

# *Inmunopatogenia de la Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana*

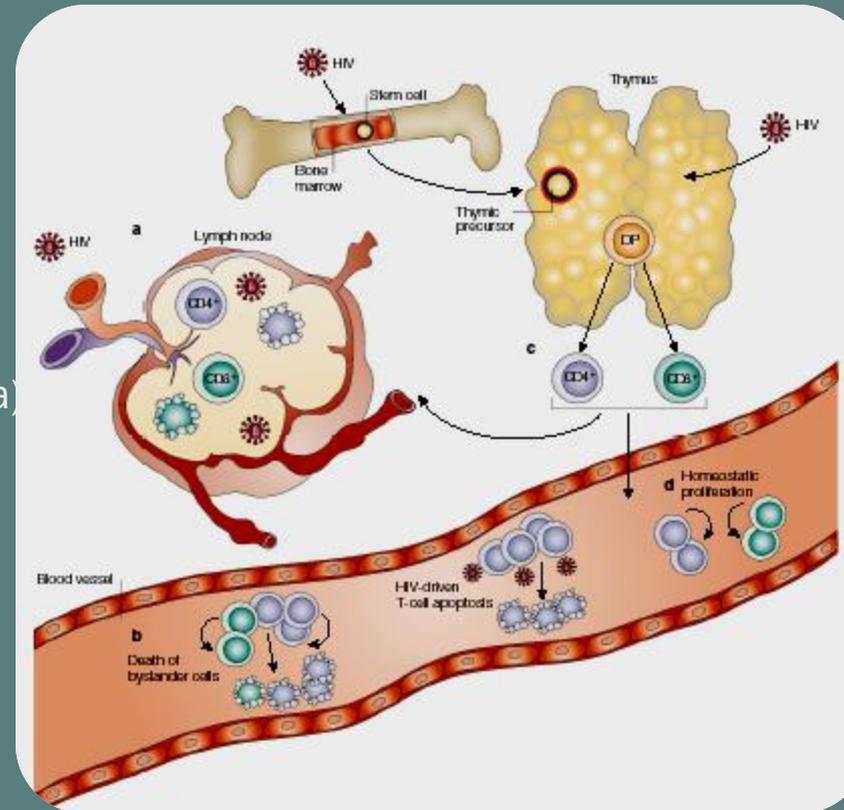
Siham Salmen Halabi  
Idic-2009



# Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

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

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

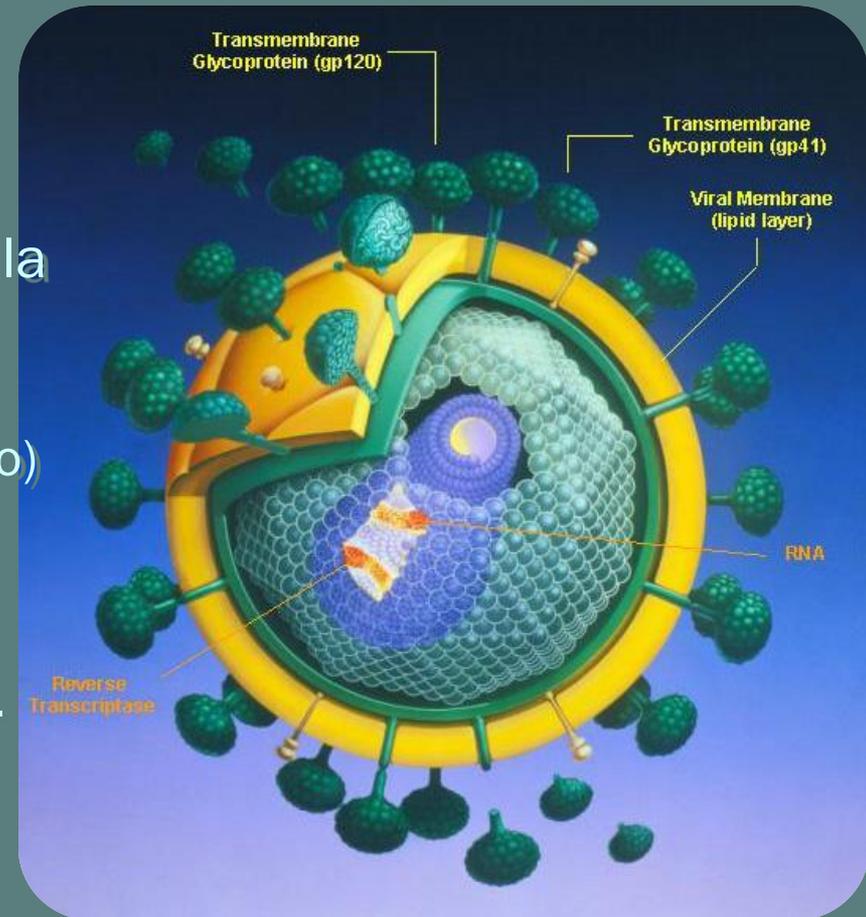


# *Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana*

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

# Inmunopatogenia de la Infección por VIH

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

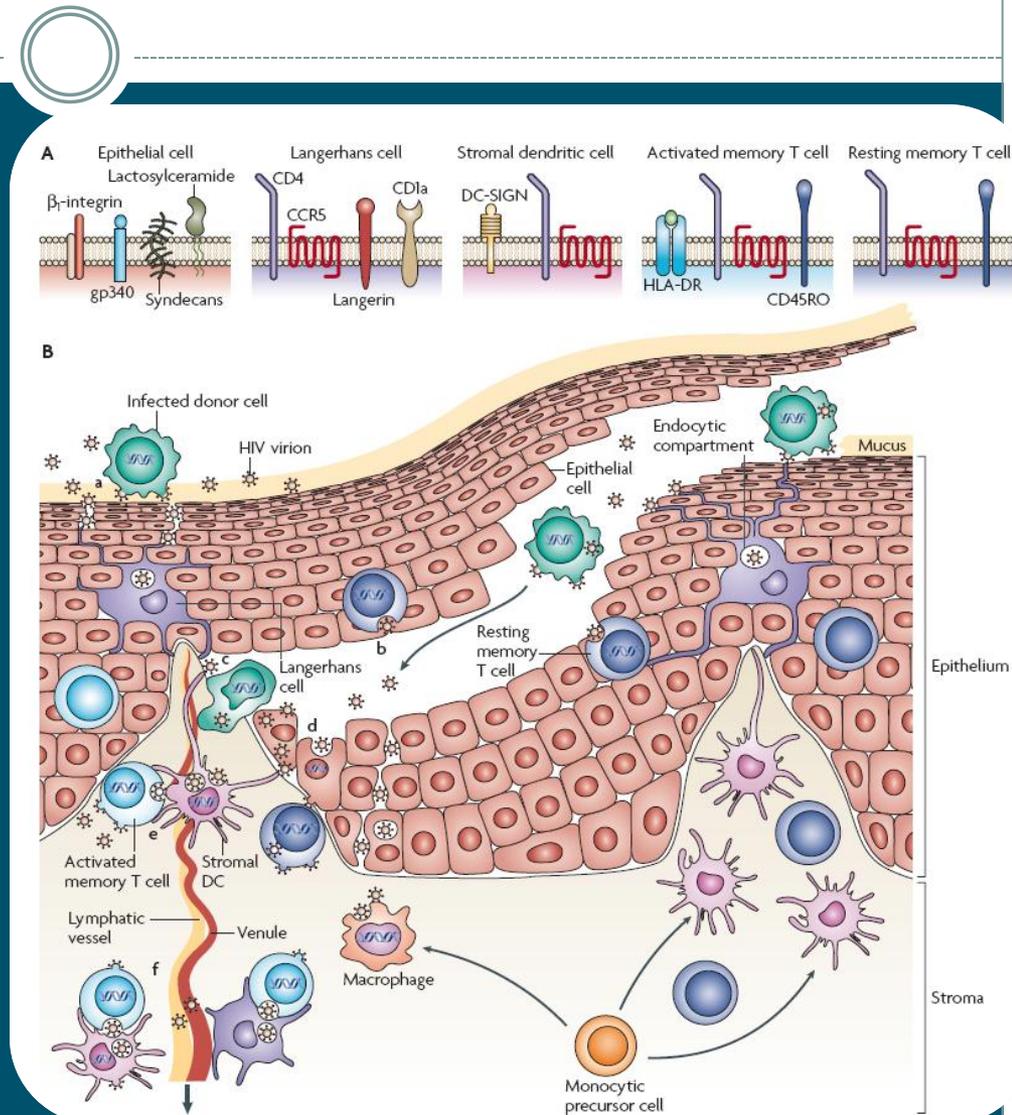


# *Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana*

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

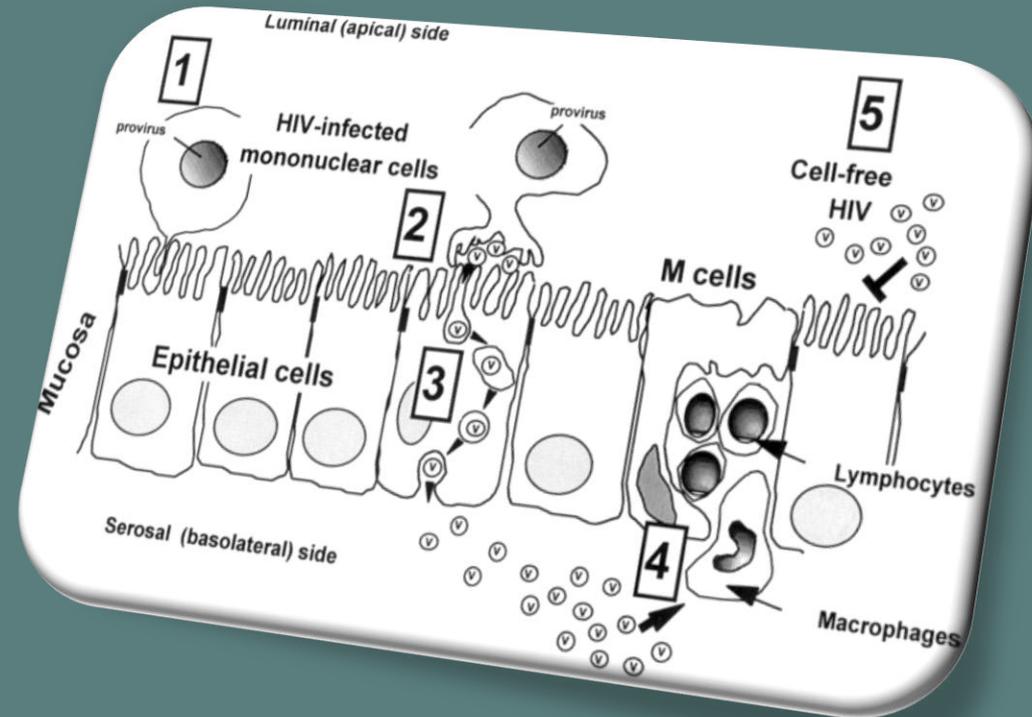
# Mecanismo de entrada a través de las mucosas

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



# Infección por el VIH

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

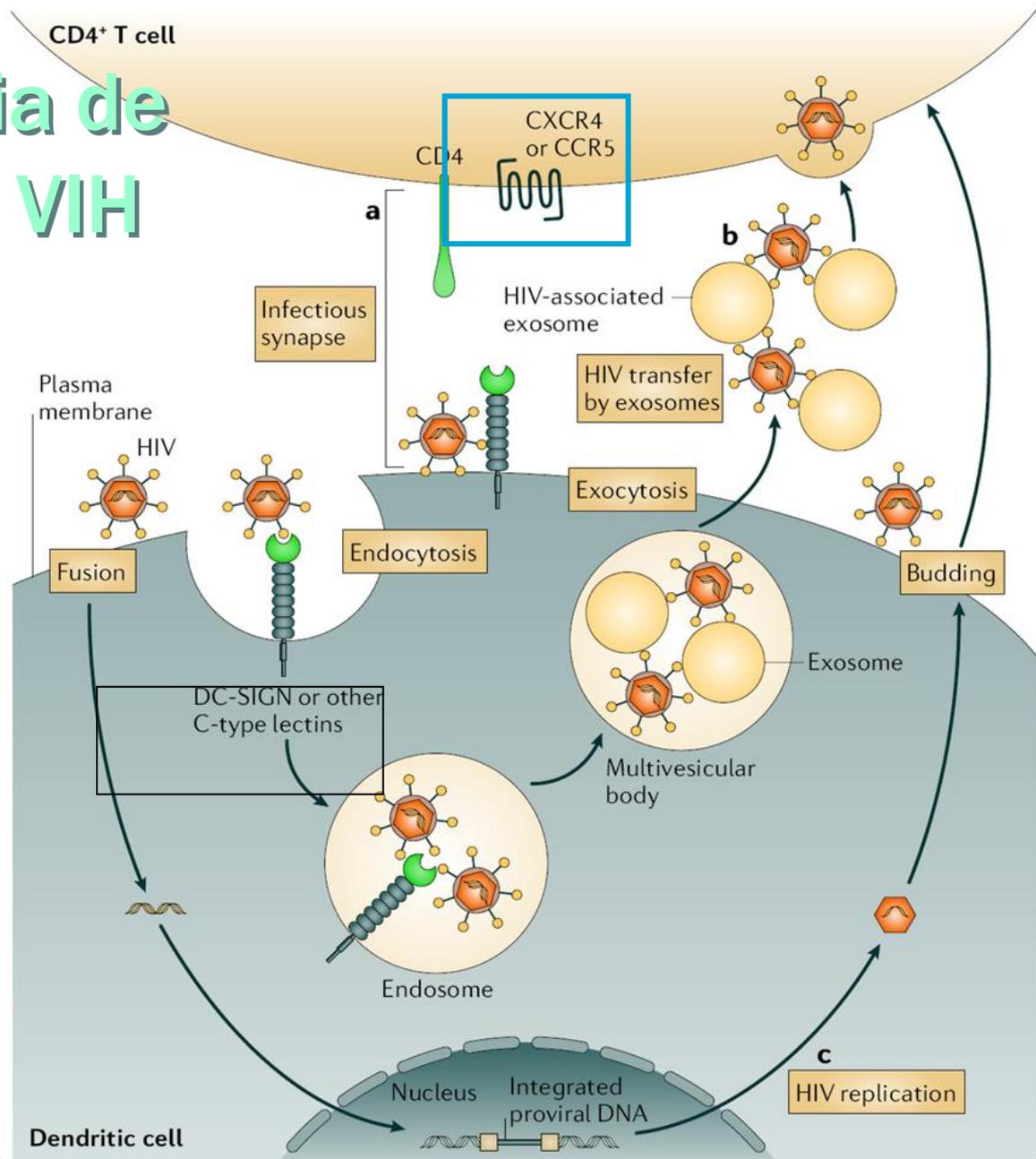


# *Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana*

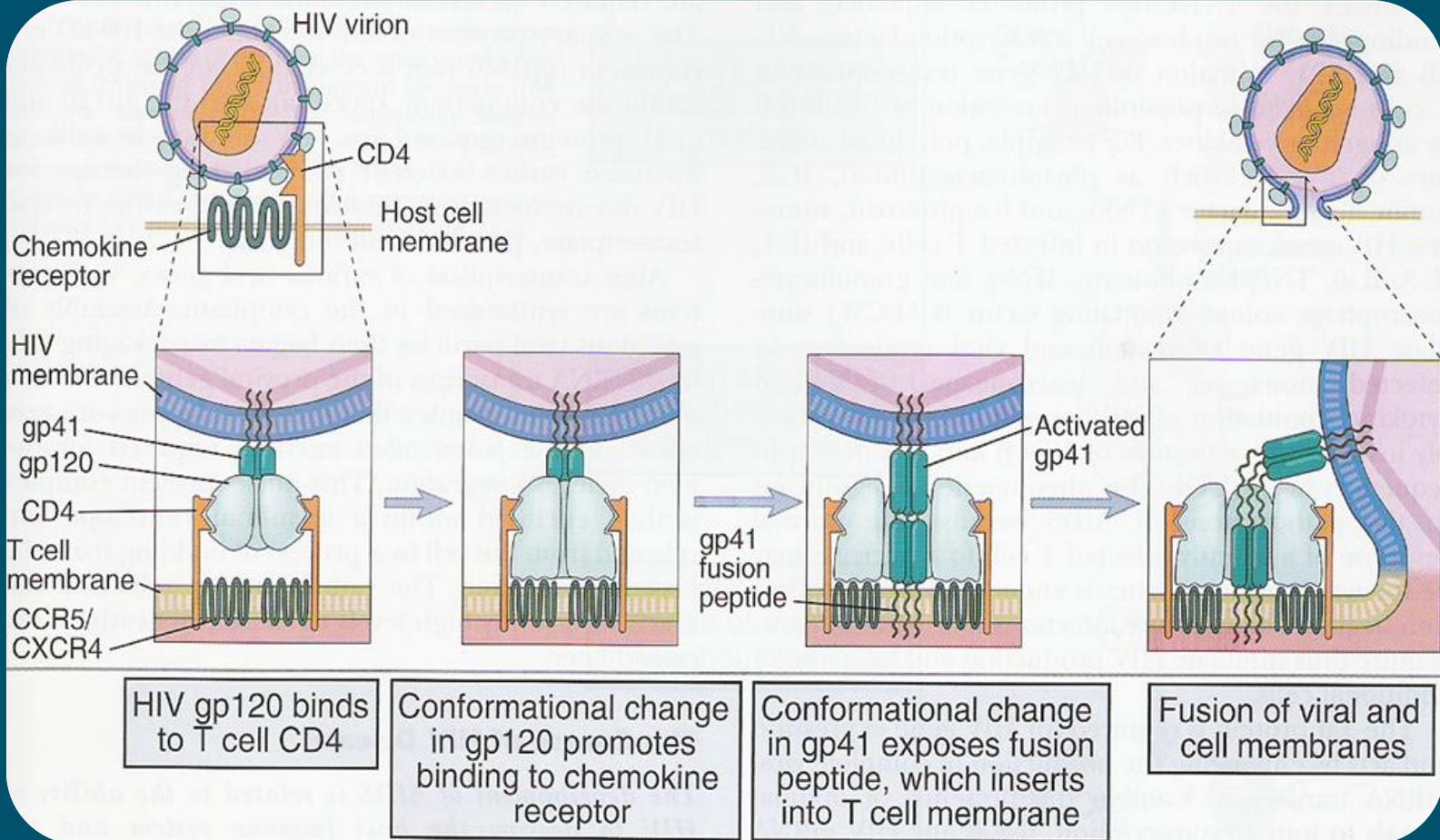
- Estructura del virus
- Penetración a través de las mucosas
- Penetración a las células
- Activación de las células del SI
- Evasión de la respuesta inmunológica

# Inmunopatogenia de la Infección por VIH

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



# Mecanismo de entrada del VIH



# Inmunopatogenia de la Infección por VIH

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

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

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

# *Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana*

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

# Inmunopatogenia de la Infección por VIH

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

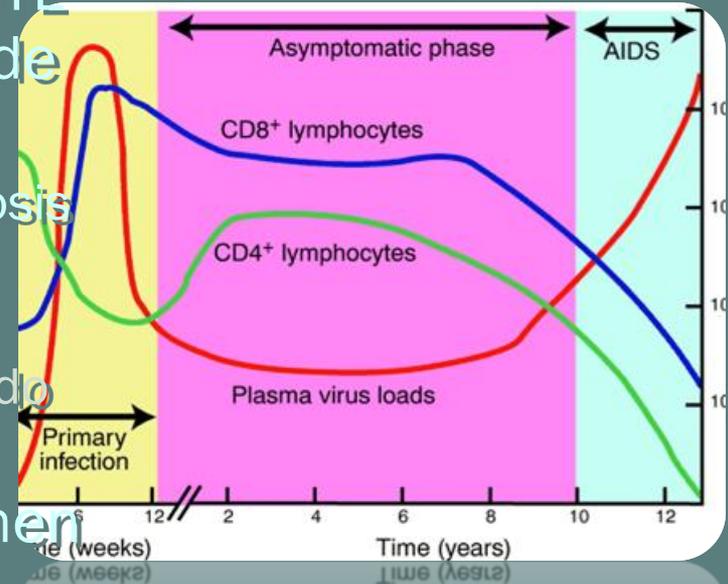
# Inmunopatogenia de la Infección por VIH

## ● Inmunidad adaptativa:

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

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

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



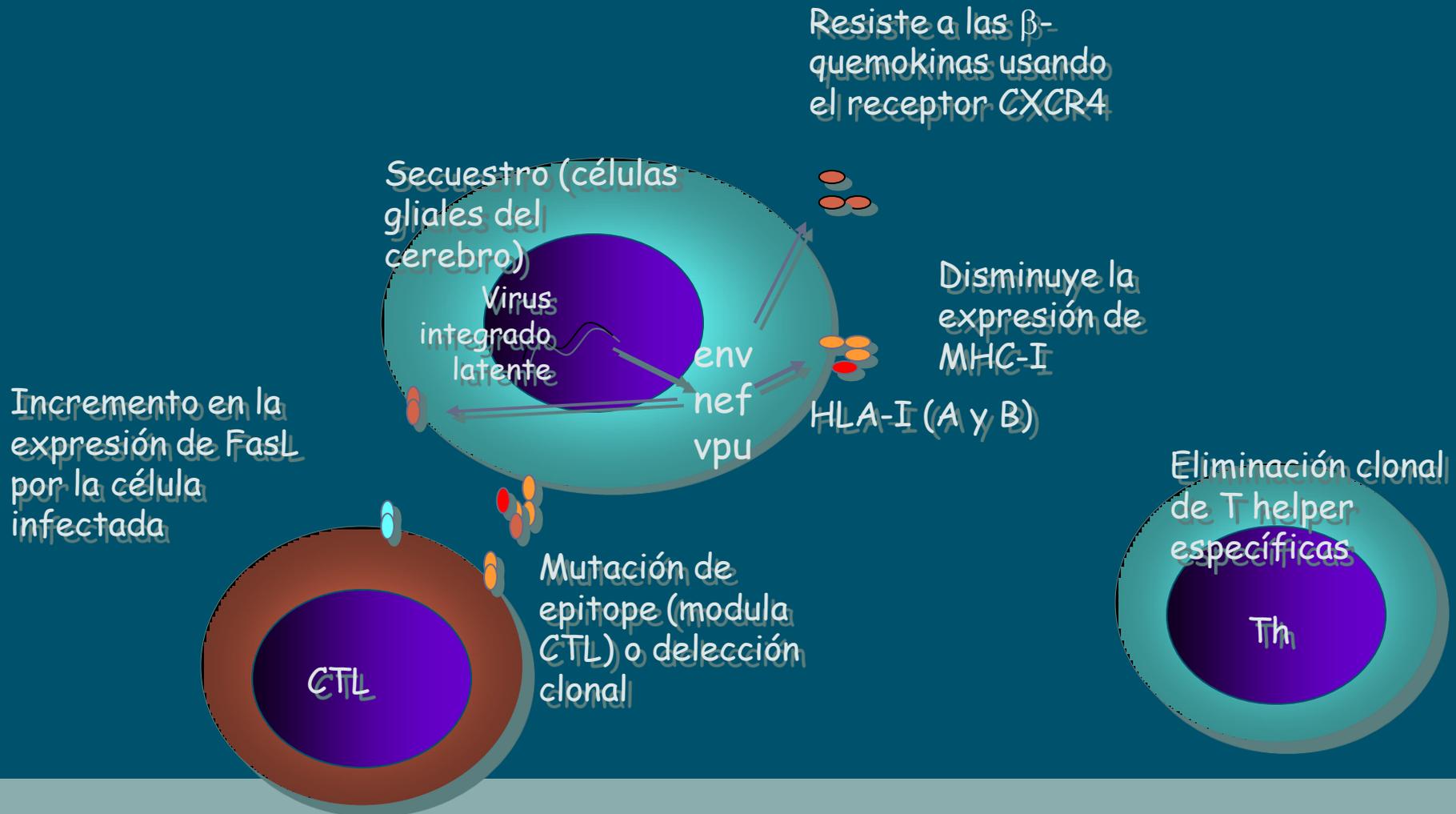
# Inmunopatogenia de la Infección por VIH

- Inmunidad adaptativa:
  - En los progresores lentos se mantiene una respuesta anti-HIV-1 CD4 específica
    - ✦ Persistencia de Gag-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

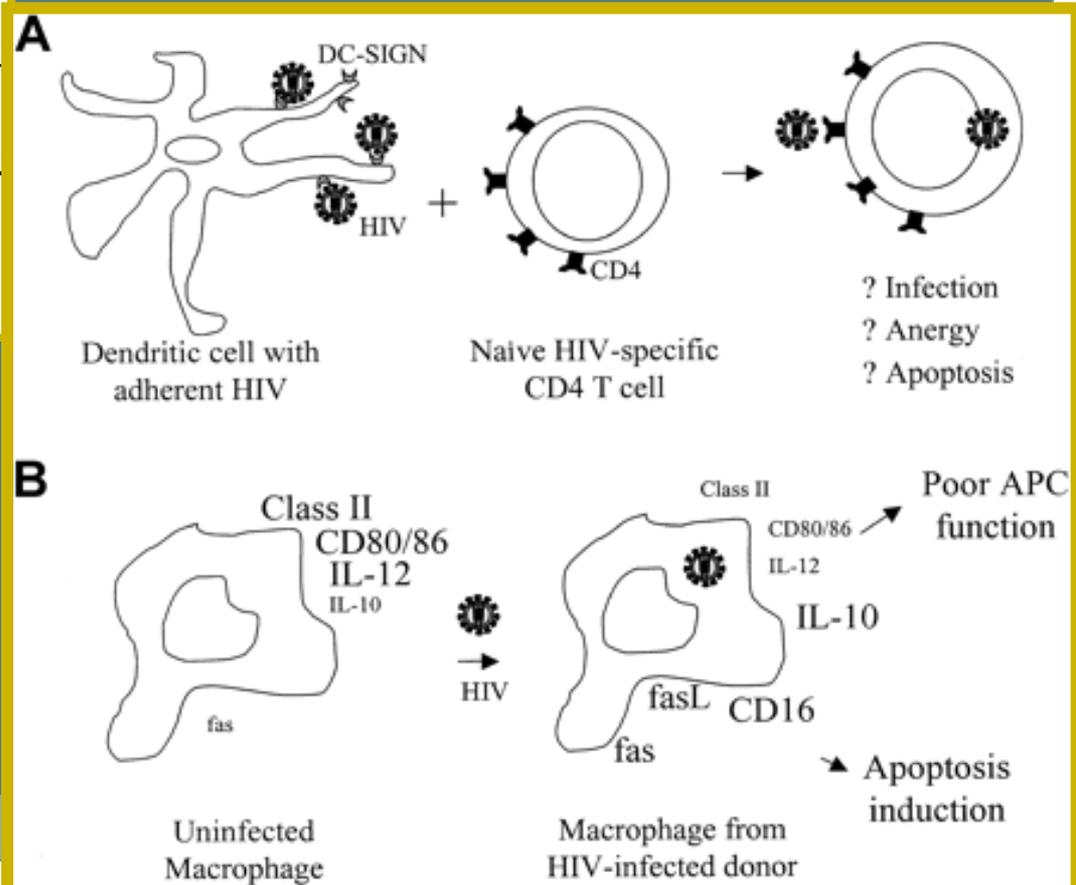
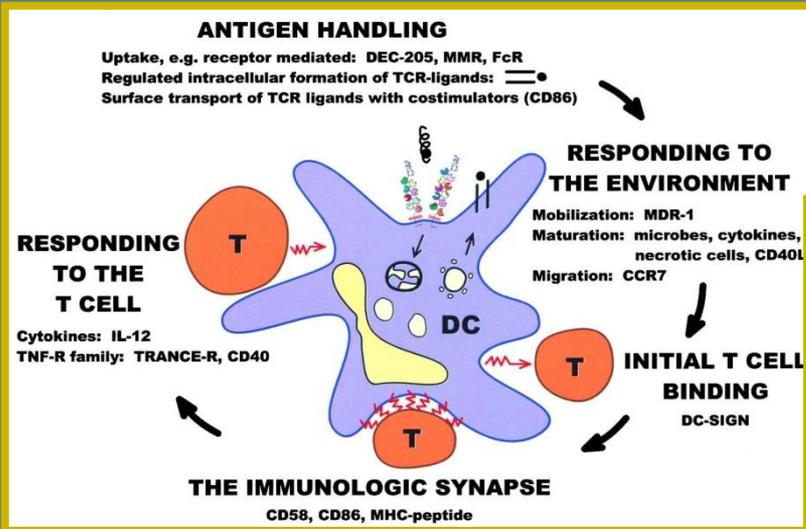


¿Cuales son las consecuencias de la infección crónica? y ¿Qué mecanismos de evasión de la respuesta inmune utiliza el virus para asegurar su persistencia?

# Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana



# Infeción por el VIH



- Deterioro de las APCs

# Infeccción por el VIH

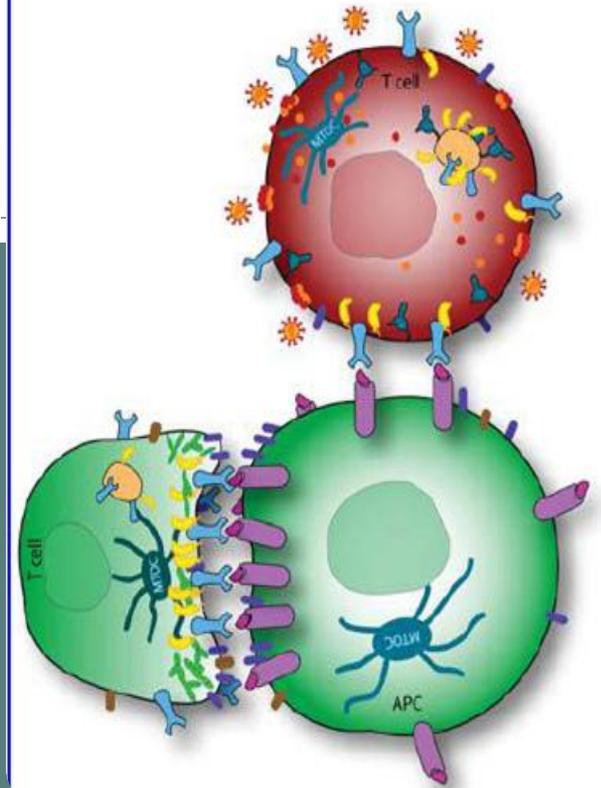
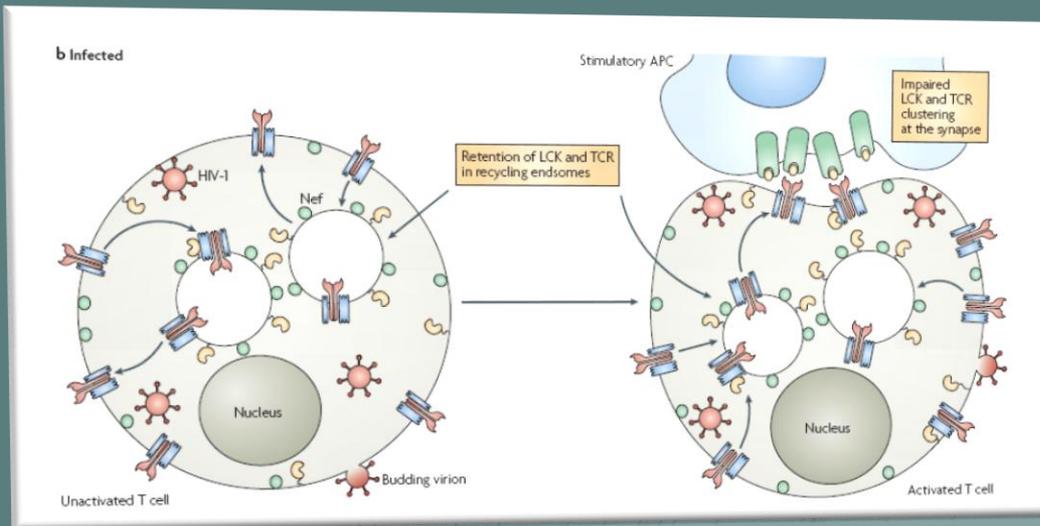
- Mecanismos patogenicos y evasion de la RI
  - Tat y Env tienen actividad quimiotáctica *in vitro*
  - Nef, Vpr and Tat conducen la liberación de quimiocinas por las células infectadas
  - Tat: aumenta la expresión de CCR5 y CXCR4, aumentando la infectividad por ambas cepas

# *Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana*

- Nef (función efectora numerosa):
  - Disminuye la expresión de CD4 en la superficie celular:
    - ✦ Se une al tallo intracelular de CD4?, favorece su internalización y degradación
  - Disminuye la expresión de MHC-I en la superficie celular:
    - ✦ Inhibe la citotoxicidad
    - ✦ Incrementa FasL (proteína que induce muerte celular programada)

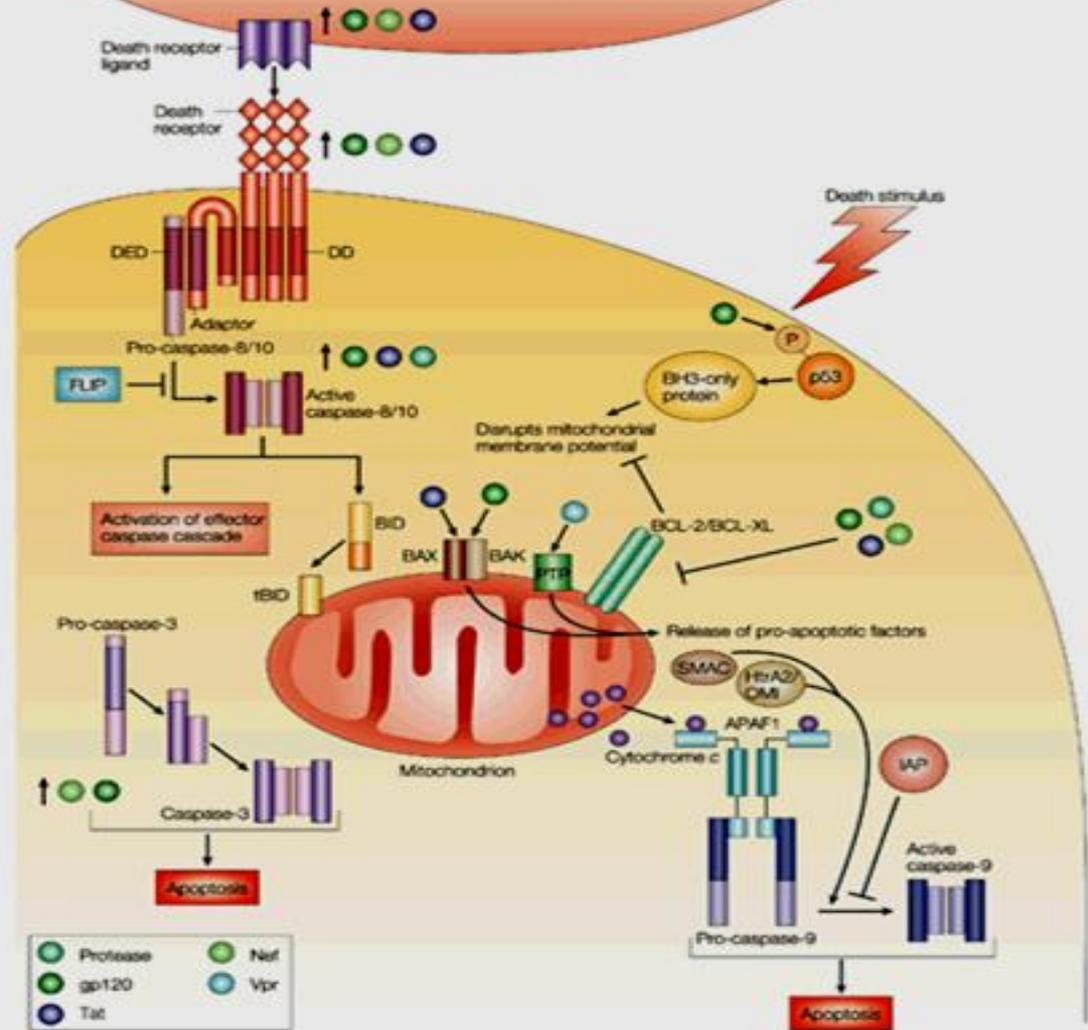
# Mecanismos de evasión de la RI

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



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

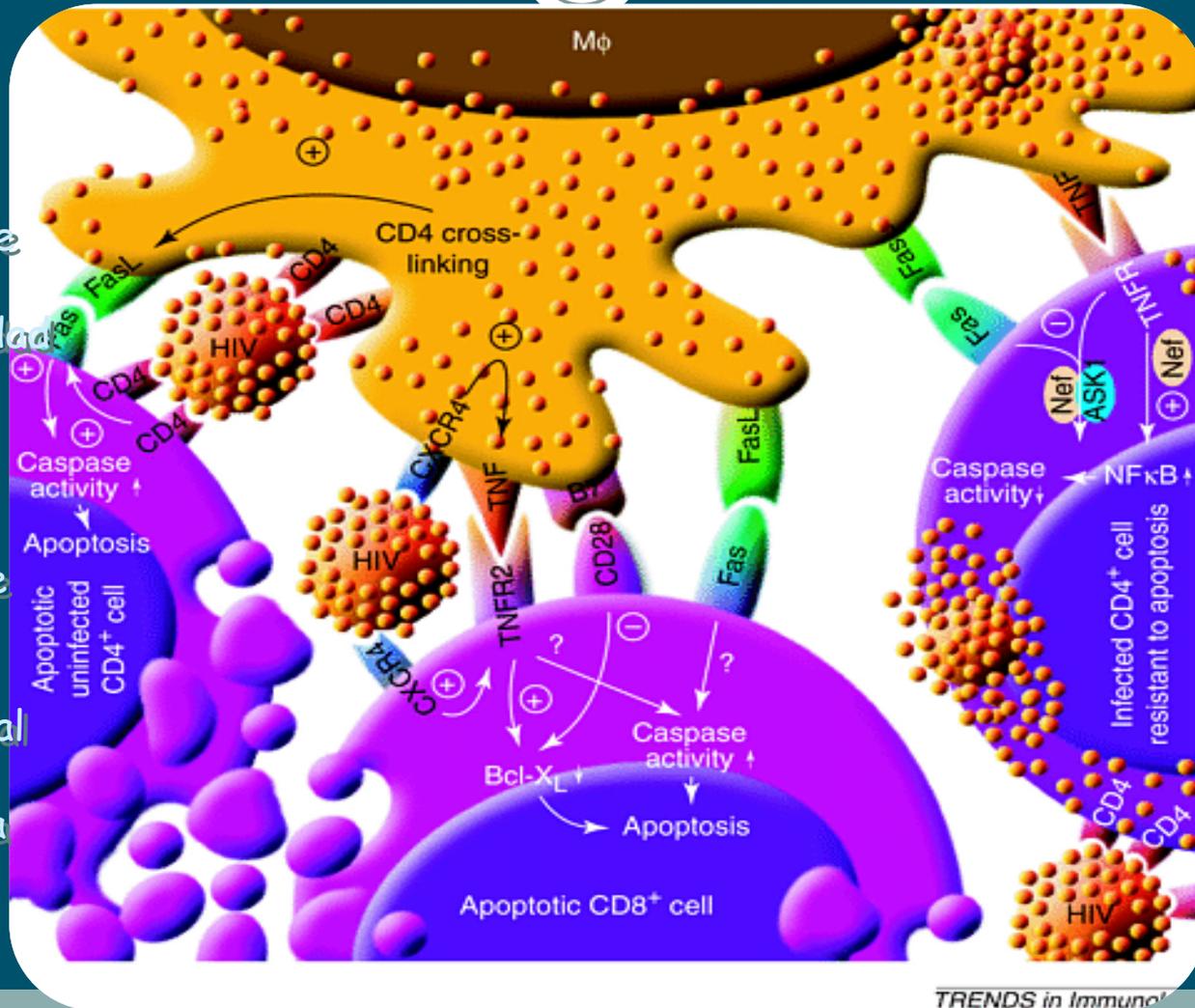
- Muerte celular por Incremento de Fas/FasL, TRAIL
- Muerte de la células T a través de la mitocondria mediada por Bcl2
  - Tat disminuye Bcl2 y aumenta caspasa8



# Infección por el VIH: APOPTOSIS

Efectores:

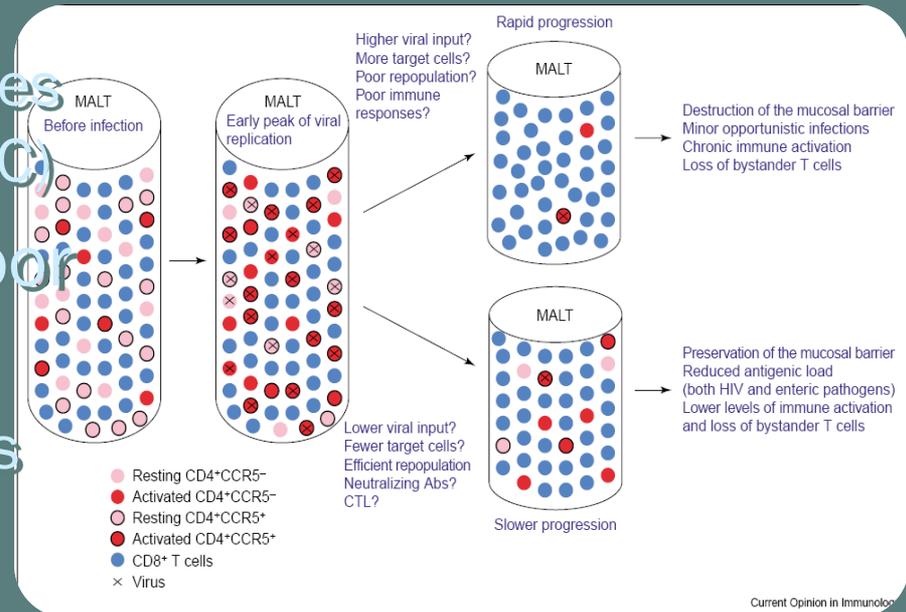
1. Aumento en los niveles de Fas/FasL y susceptibilidad a morir por esta vía
2. CXCR4 incrementa expresión de TNF
3. Terapia antiretroviral suprime la apoptosis vía Fas



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

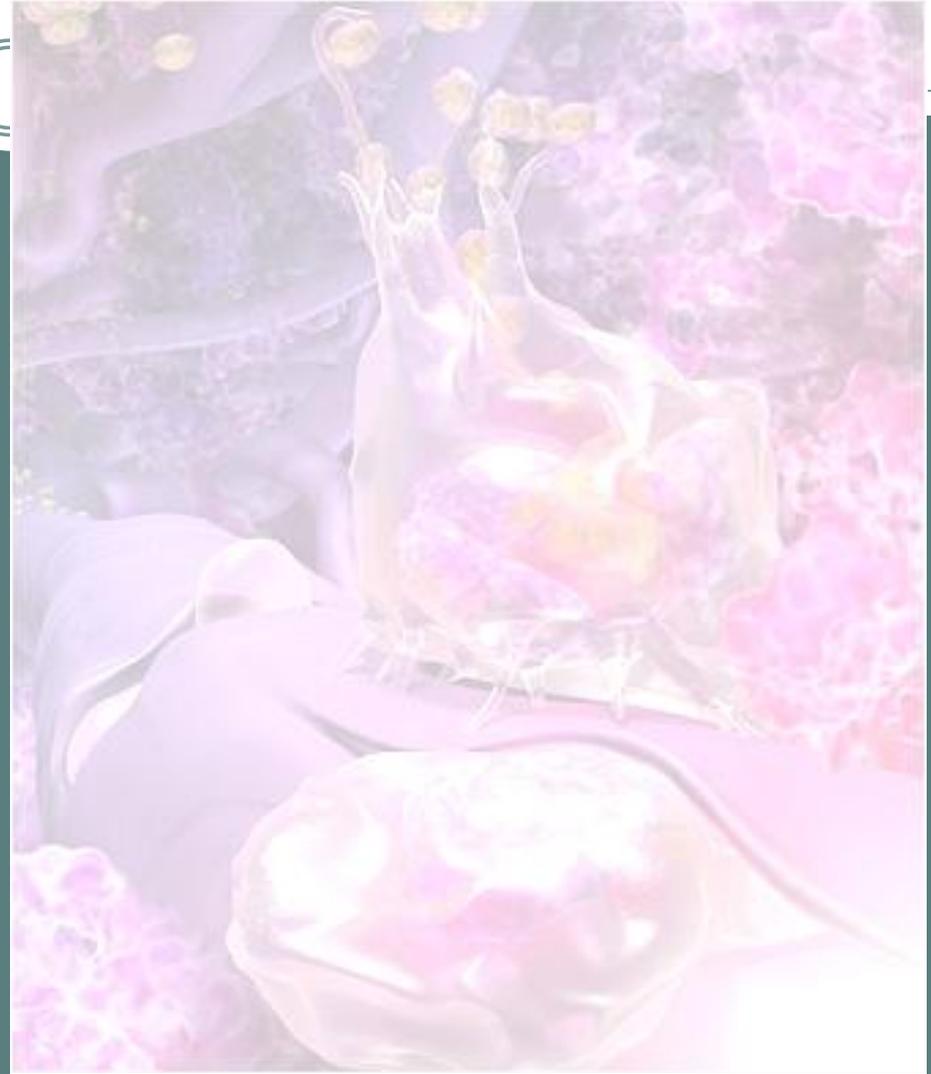
# Inmunopatogenia de la *Infección por VIH*

- 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- $\beta$



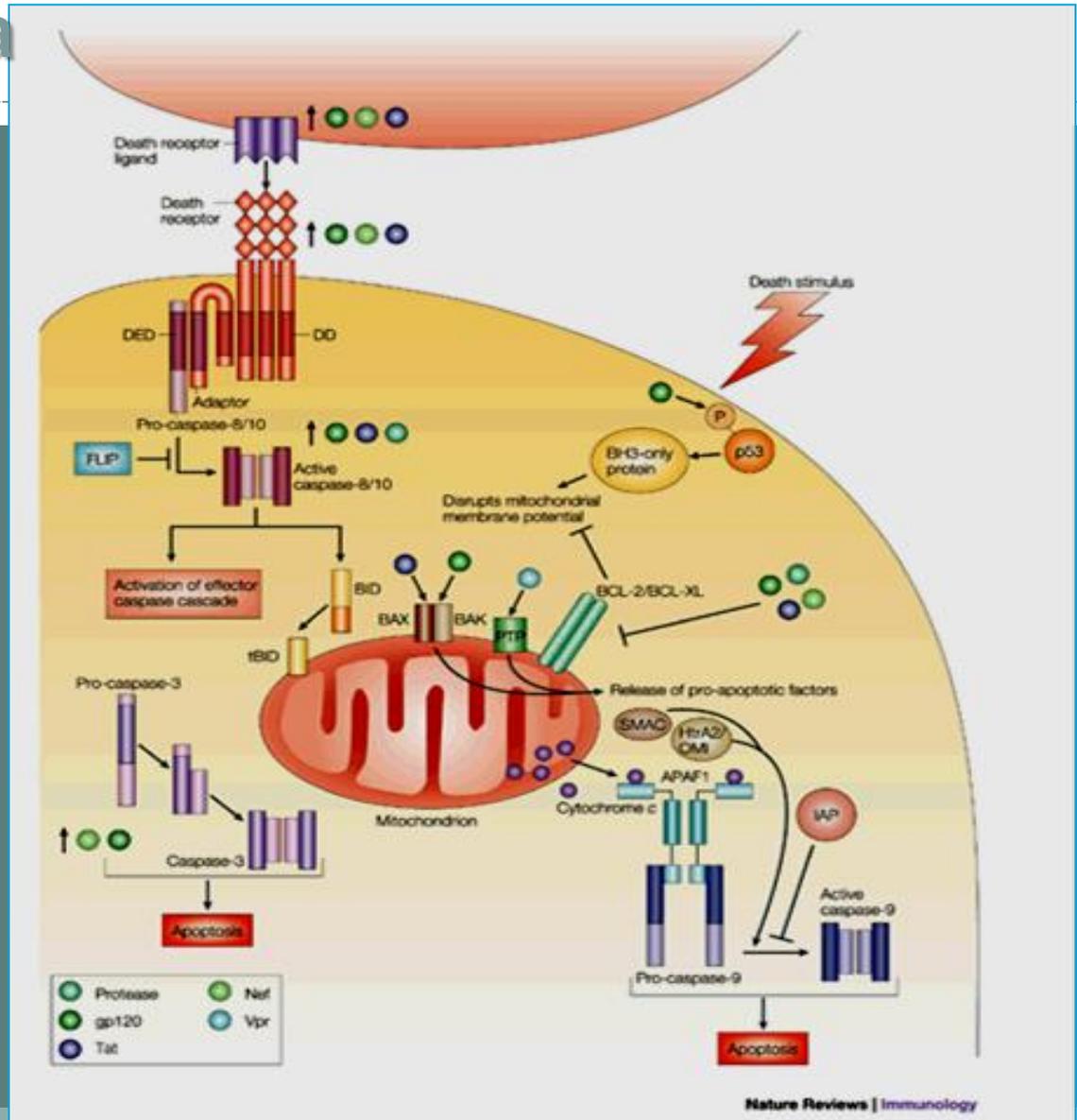
# Efecto del VIH sobre PMN , elementos de la inmunidad innata

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



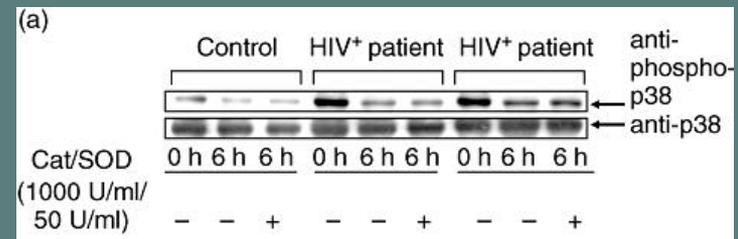
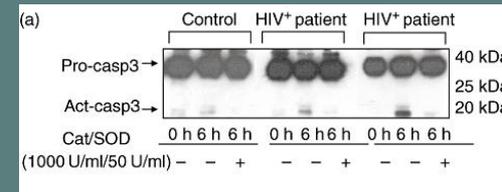
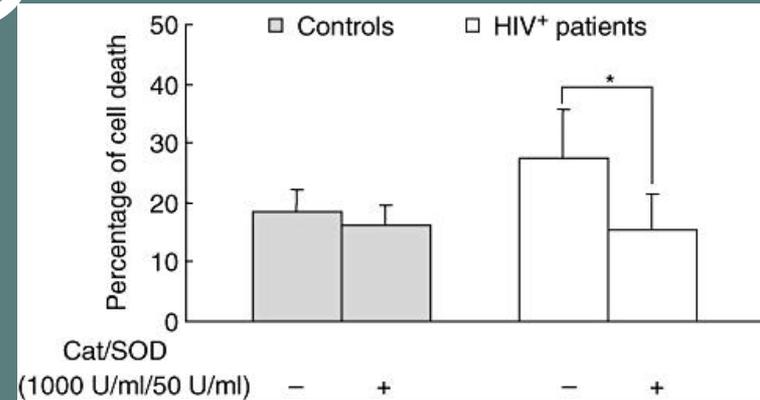
# Efecto del VIH sobre PMN , elementos de la inmunidad innata

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



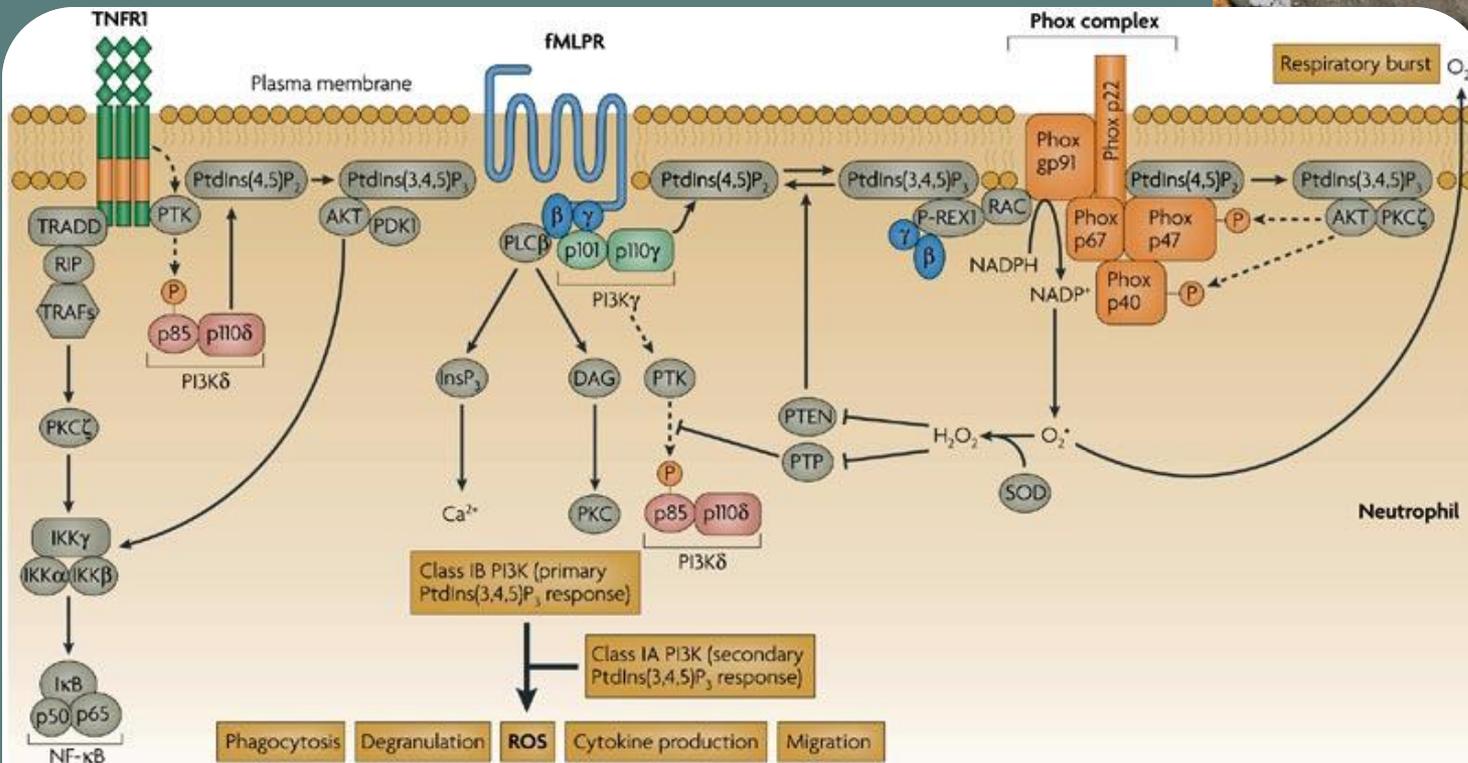
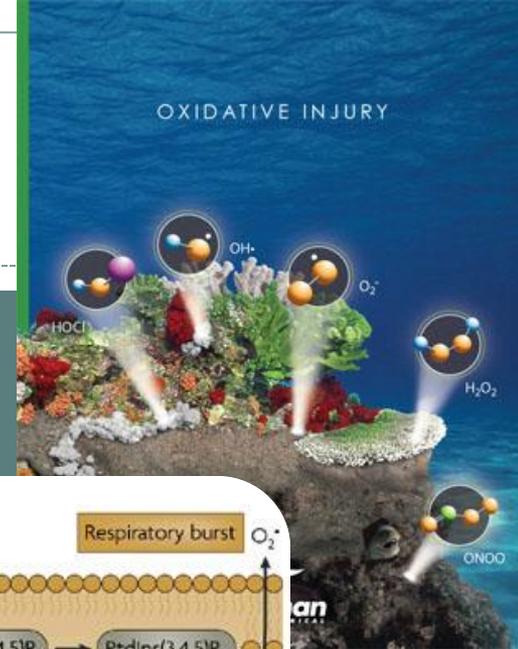
# Efecto del VIH sobre PMN , elementos de la inmunidad innata

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



# Efecto del VIH sobre PMN , elementos de la inmunidad innata

- Nef media fosforilacion de p47-phox





- Conclusiones

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

# *Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana*

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