

AUTOEVALUACIÓN

CUESTIONARIO del TEÓRICO 23

“Modelo de infecciones virales persistentes crónicas (I): HIV”

En todas las preguntas señale la opción CORRECTA. Puede haber más de una opción correcta o ninguna. Justifique cuando una opción es incorrecta.

- 1. Con relación a los eventos asociados a la infección aguda por el HIV:**
 - a. Las células dendríticas son susceptibles y permisivas de infección.
 - b. La *cis*- y *trans*-infección por HIV puede ocurrir entre células residentes en mucosas.
 - c. La presencia de lesiones en mucosas no contribuye al establecimiento de la infección si no media inflamación local.
 - d. Los líquidos biológicos que vehiculizan el virus durante un evento de transmisión, tienen una constitución de cuasiespecies virales mayoritariamente homogéneas.
 - e. La exposición al virus en una mucosa resultará inexorablemente en una infección productiva, dada la presencia permanente de células permisivas.
 - f. La evolución de la infección desde el período agudo puede no resultar en la pérdida progresiva de linfocitos T CD4+.
 - g. El virus que conduce a infecciones productivas en los episodios tempranos tras la exposición presenta preferentemente tropismo R5.
 - h. La caída cuantitativa de la población linfocito T CD4+ en sangre circulante y en la mucosa del tejido linfocito asociado al intestino (GALT) presenta la misma dinámica.
 - i. La recombinación entre genomas de diferentes subtipos no puede acontecer en una infección aguda.
 - j. La genética del hospedador puede resultar determinante en los eventos tempranos de la infección.

- 2. En relación con la replicación del HIV y los múltiples eventos que revisten importancia médica dada su correlación con las terapias antivirales disponibles:**
 - a. Los eventos de la adsorción del virus a una célula permisiva pueden interrumpirse con drogas antivirales.
 - b. El tropismo del virus debe considerarse ante la elección de algunas drogas antivirales.
 - c. La transcripción inversa puede concluir en la acumulación de genomas virales no integrados.
 - d. La integración del genoma viral no depende de condiciones epigenéticas.
 - e. El intermediario de la replicación es el ADN integrado o provirus.
 - f. La terapia antiviral resulta ineficaz para la limitación de la infección en células reservorio con infección latente.
 - g. La generación de progenie viral ocurre en tanto se disponga de factores virales definidos, independientemente del estado de activación celular.
 - h. Las infecciones abortivas ocurren en individuos no progresores de largo término.

- i. La latencia en la infección por HIV ocurre en forma concertada en la mayoría de los linfocitos T CD4+ de un individuo.
- j. La recombinación genética en HIV puede acarrear consecuencias en la resistencia del virus a las drogas antivirales.

3. Referido a los diferentes desenlaces que puede tener un linfocito T CD4+ que se expone al HIV:

- a. Luego de ocurrida una infección productiva una célula puede –minoritariamente- albergar una infección latente.
- b. Una célula en estado de reposo no puede infectarse.
- c. Una célula infectada y activada puede morir por apoptosis.
- d. Una célula infectada en modo productivo puede morir por piroptosis.
- e. La transmisión intercelular de la infección entre células T puede darse sólo si ocurre activación.
- f. Una célula latentemente infectada puede producir progenie tras activarse por diferentes estímulos.
- g. La latencia puede ocurrir como evento pre-integración si la célula donde ingresa el virus está en estado quiescente.
- h. Para que ocurra la latencia viral, el genoma del HIV puede estar en estado heterocromatínico.
- i. Durante la latencia viral, la recombinación podría ocurrir sólo si el genoma viral ya estuviera integrado.
- j. La infección por pasaje del virus célula-célula escapa a la respuesta inmune.

4. Con respecto a la patogénesis celular de la infección por HIV,

- a. La marcada linfopenia es atribuible principalmente a la actividad de los linfocitos T (LT) CD8+ que tienden a eliminar los LT CD4+ infectados.
- b. La evasión a los LT CD8+ promovida por la acción del Nef sobre HLA-I, es compensada por las NK.
- c. Linfocitos T CD4 infectados pueden promover la apoptosis de linfocitos T CD8+ no infectados HIV-específicos.
- d. La infección productiva de neuronas del SNC se asocia a su apoptosis, causa principal de la demencia asociada al SIDA.
- e. Una célula dendrítica inmadura no es capaz de *trans*-infectar un linfocito T CD4+.
- f. La cantidad de progenie viral que una estirpe celular dada produce puede variar dentro de un mismo individuo.
- g. Las células T reguladoras activadas pueden infectarse y favorecer la actividad antiviral de los linfocitos T CD8+ específicos.
- h. El mayor aporte a la viremia tiene origen en los linfocitos T CD4+ activados e infectados cuya vida media es ~ 24h.
- i. Los macrófagos no pueden actuar como reservorios virales.
- j. Los reservorios virales se conforman sólo si falla la terapia antiviral.

5. En relación con eventos relacionados con la patogénesis del HIV,

- a. La mayoría de las nuevas infecciones a nivel mundial y local ocurren por transmisión sexual, aunque el riesgo asociado por evento de contacto es relativamente bajo.
- b. Durante la etapa aguda de la infección, ocurre una hiperactivación de diversos componentes del sistema inmune que revierte una vez que comienza la etapa crónica.
- c. El virus codifica proteínas que facilitan la evasión al sistema inmune mediado por LTCD8.
- d. Tempranamente -tras la infección- ocurre una depleción de células T CD4 a nivel de mucosas.
- e. La elevación en los niveles plasmáticos de citoquinas proinflamatorias puede correlacionarse al aumento de la permeabilidad en la mucosa entérica.
- f. La cuantía de linfocitos Th17 en mucosa del GALT guarda *relación directa* con los niveles de replicación viral en linfocitos T CD4+.
- g. La eventual presencia de coinfecciones (virus hepatitis B y C, *Mycobacterium tuberculosis*, entre otros) aumenta los niveles de replicación del HIV.
- h. La diversidad de las cuasiespecies virales disminuye conforme el hospedador es tratado y responde a la terapia antiviral.
- i. La reconstitución *cualitativa* y *cuantitativa* de la población linfoide del GALT tras la instalación de la terapia antirretroviral es -mayoritariamente- completa.
- j. La ausencia de detección de genomas virales en plasma de individuos tratados con terapia antiviral es reflejo del estado de la infección en reservorios celulares.

6. Con relación a la respuesta inmune frente a la infección por HIV,

- a. Los niveles de activación linfocitaria en la infección aguda aumentan según ésta progresa.
- b. La producción de anticuerpos específicos anti-HIV es nula en la infección aguda pero aumenta drásticamente al cabo de 7-9 semanas.
- c. Los linfocitos T CD8+ específicos aumentan durante de la infección aguda pero ante la instauración de la terapia antiviral (con caída de la carga viral) disminuye progresivamente.
- d. La depleción por apoptosis de LT CD4+ y CD8+ anti-HIV puede propiciarse desde células productivamente infectadas.
- e. La formación de sincicios es una forma de transmisión intercelular de la infección sin que medie la producción de progenie.
- f. La apoptosis puede “contagiarse” entre células implicadas en un sincicio.
- g. La liberación de componentes virales (Tat, gp120) desde células infectadas contribuye a la muerte de LT CD4+ no infectados.
- h. La maduración de las células dendríticas infectadas en mucosa puede verse afectada.
- i. El haplotipo HLA-I es un factor que contribuye en la evolución de la infección.
- j. Los eventos que conducen a la muerte de células no infectadas pueden desencadenarse por factores solubles de origen viral y celular.

7. Con respecto a la piroptosis y apoptosis celular como mecanismos contribuyentes a la depleción de linfocitos T CD4+,

- a. La relación entre piroptosis *versus* apoptosis favorece ampliamente a la primera.
- b. La piroptosis implica el reconocimiento de DNA viral en el citoplasma del linfocito infectado.
- c. La apoptosis se relaciona con la infección de células permisivas, participa la caspasa-3 y no favorece fenómenos inflamatorios.

- d. La piroptosis se relaciona con infección de células susceptibles, participa la caspasa-1, con liberación de citoquinas pro-inflamatorias (IL-1 β).
- e. Las partículas libres de HIV no son capaces de promover la muerte celular por piroptosis.
- f. En el contexto de un tejido linfoide, la muerte por piroptosis es propiciada desde células productivamente infectadas.
- g. La concentración de DNA viral acumulado es limitante para el desencadenamiento de la piroptosis.
- h. La apoptosis (pero no la piroptosis) puede desencadenarse por medio de proteínas virales solubles.
- i. La apoptosis en los eventos tempranos puede causar muerte a los enterocitos.
- j. La infección de macrófagos y células dendríticas puede conducir a la apoptosis de LTCD4+ no infectados.

8. Con relación al “fracaso de la respuesta inmune” para limitar la infección por HIV,

- a. La latencia del HIV a nivel transcripcional.
- b. La alta tasa de fijación de mutaciones durante la generación del intermediario replicativo.
- c. Altos niveles de glicosilación de epitopes antigénicos.
- d. Las células por las que presenta tropismo celular.
- e. La posibilidad de diseminarse entre células sin que medie liberación de progenie extracelular.
- f. La capacidad de contrarrestar los mecanismos de la respuesta inmune intrínseca estimulados desde IFNs tipo I.
- g. La capacidad de proteínas virales neosintetizadas de reprimir la expresión de HLA-I.
- h. La capacidad de proteínas virales neosintetizadas de inhibir la producción de citoquinas proinflamatorias de IFN tipo I.
- i. El aumento de la actividad de enzimas celulares que promueven la hipermutación genómica viral.
- j. La endocitosis de teterinas celulares promovida por proteínas virales.

9. Respecto de las diferentes estrategias y mecanismos para que una infección por HIV pueda controlarse/evitarse,

- a. Interrupción de la adsorción del virus con drogas que bloquean el CCR5 en membrana.
- b. Inhibición de la actividad de transcriptasa inversa viral con drogas.
- c. Inhibición de la actividad de APOBEC para que el virus no logre mutar excesivamente.
- d. Administración de anticuerpos post-exposición dirigidos contra la gp120.
- e. Uso de la cesárea electiva ante un parto de una madre infectada.
- f. Reemplazar la lactancia por leches maternizadas en la alimentación de hijo de madre infectada.
- g. Promover la activación de células T CD4 infectadas en estado quiescente seguido de uso de antirretrovirales para disminuir la cantidad de virus en reservorios virales.
- h. Inhibición de la integrasa con drogas.
- i. Inhibición de la proteasa viral con drogas.
- j. Inhibición de la expresión de CD4 en linfocitos T (a nivel tímico).

10. Con referencia a las características ultraestructurales y genómicas, la caracterización taxonómica y la epidemiología molecular del HIV,

- a. Es miembro de la familia *Retroviridae*, género *Lentivirus* y se reconocen dos tipos: HIV-1 y HIV-2, siendo el primero el responsable de la pandemia; el aporte desde el HIV-2 es minoritario.
- b. El HIV-1 incluye los grupos M, N, O, y P. El primero es el mayoritariamente responsable de las infecciones en la población humana.
- c. Entre los subtipos caracterizados, el subtipo A y diferentes formas recombinantes AC han sido identificadas en personas viviendo con el virus en Argentina.
- d. Evolutivamente, los HIV guardan estrecha relación con virus de la inmunodeficiencia simiana (SIV).
- e. El genoma de HIV está constituido por dos hebras complementarias de RNA.
- f. La proteína reguladora Tat desempeña un rol central en la transcripción de genes virales.
- g. La poliproteína viral que se neosintetiza requiere de su clivaje por proteasas celulares.
- h. La integración del genoma viral puede ocurrir en múltiples sitios genómicos, preferentemente en aquellos heterocromatínicos.
- i. Comparativamente los genomas de HIV-1 y HIV-2 son idénticos pero con diferente origen en virus simianos.
- j. La capacidad o aptitud replicativa (*fitness*) de aquellos virus que portan numerosas mutaciones de resistencia a los antivirales es comparativamente menor respecto de los virus salvajes.