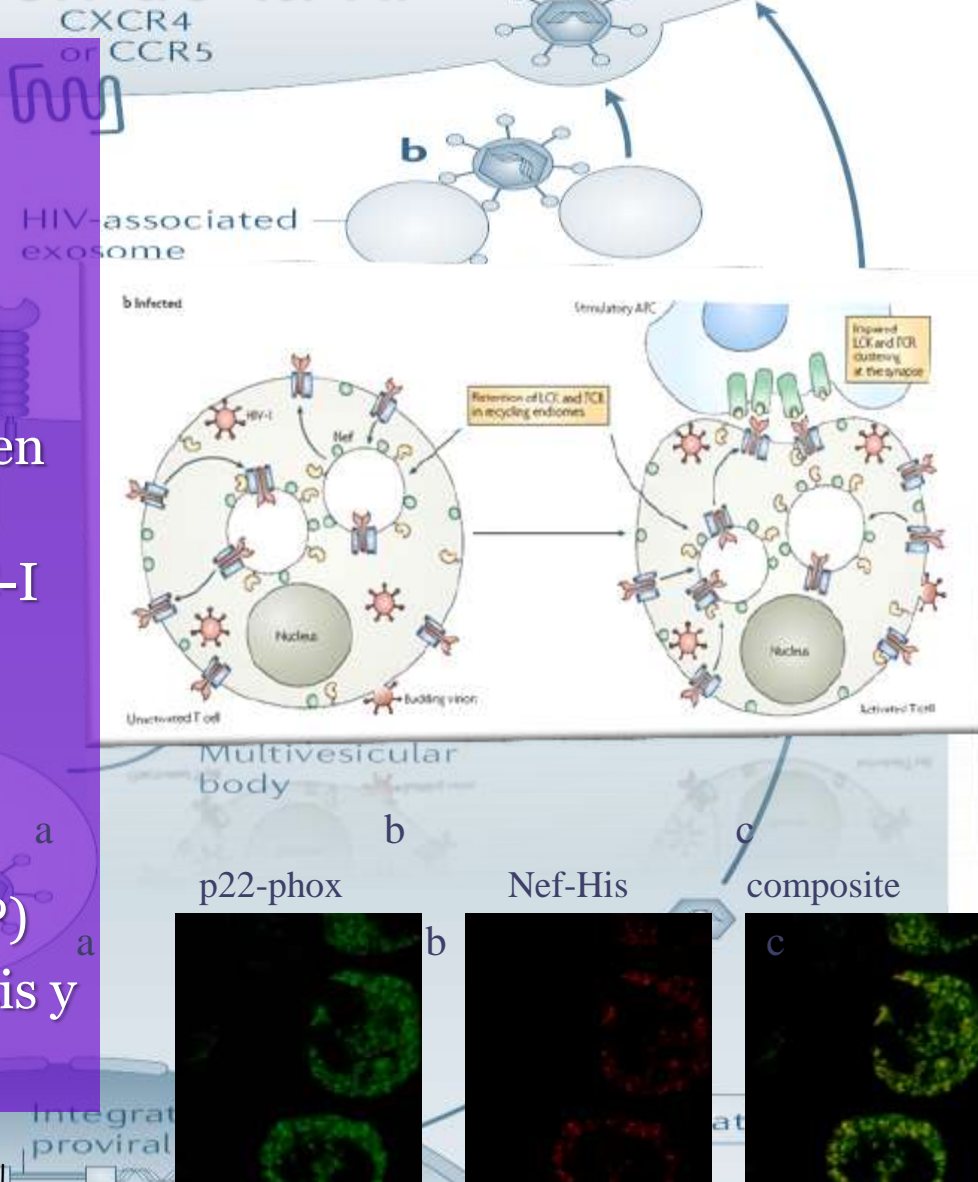
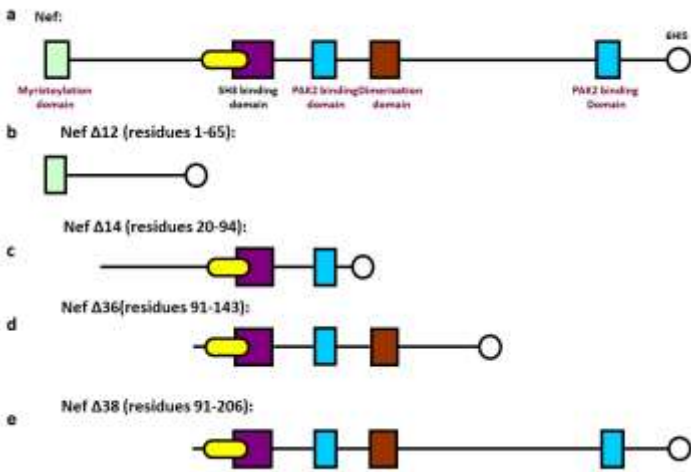


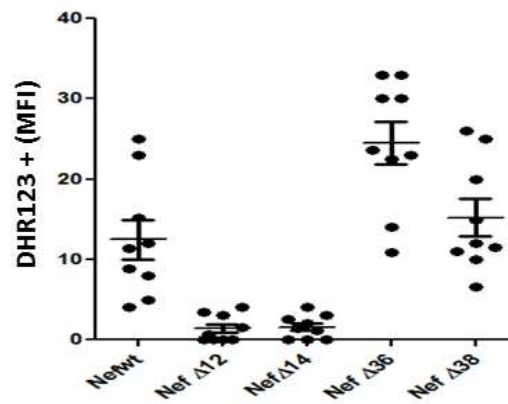
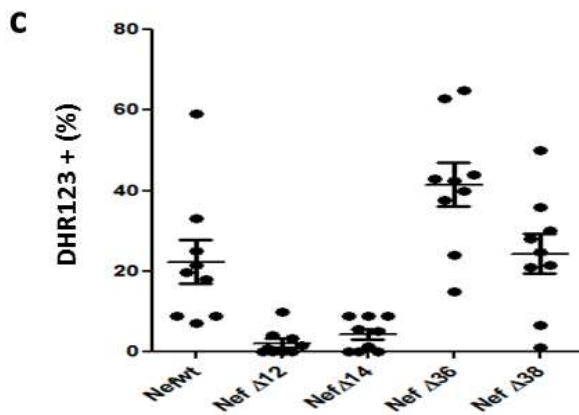
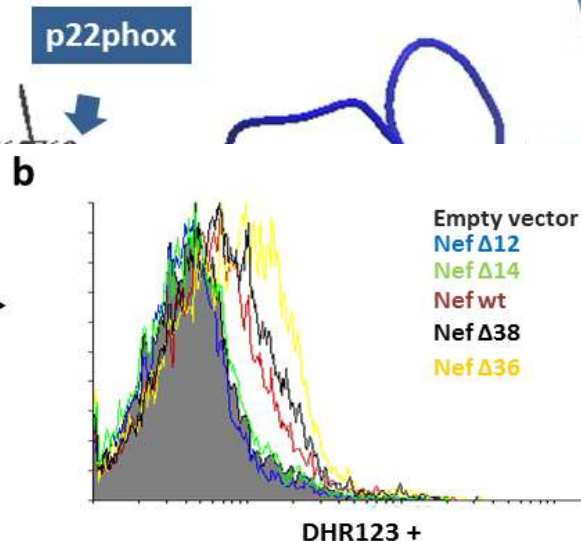
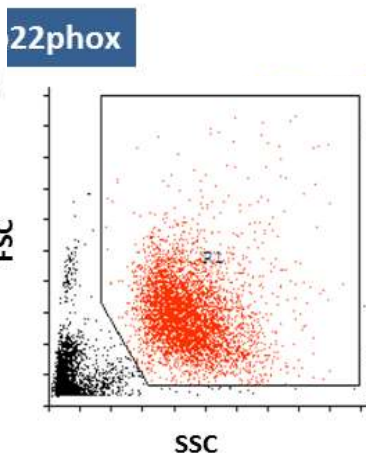
Fig 2



evasión de la RI



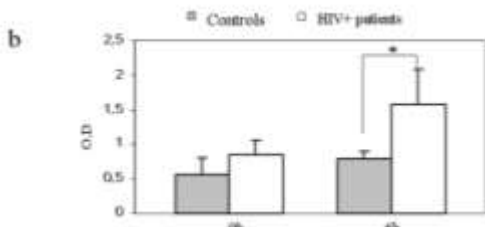
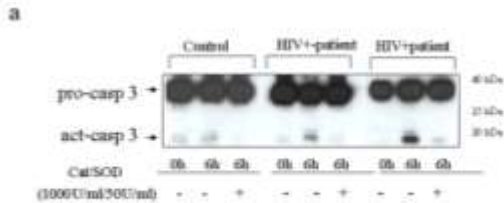
interactua
 Disminuy
 la superfie
 Disminuy
 en la supe
 Incremen
 destruccio
 Modula p
 libres (asociación)
 Muerte por apopt
 autofagia



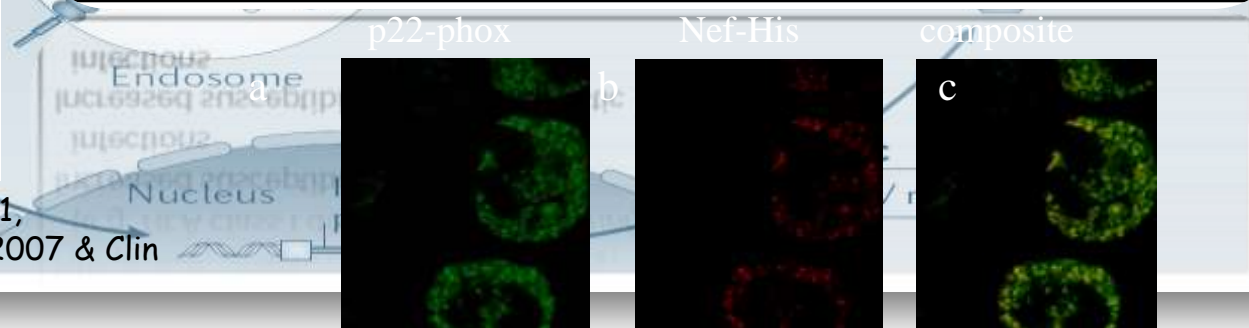
Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

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

Immune characteristics	HIV-1 infection	Human ageing
Inverted CD4:CD8 ratio	[50]	[51]
CD4 ⁺ T-lymphopenia	[18]	_b
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]	_b
Increased susceptibility to common infections	[50]	[52]
Increased susceptibility to opportunistic infections	[50]	_b



Le Rouzic et al *Retrovirology* 2005, 2:11,
 Salmerón & Berrueta, *Clin Exp Immunol* 2007 & *Clin Immunol* 2010



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

