



UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE MEDICINA



DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA,
PARASITOLOGÍA E INMUNOLOGÍA

Cátedra I

Microbiología I

Área VIROLOGÍA

Clase teórica Nº 23

Patogénesis del HIV-1

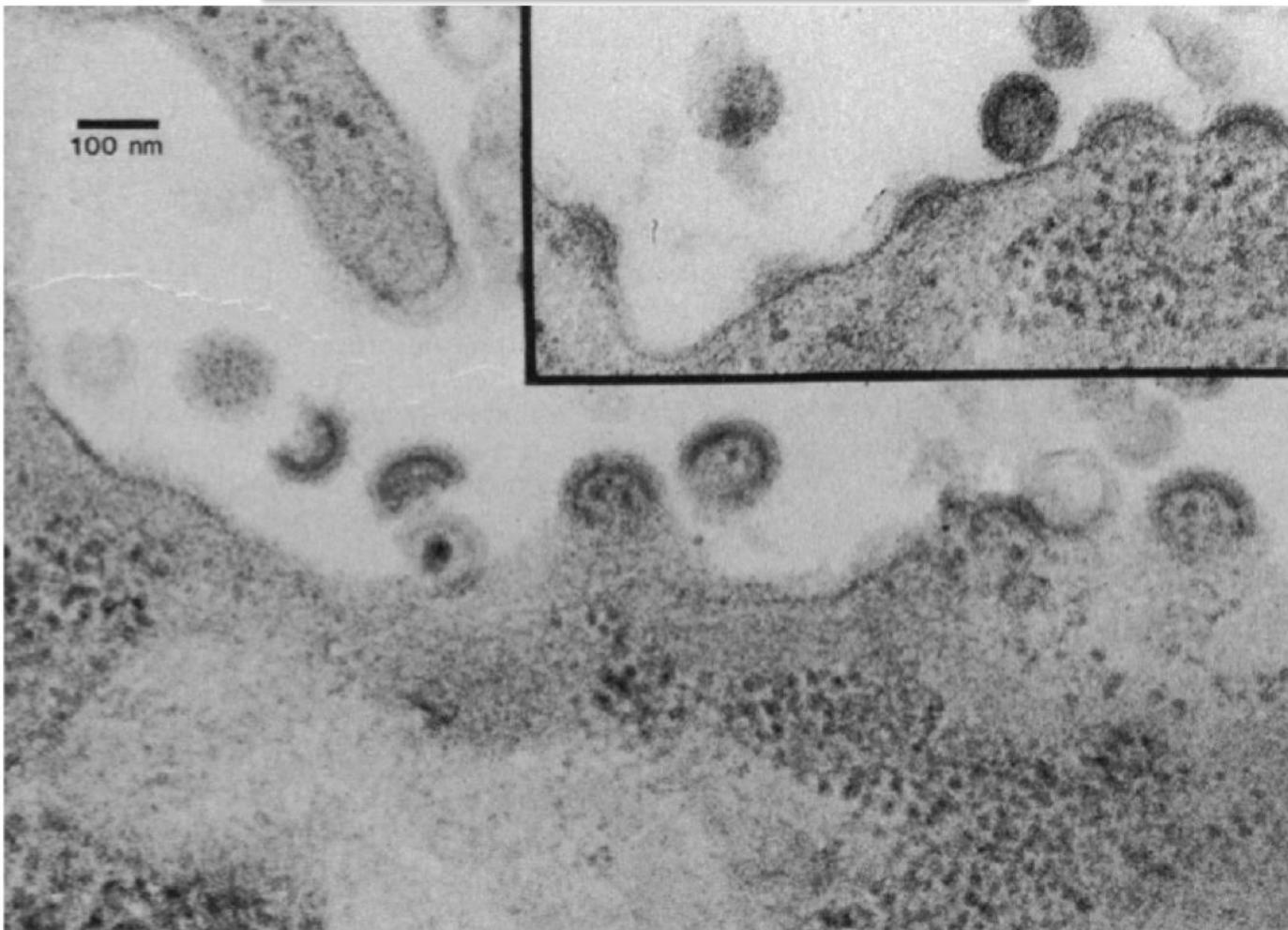
Objetivos

- Presentar la estructura partícula viral y la organización del genoma
- Comprender los eventos de la **replicación viral** (variabilidad; blancos de acción antiviral)
- Reconocer las **vías de entrada, el tropismo** (células **susceptibles** y **permisivas** de infección)
- Involucrar a los **mecanismos de evasión** a los efectores de la RI
- Comprender el **rol de la activación linfocitaria** y su impacto en el destino final de la infección
- Entender los diferentes mecanismos que causan la **depleción de linfocitos T CD4+**
- Contextualizar el rol de los **reservorios** en la meta de eliminación de la infección

Introducción

- Descubrimiento
- Clasificación taxonómica
- Estructura viral
- Organización genómica y proteínas

Familia: *Retroviridae*
Género: *Lentivirus*



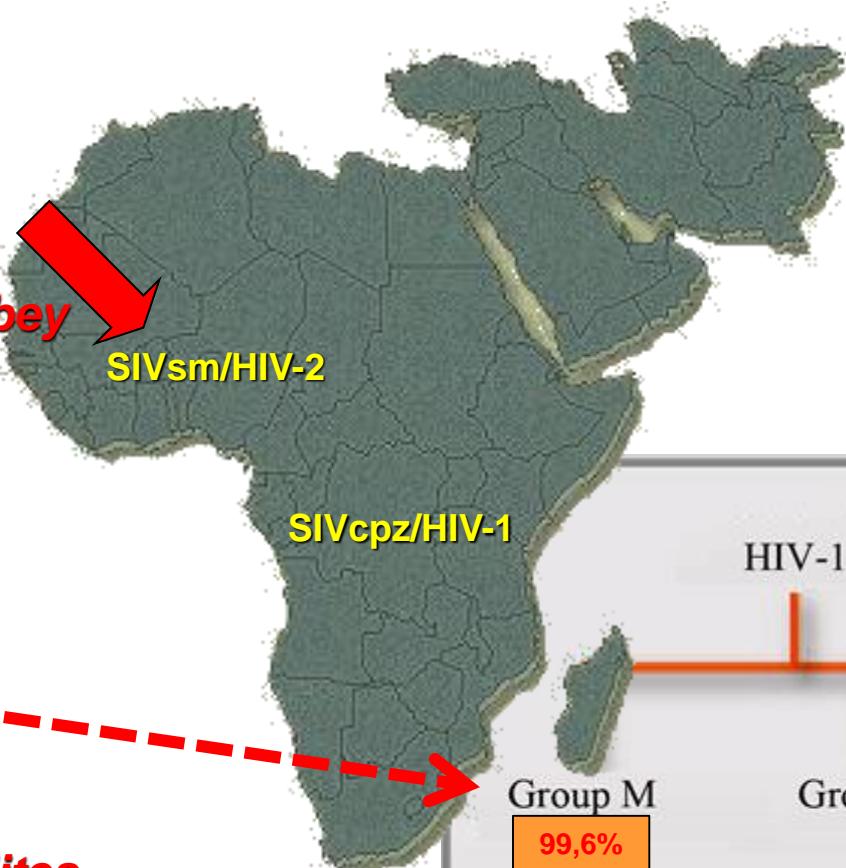
**F Barré-Sinoussi *et al.*
Science 220:868, 1983**

Origen simiano del HIV

Clasificación de los tipos, grupos, subtipos y formas recombinantes



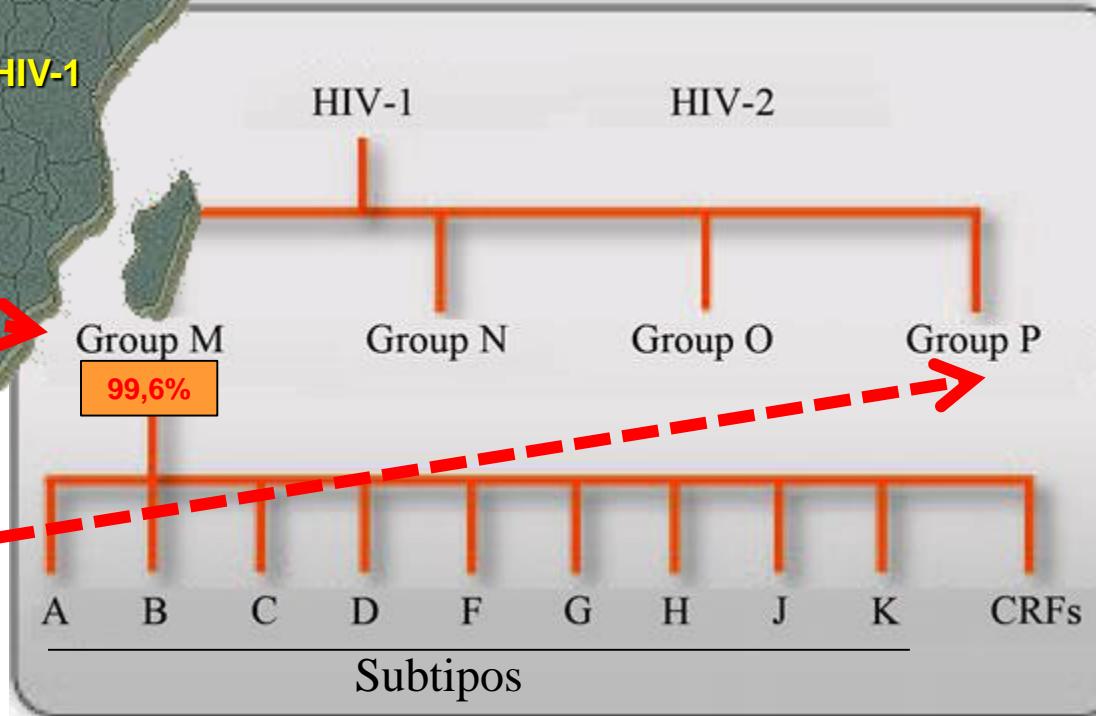
Sooty mangabey



Pan troglodites



Gorilla gorilla



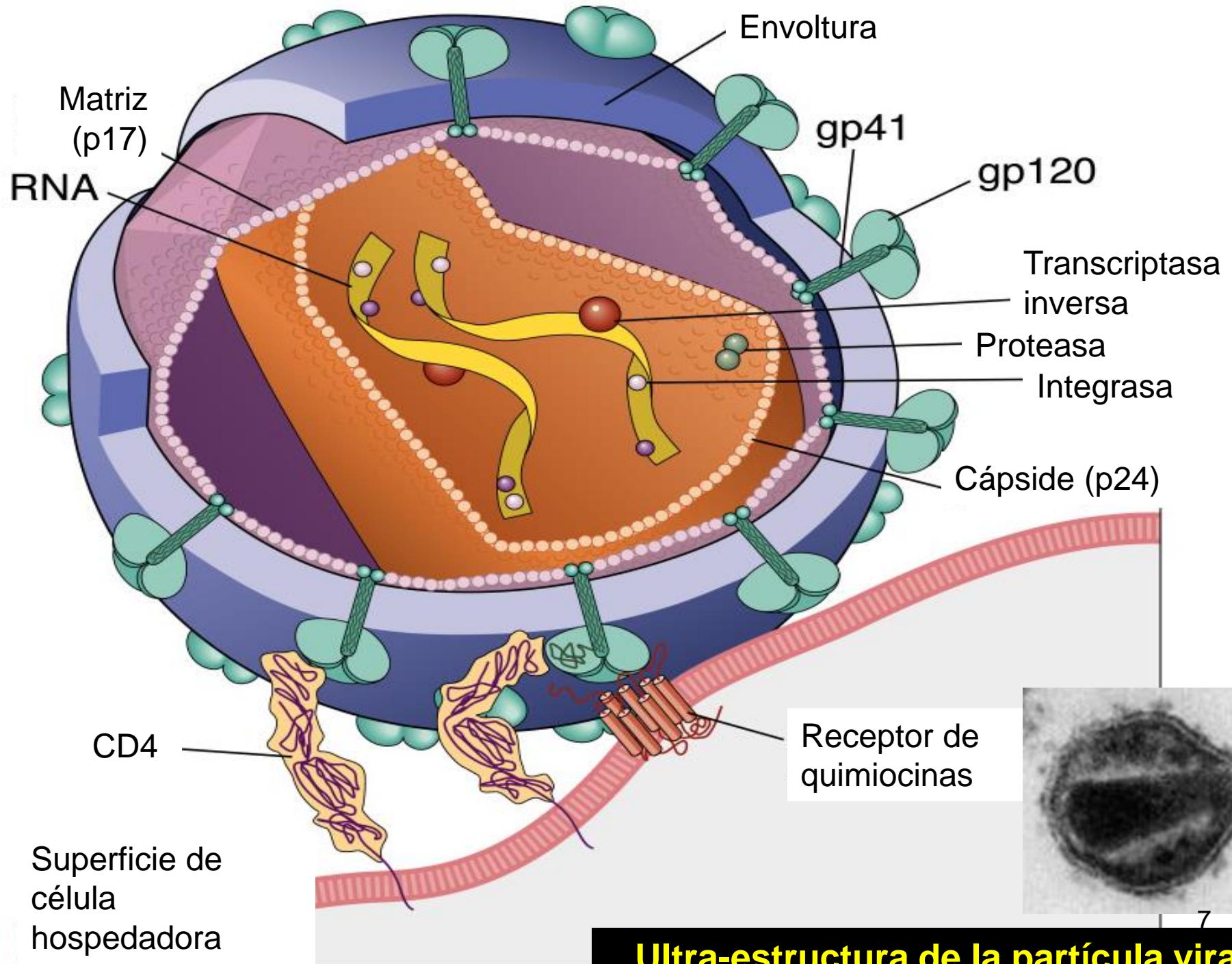


↓ SIV

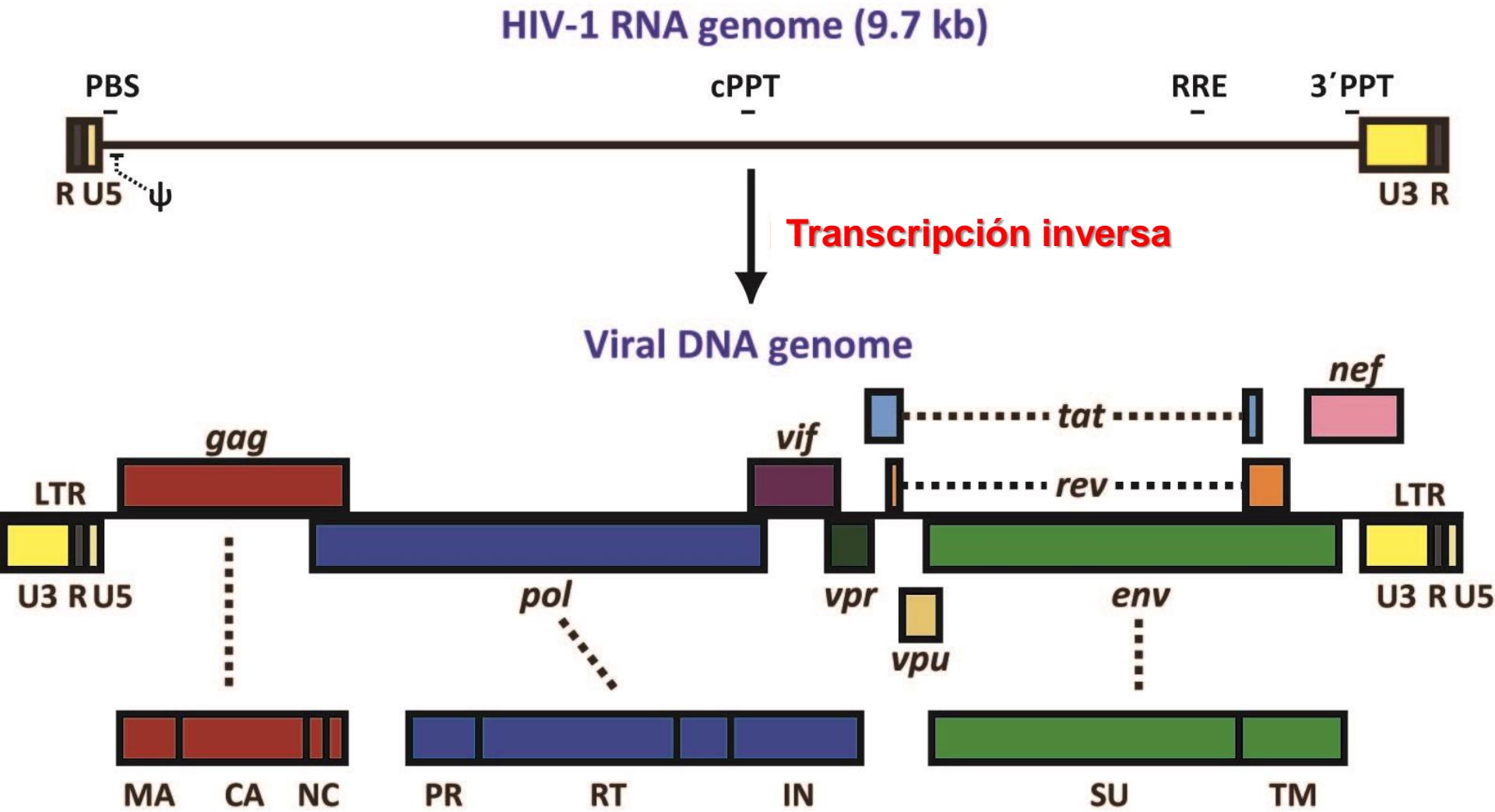
~1921: Paciente cero

↓ HIV

80,000,000 de infecciones



Organización genómica

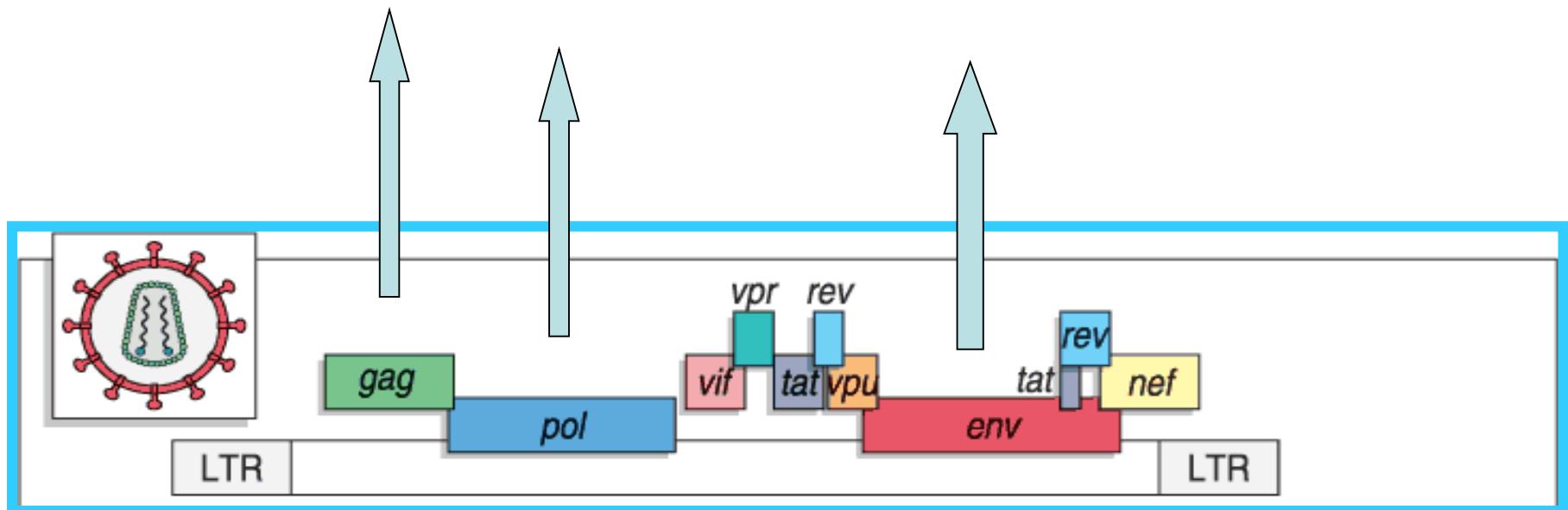


Proteínas estructurales

gag: proteínas del core y matriz (p24, p17)

pol: transcriptasa inversa, proteasa e integrasa

env: glicoproteínas de envoltura (gp41 y gp120)



Proteínas reguladoras y accesorias

Tat: Transactivador de promotores HIV (y otros como HHV-8)

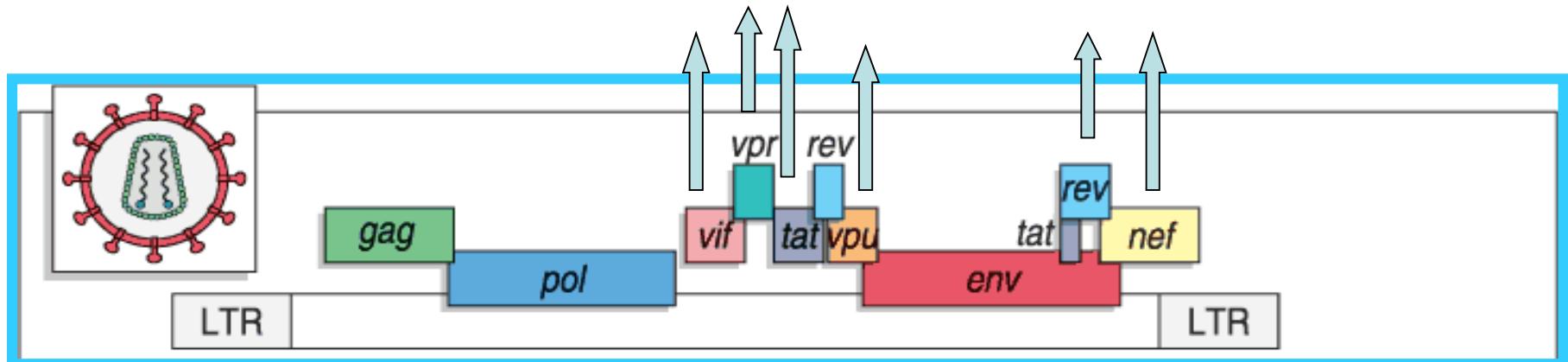
Rev: Transportador de RNA al citoplasma

Vpr: Transporte del complejo pre-integración

Nef: Internalización y degradación de CD4 y CMH-I (y II)

Vif: Inhibición de las deaminasas celulares (APOBEC)

Vpu: Facilitador de la liberación viral por degradación de CD4

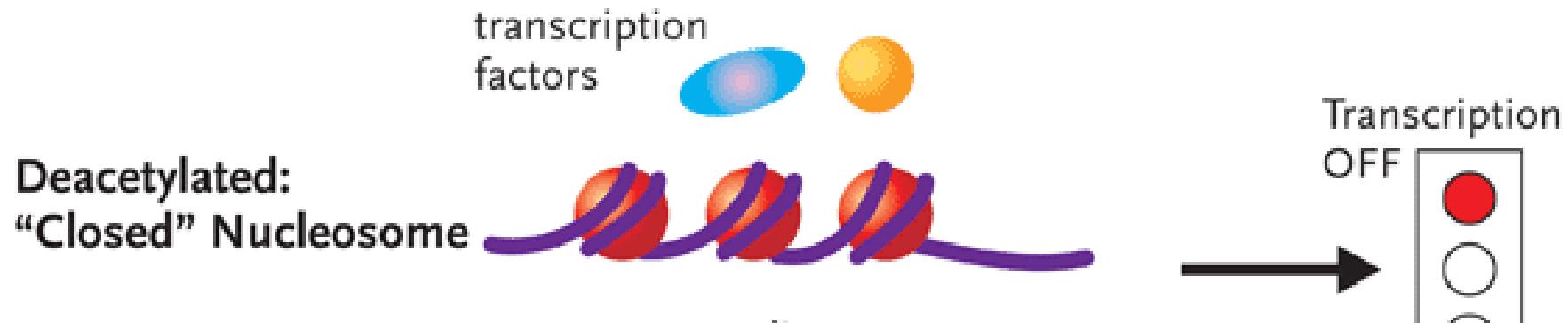
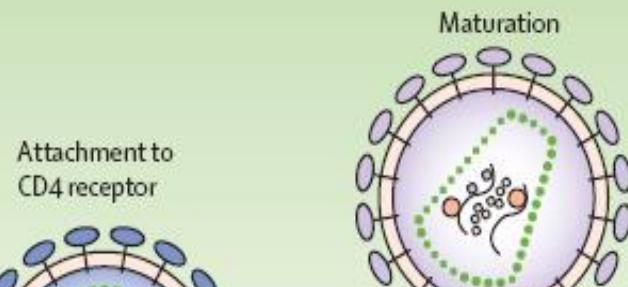


Replicación viral

- Etapas, blancos de acción antiviral
- Variabilidad del HIV
- Receptores y co-receptores: Tropismo
- Células susceptibles: infección por virus libre y por pasaje célula-célula

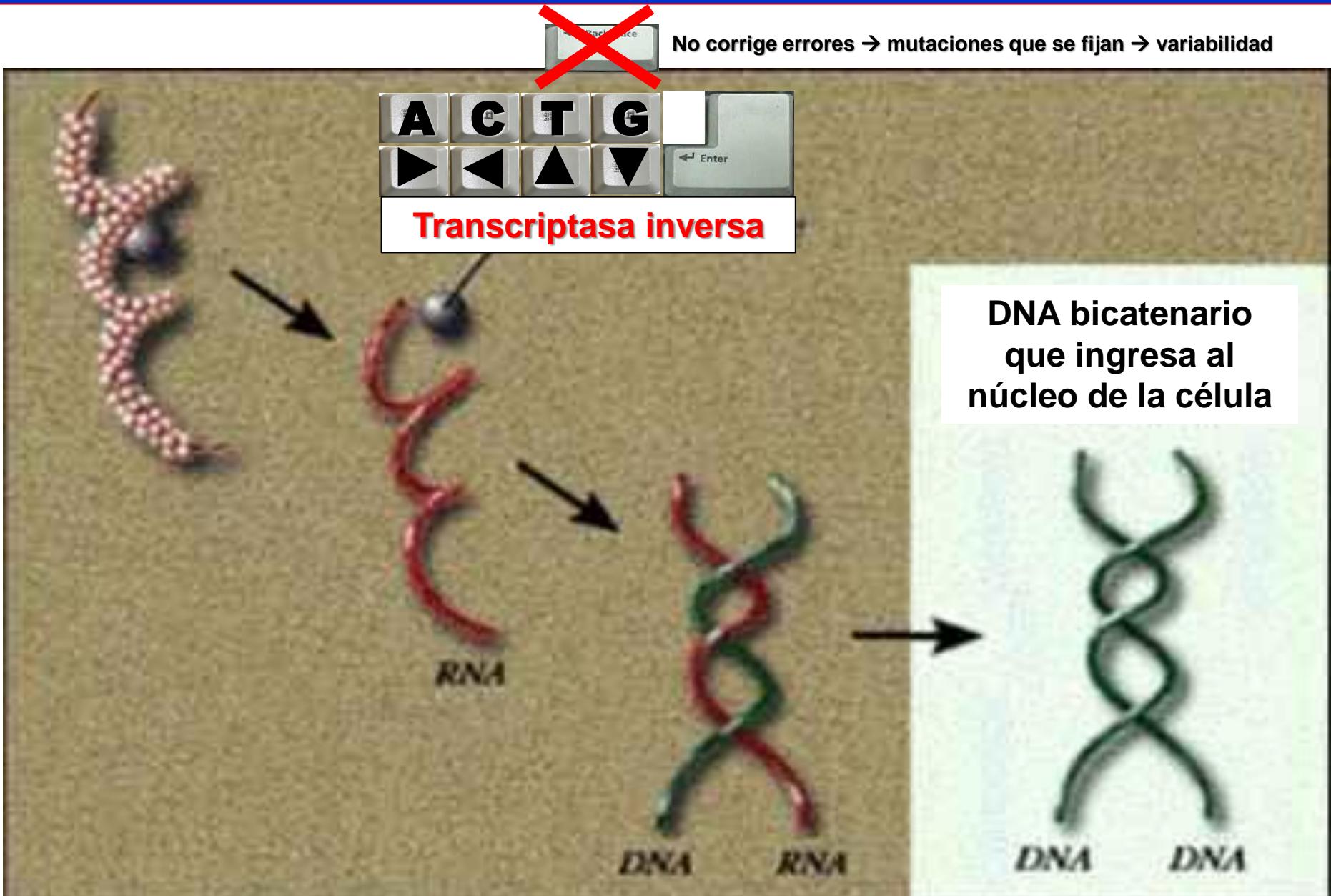
Replicación

Blancos de acción de las drogas anti-retrovirales



LATENCIA: el virus permanece en la célula que infectó pero no produce progenie porque la célula no le ofrece el ambiente necesario (ej: no está activada, el genoma permanece integrado y heterocromatínico), o el virus no dispone de las proteínas necesarias para replicar eficazmente (ej. Tat)

Transcripción inversa: fuente de variabilidad



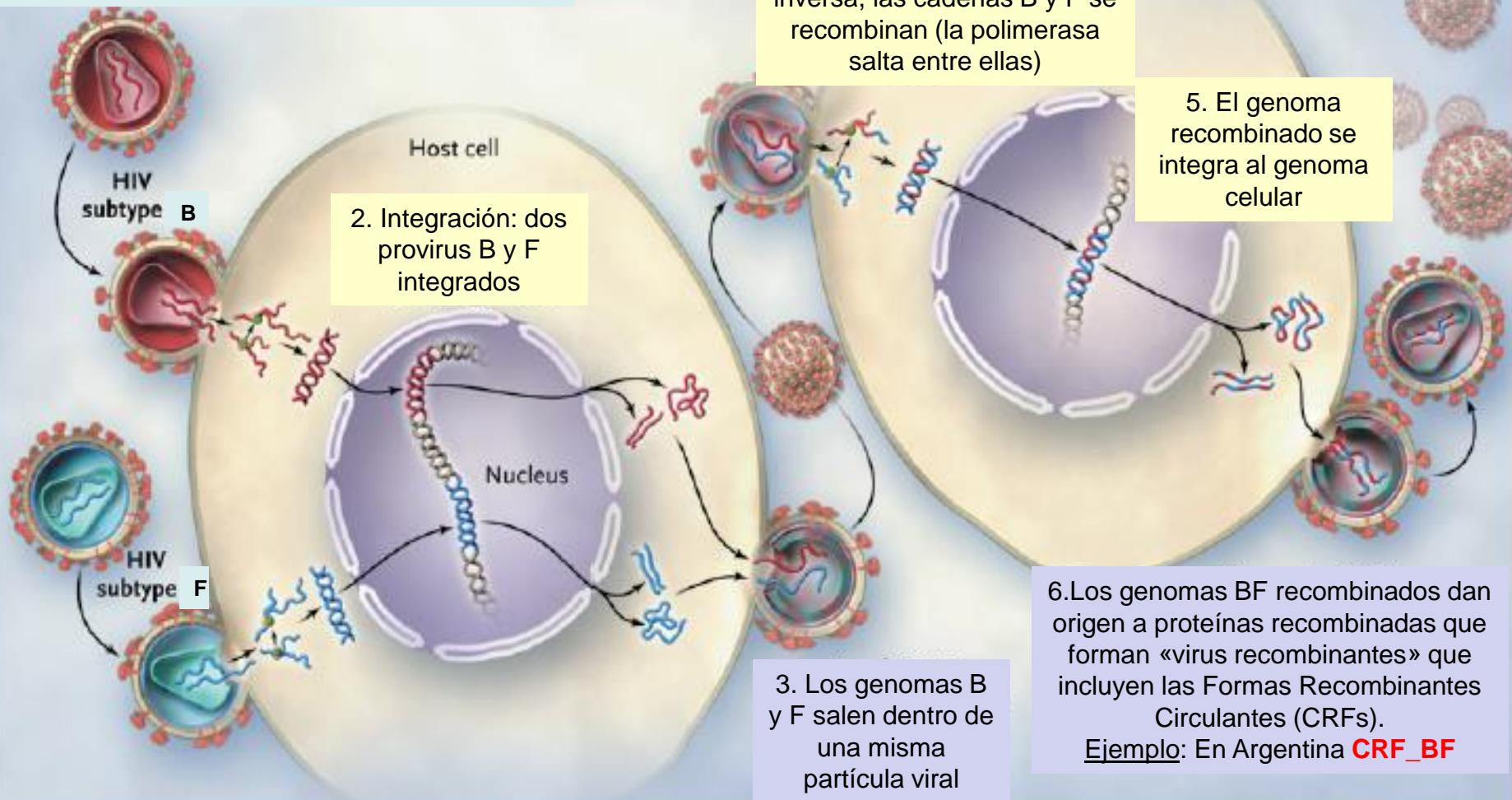
Recombinación: otra fuente de variabilidad

Transcripción inversa genera 1 sustitución y 7-30 entrecruzamientos por genoma por ronda de replicación

Se generan 10^{10} genomas por días por persona

Millones de variantes por día !!!

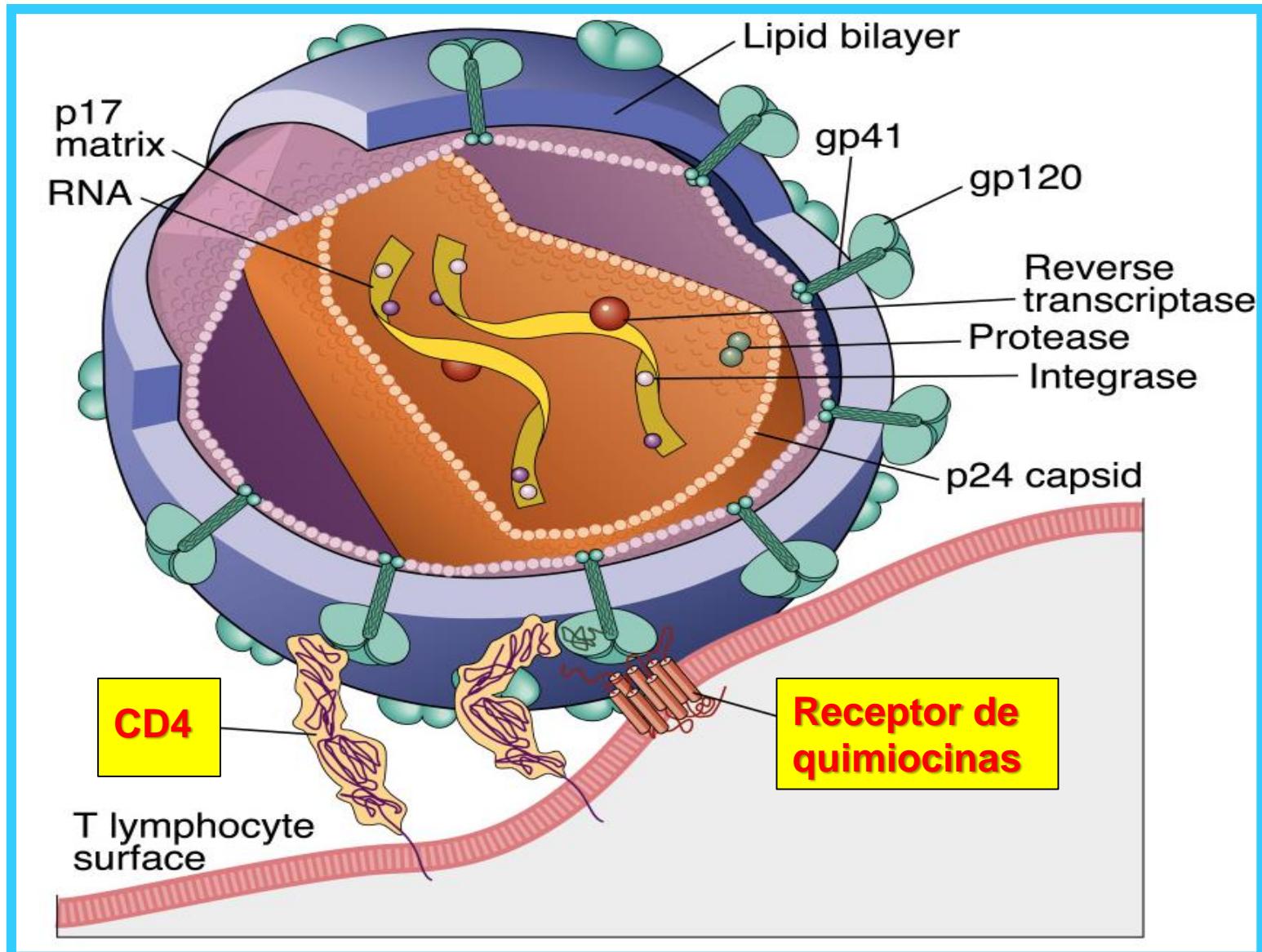
1. Coinfección de una célula por virus genéticamente diferentes

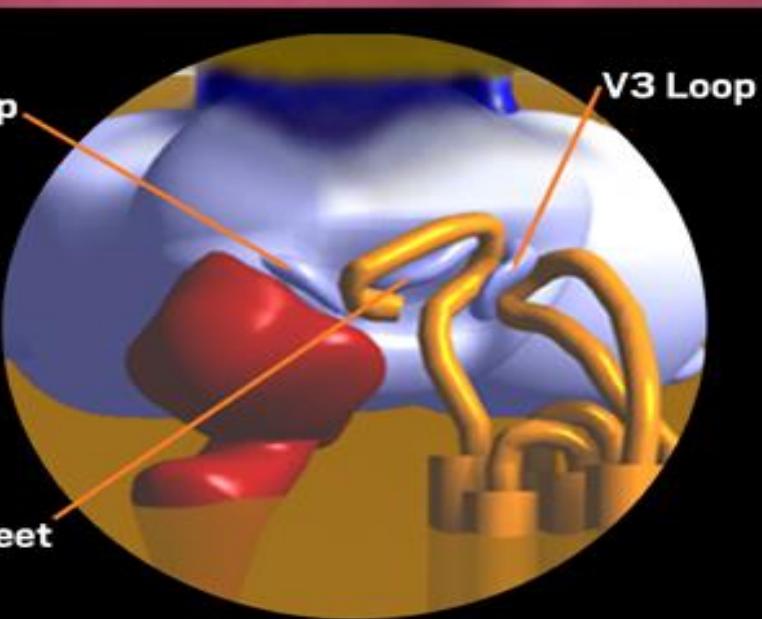
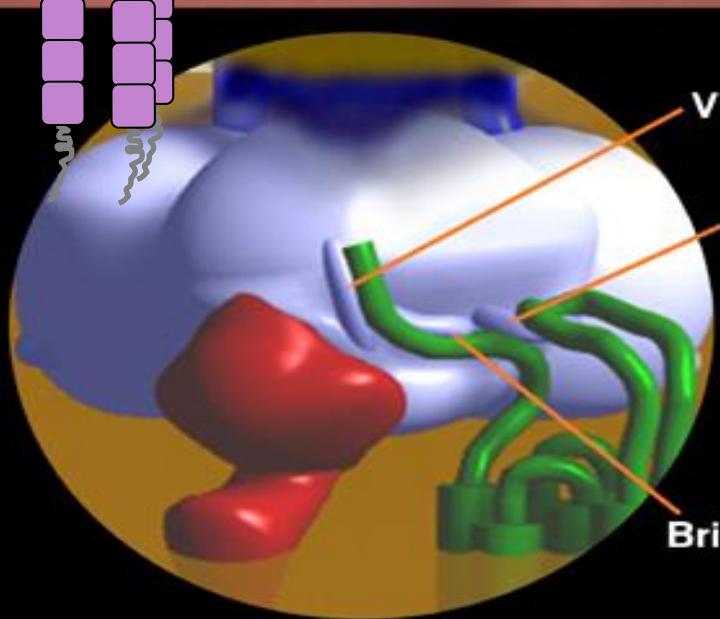
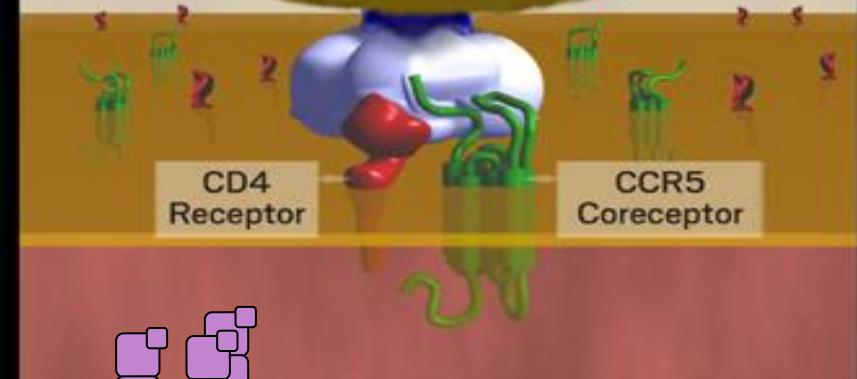


CUASIESPECIES VIRALES

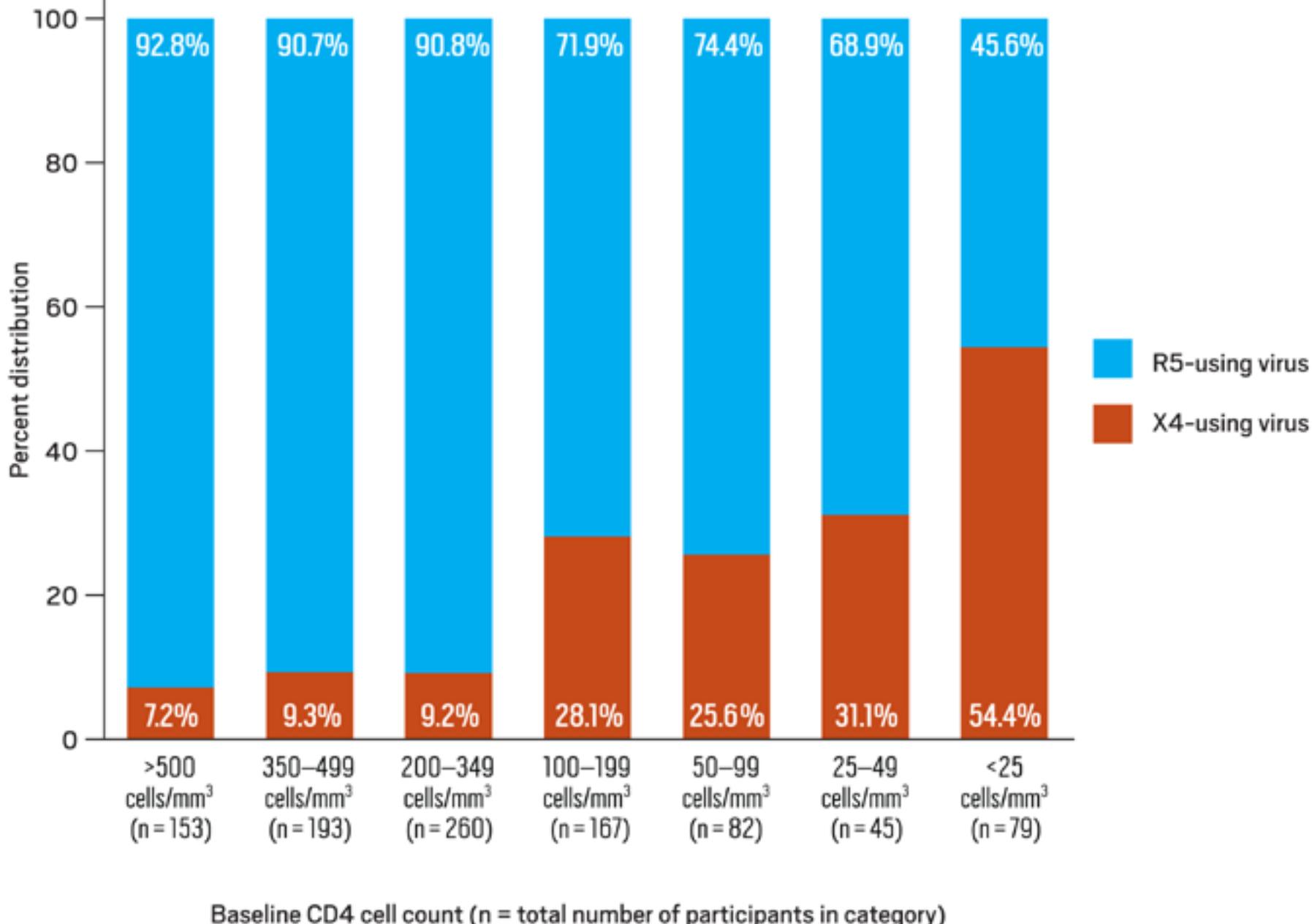
Población que evoluciona genéticamente como una distribución compleja de variantes que están cercanamente relacionadas pero no son idénticas

Tropismo viral

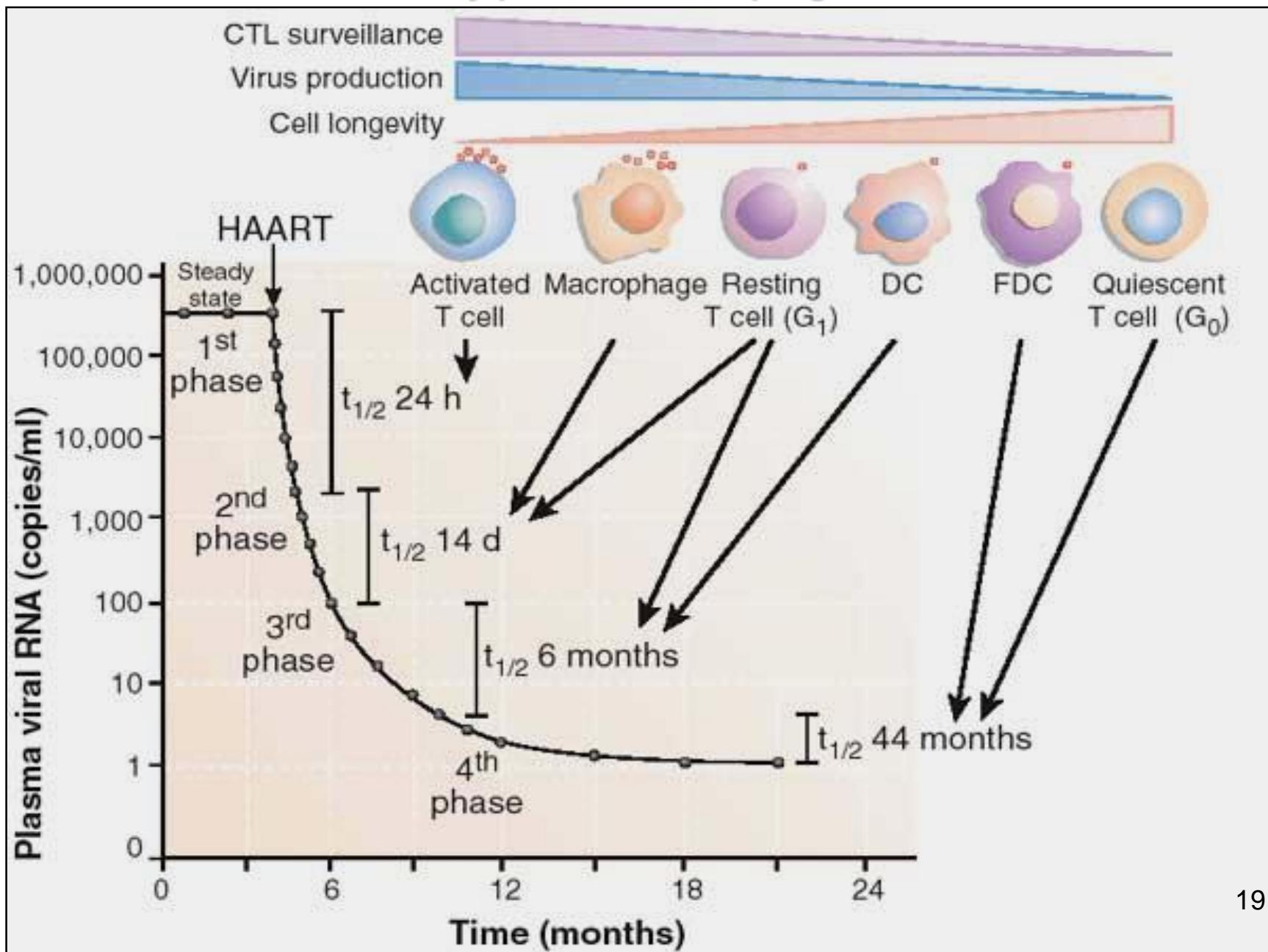




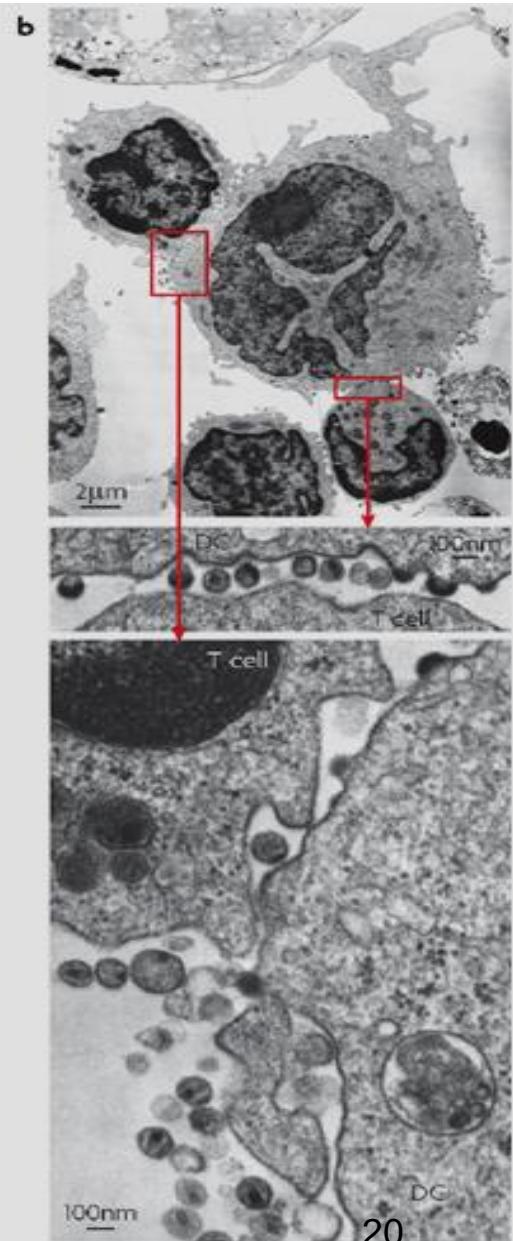
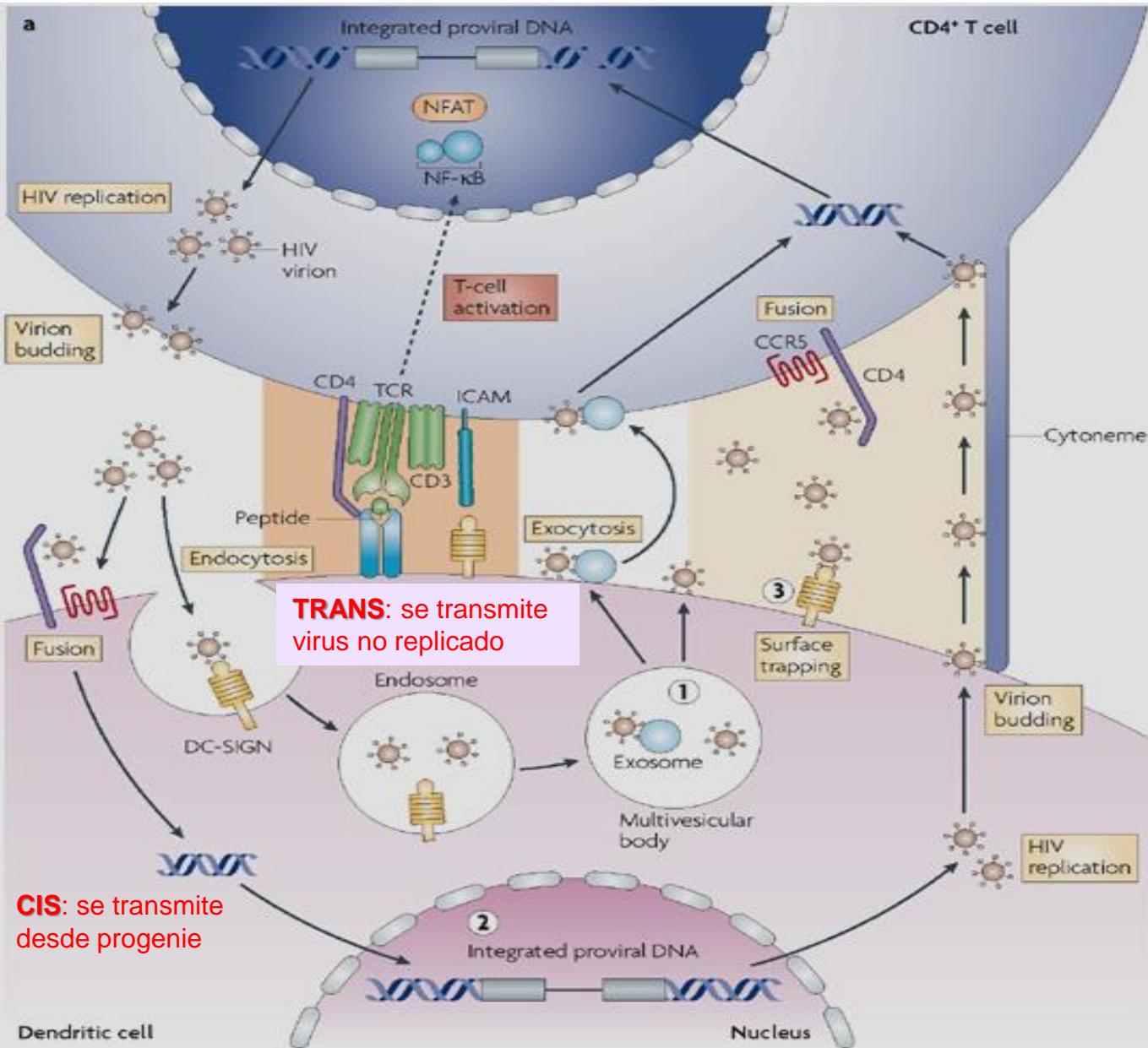
Evolución del tropismo viral conforme avanza la infección



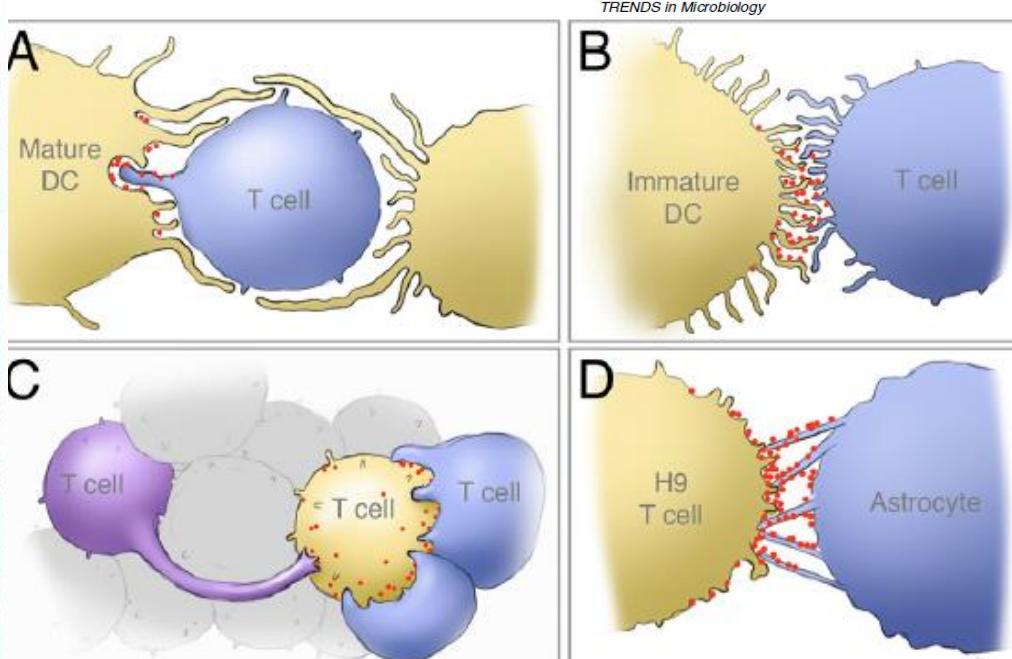
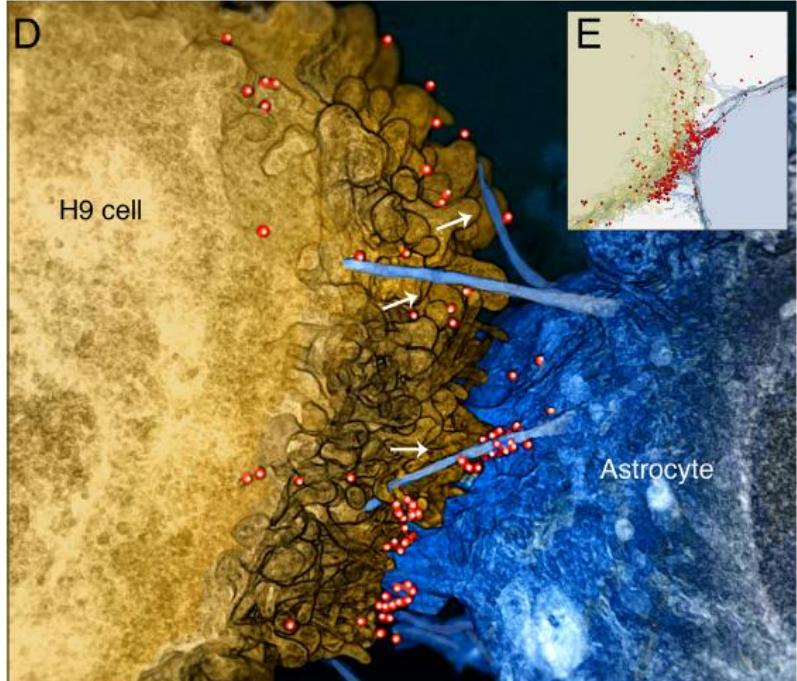
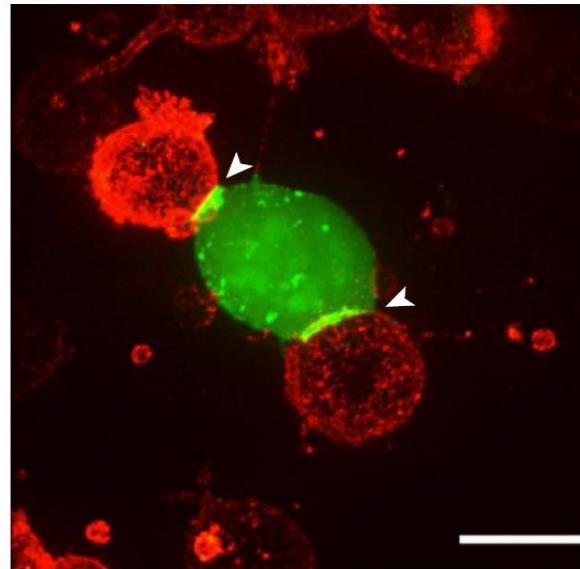
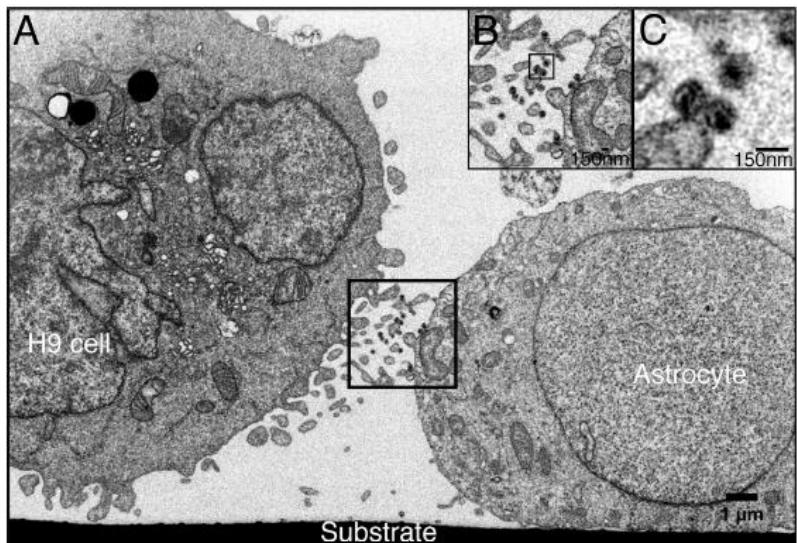
Tipos celulares en los que multiplica HIV: vida media de la célula infectada y producción de progenie viral



Infección por “sinapsis virológicas”: trans y cis-infección



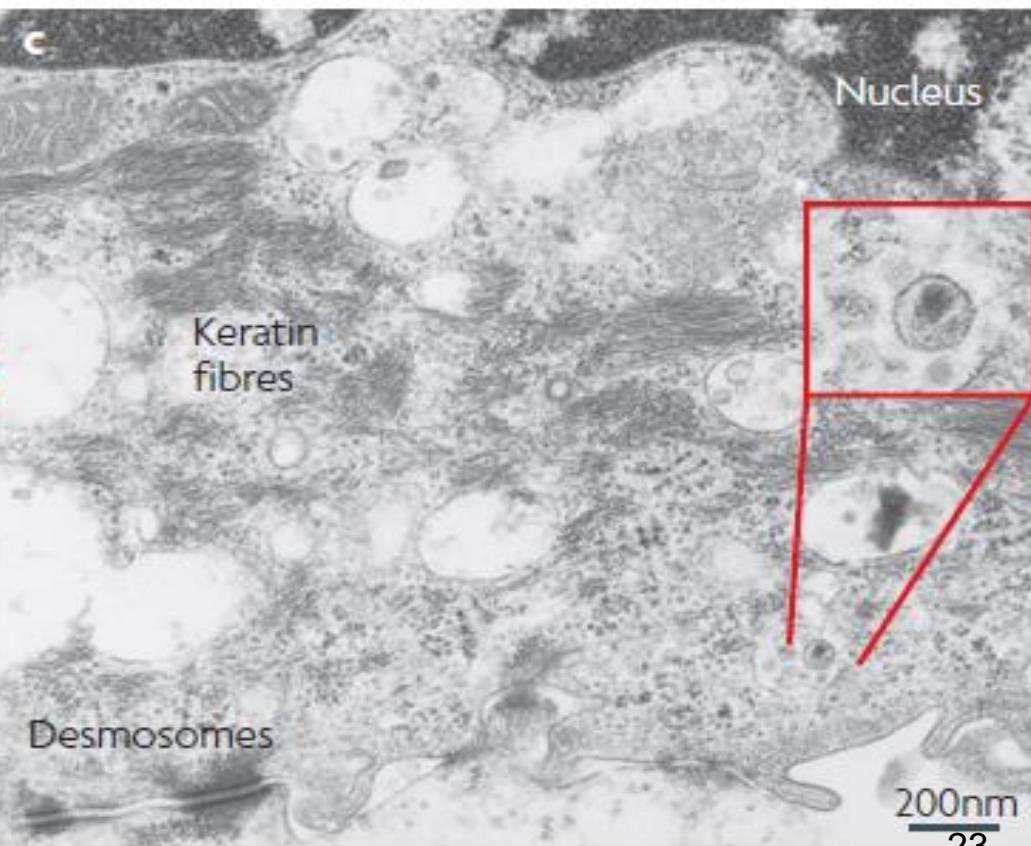
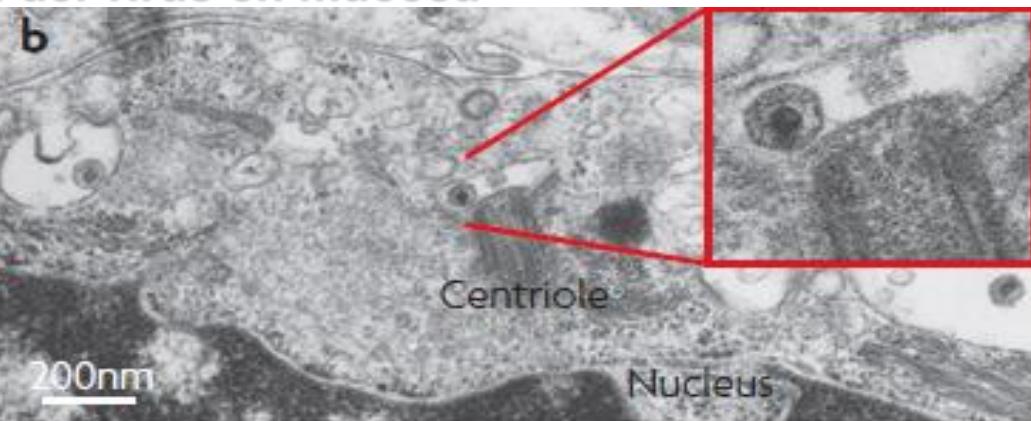
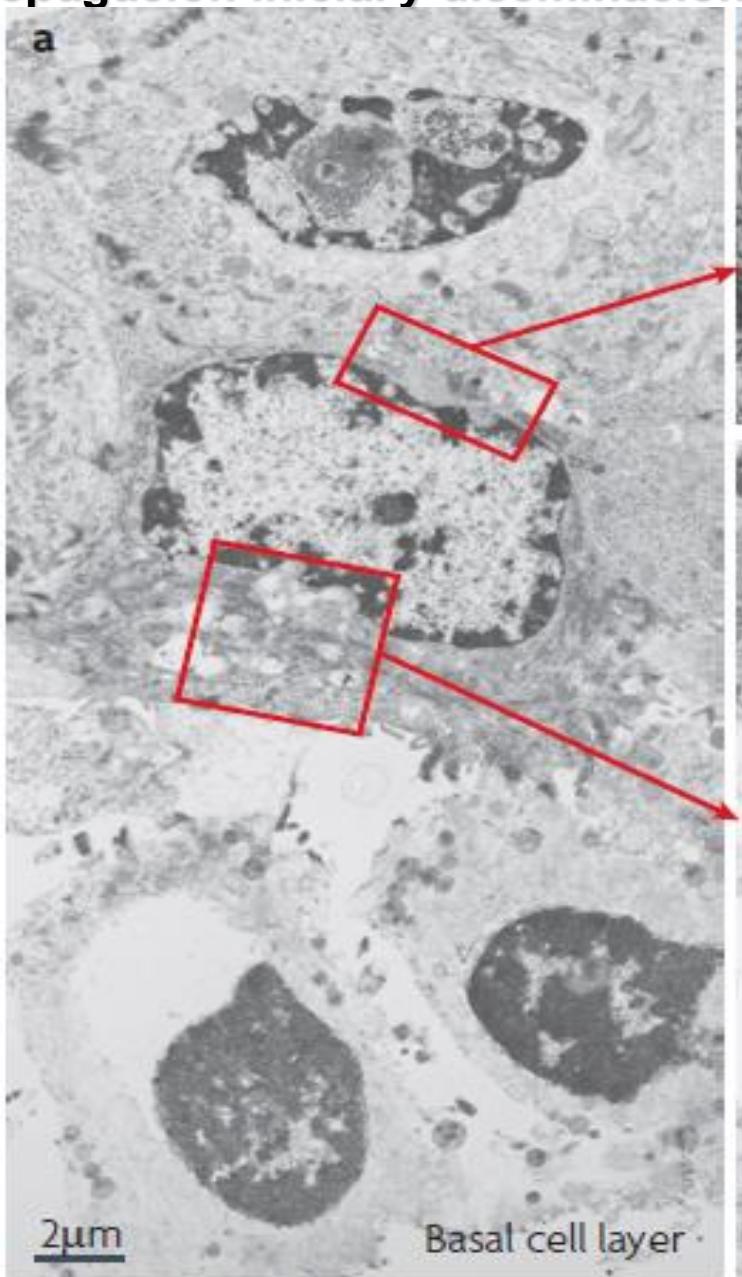
Entonces, la infección por HIV no sólo ocurre por virus libre sino también transmitiéndose célula-célula por sinapsis virológicas

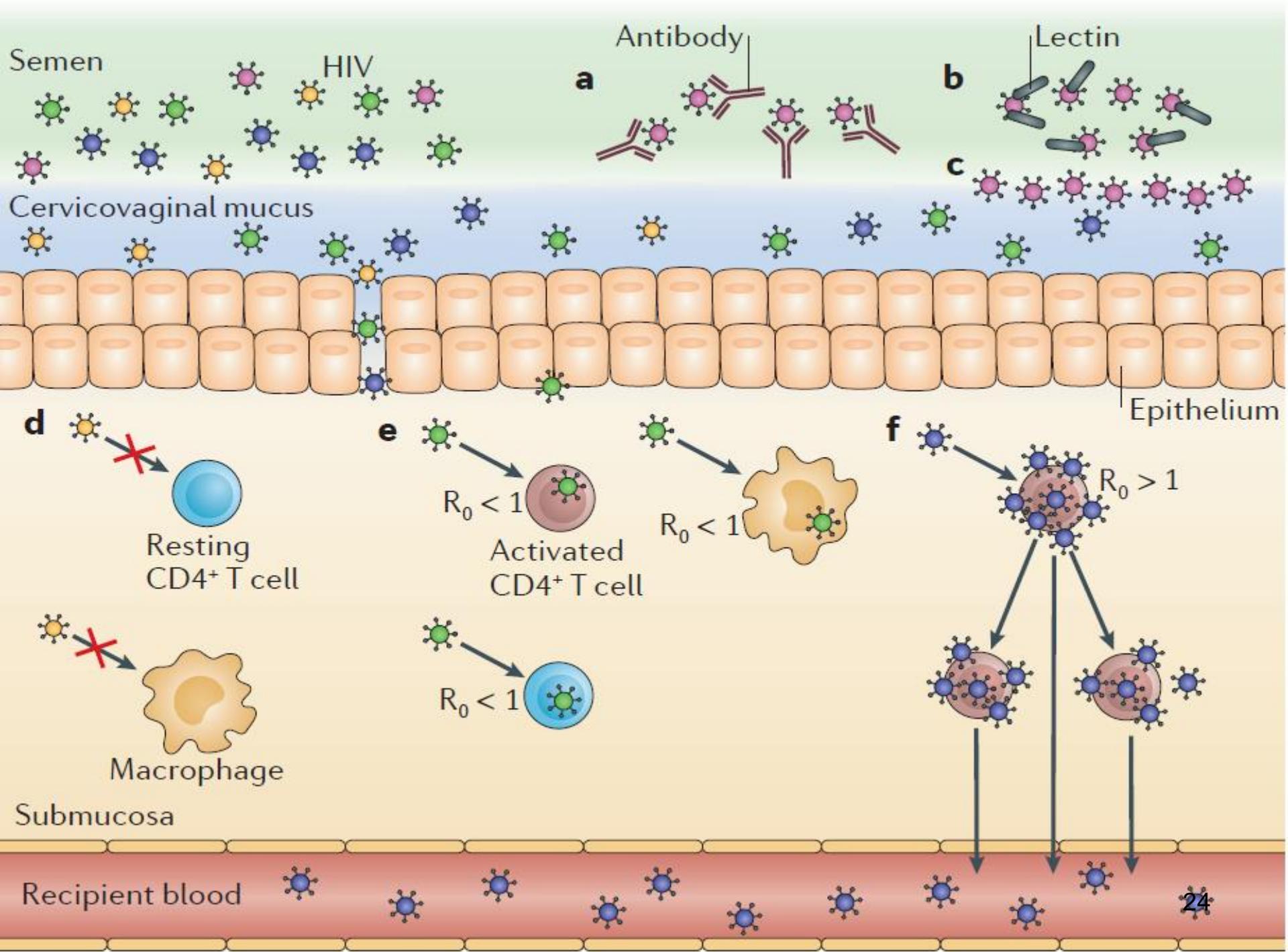


Patogénesis celular y orgánica (I)

- Eventos iniciales de la transmisión e infección:
Efecto *fundador*
- Replicación en GALT
- Reservorios virales
- Activación crónica
- Modificación del curso por acción de drogas anti-retrovirales

Propagación inicial y diseminación del virus en mucosa





¿Exponerse es infectarse?

No (~1 de cada 1000 encuentros)

- I.Barreras mucosas
- II.Limitada disponibilidad de cél. permisivas
- III.Acción de la RI innata

¿Es inexorable el destino de la infección?

5-8% preservan normales niveles de LTCD4 y controlan los niveles de viremia



“No progresores de largo término (LTNP)”

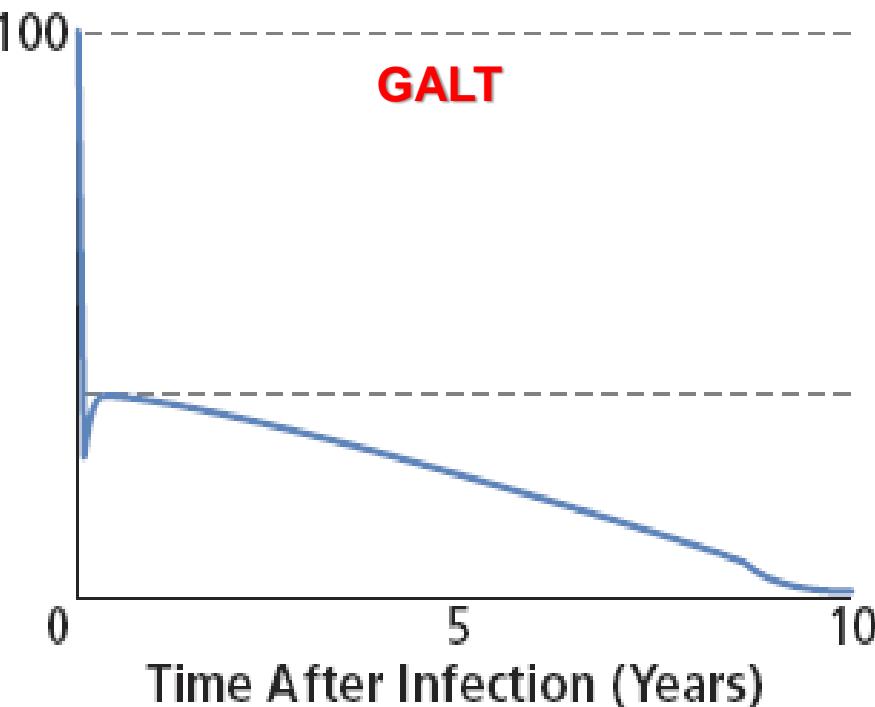
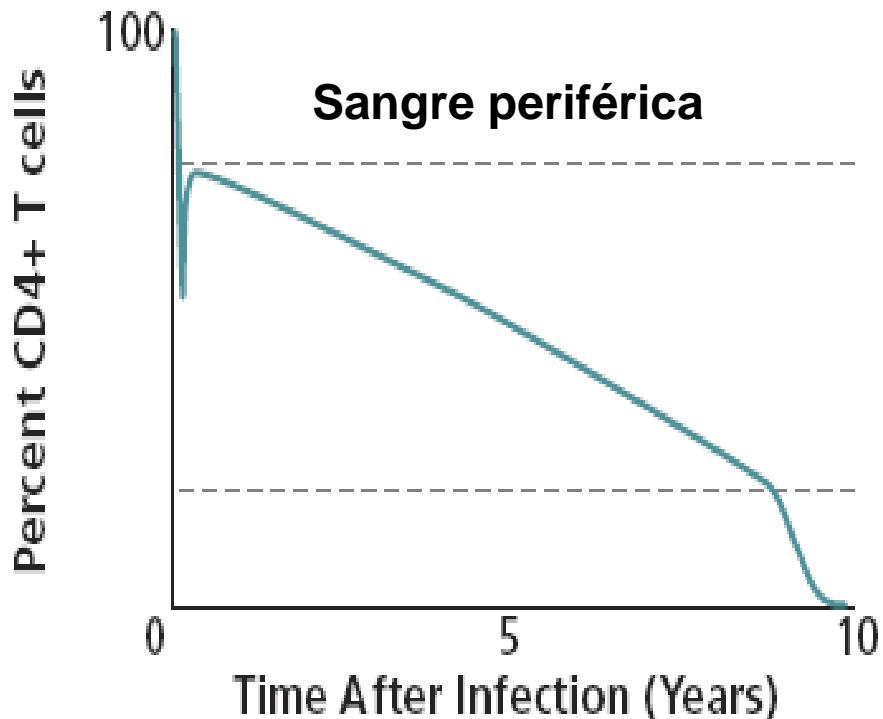
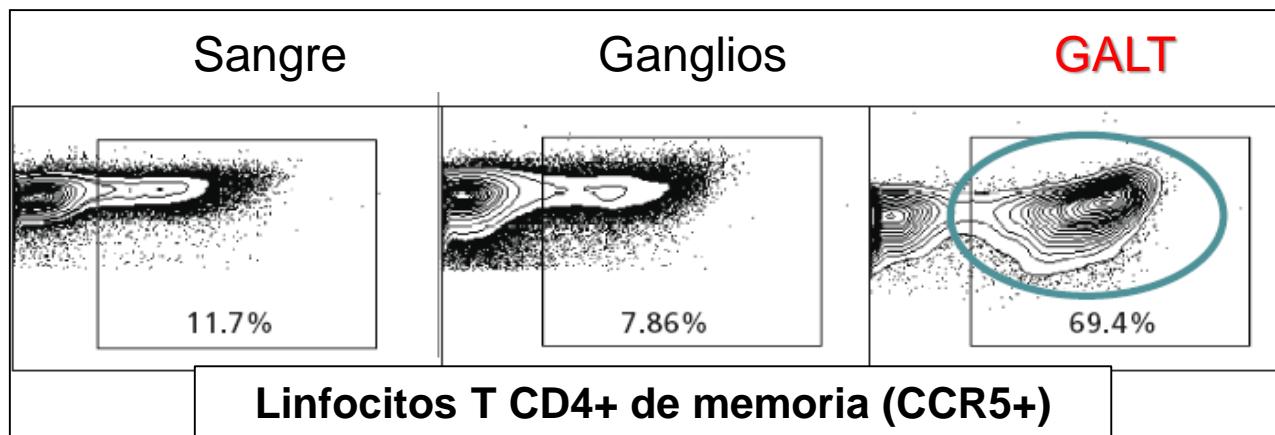
**«Controladores de elite»
(10-35 años)**

Número de casos estimados de infección por HIV en relación al sitio de invasión

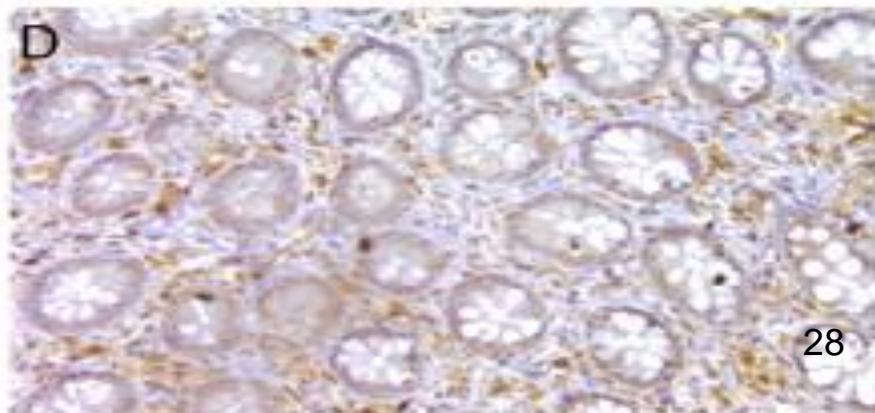
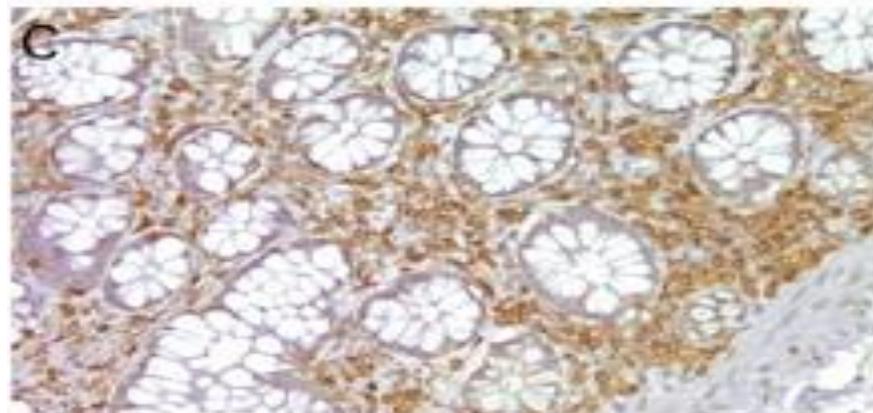
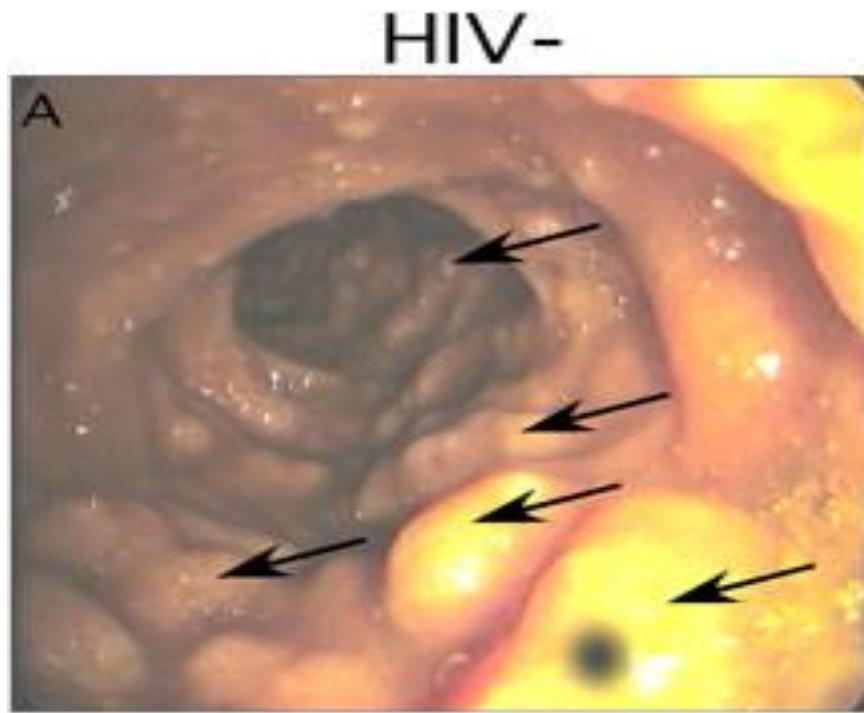
Sitio de invasión	Localización	Tipo de epitelio	Medio de transmisión	Probabilidad de transmisión por evento de exposición	Casos estimados mundialmente
Tracto genital femenino	Vagina	Escamoso	Semen	1-200 a 1-2000	12,6 millones
	Ectocervix	Escamoso			
	Endocervix	Columnar			
	Otros	variado			
Tracto genital masculino	Prepucio	Escamoso	Secreciones y descamaciones cervico-vaginales y rectales	1-700 a 1-3000	10,2 millones
	Uretra	Columnar estratificado			
	Otros	variado			
Tracto intestinal	Recto	Columnar	Semen	1-20 a 1-300	3,9 millones
	Tracto superior	variado	Semen,	1-2500	1,5 millones
			sangre materna y secreciones (intra-parto)	1-5 a 1-10	960.000
			Leche materna	1-5 a 1-10	960.000
Placenta	Vellosidades coriónicas	Cito y sinciciotrofoblasto	Sangre materna (intrauterina)	1-10 a 1-20	480.000
Sanguíneo			Hemoderivados, parenteral	95-100 a 1-150	2,6 millones

Depleción inicial de la población linfoide: Rol del tejido linfoide de la mucosa intestinal (GALT)

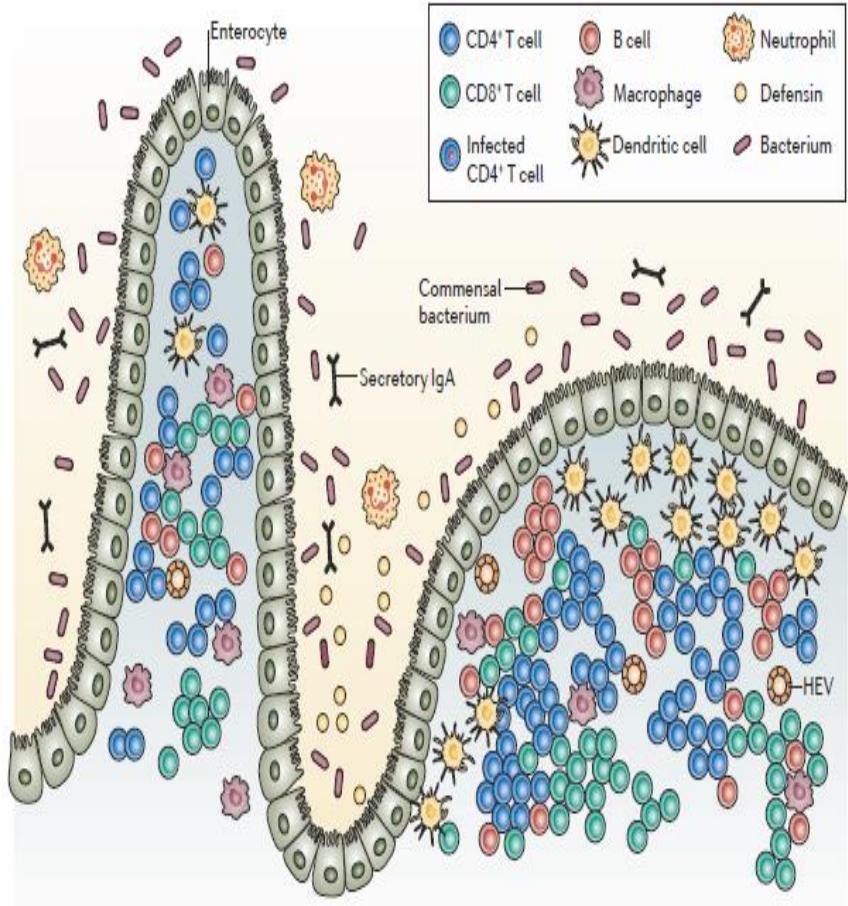
Análisis por citometría de flujo (linfocitos CD4+ CCR5+)



Evento temprano tras la infección: ***feroz*** **depleción de la población linfoide en el GALT**

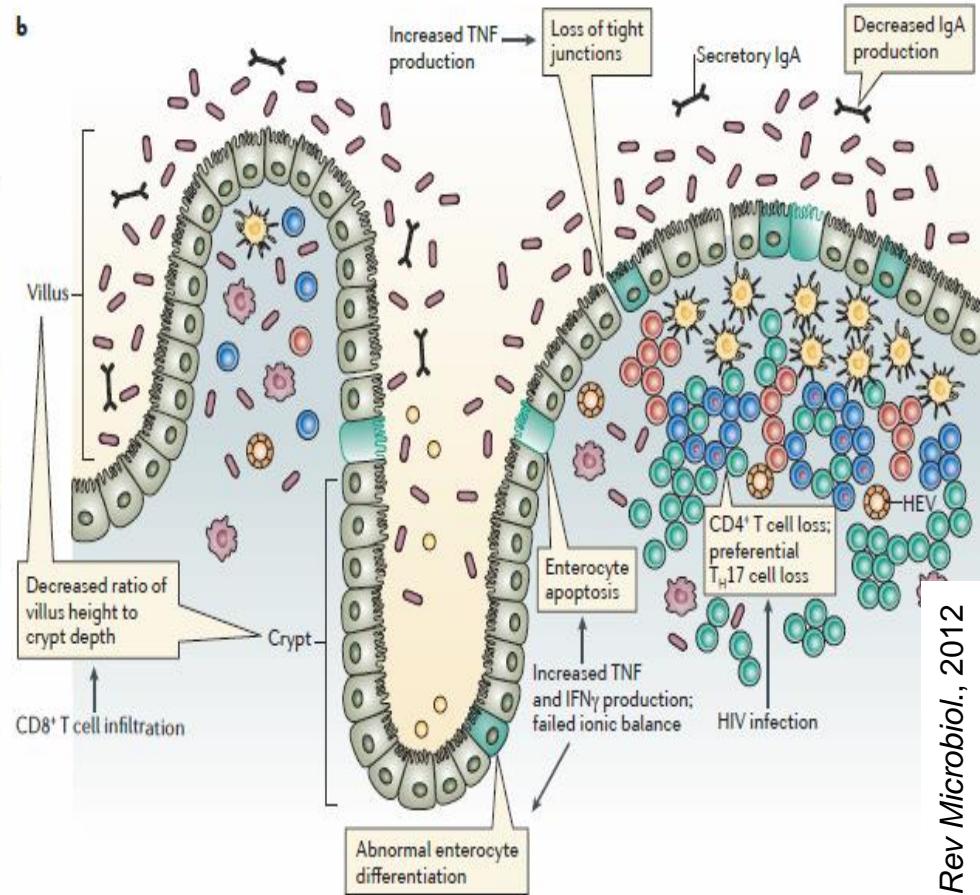


Consecuencias de la infección por HIV en el tracto GI



Intestino normal

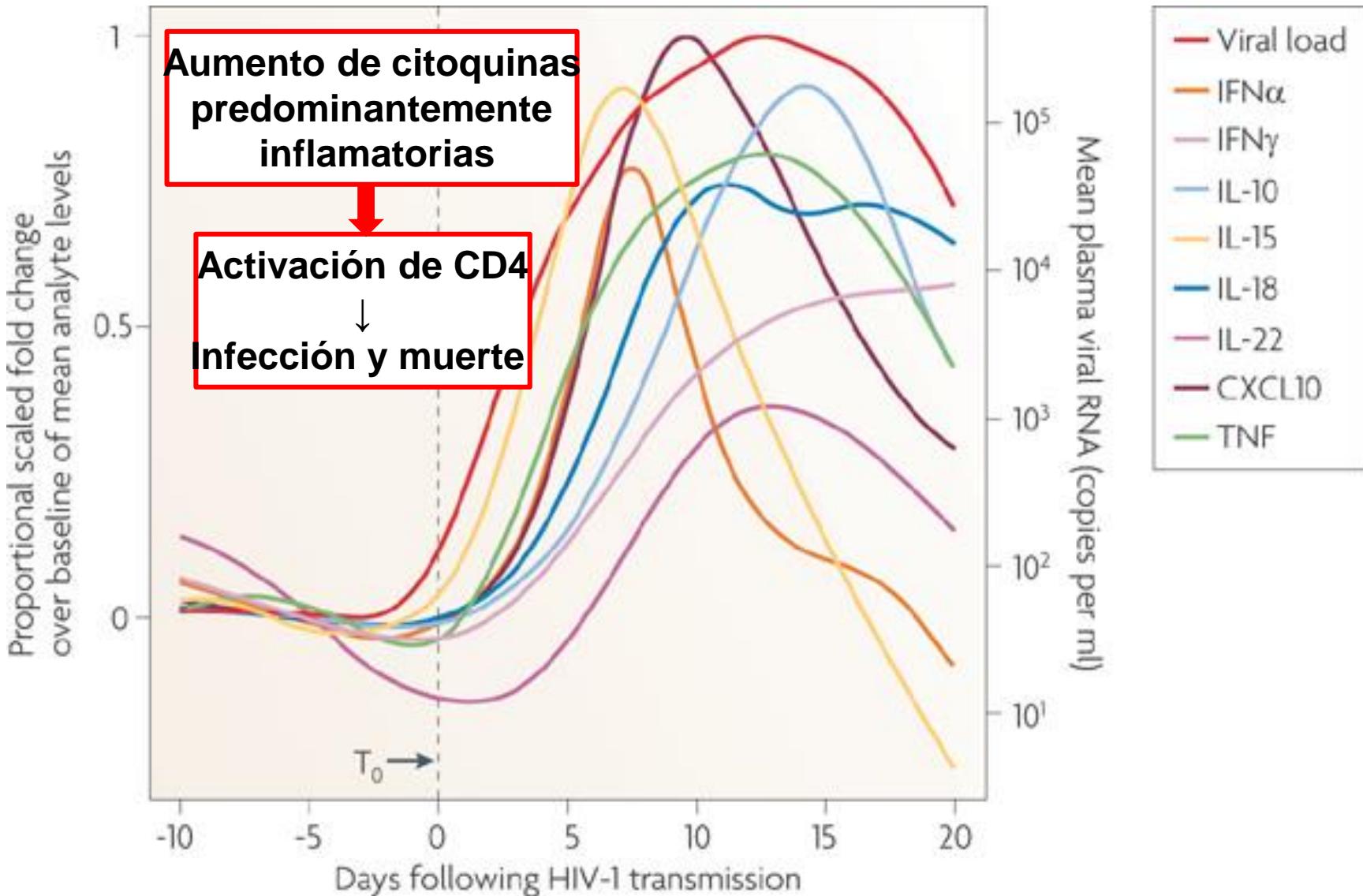
- Uniones epiteliales ajustadas, mucus
- Péptidos anti-microbianos, Abs, células
- Mayoría de cells T CD4
- Cross-talk entre microorg, células epiteliales e inmunes



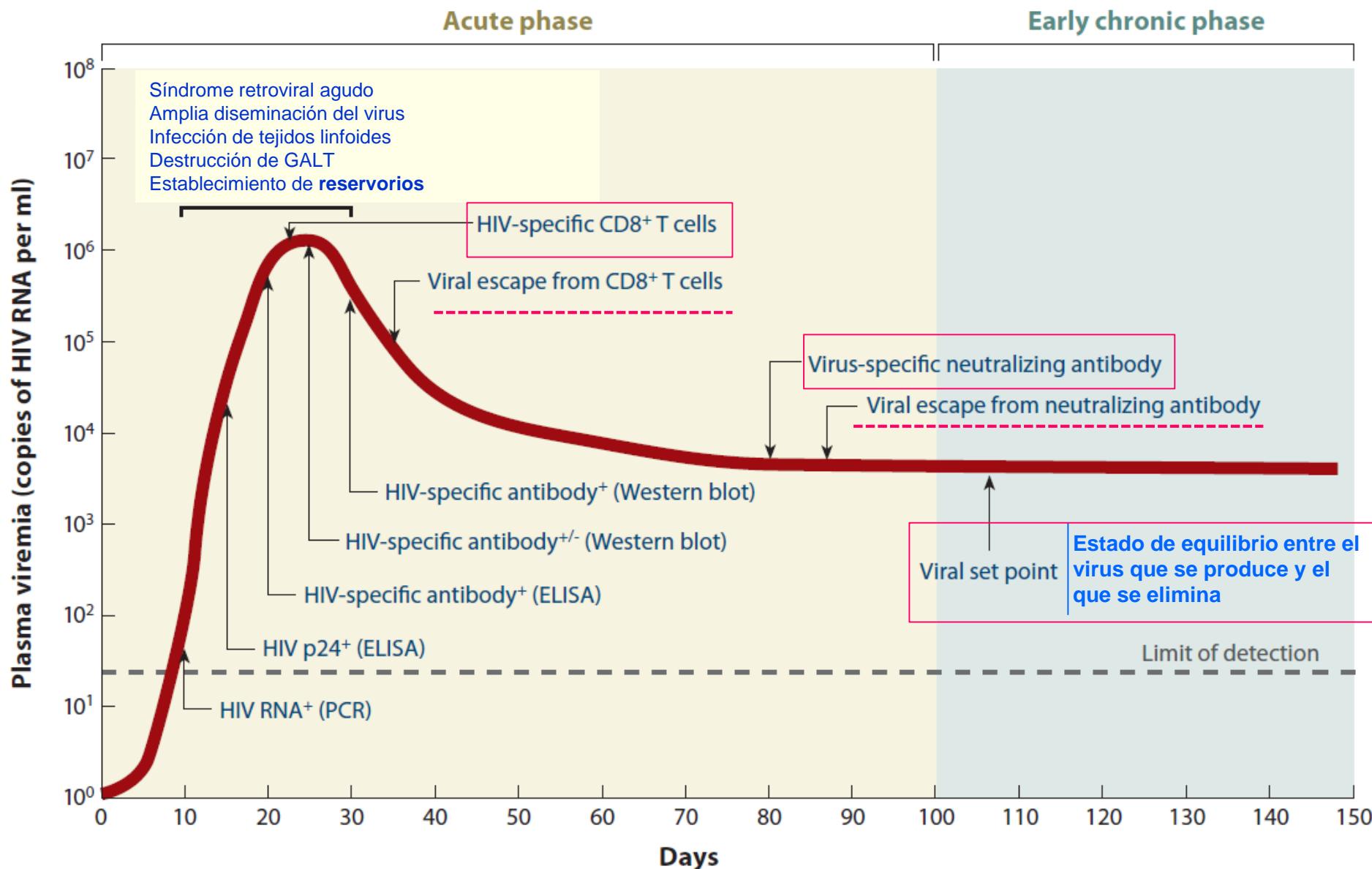
Intestino-HIV

- Masiva pérdida de T CD4
- Enteropatía
- 2-10x aumento permeabilidad
- Traslocación de productos microbianos
- Activación inmune sistémica

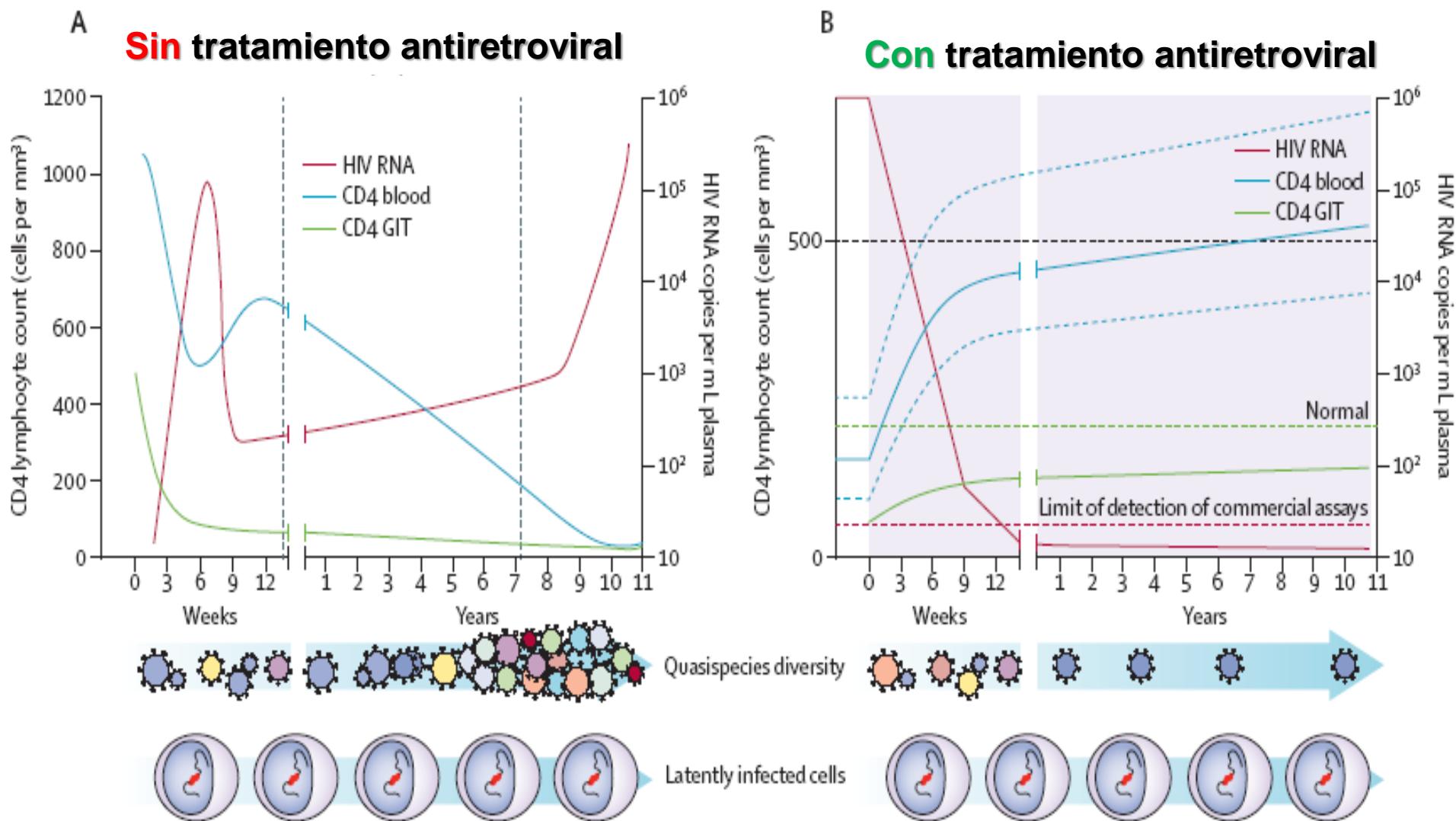
Tormenta de citoquinas en la infección aguda



Cinética de los eventos virológicos e inmunológicos

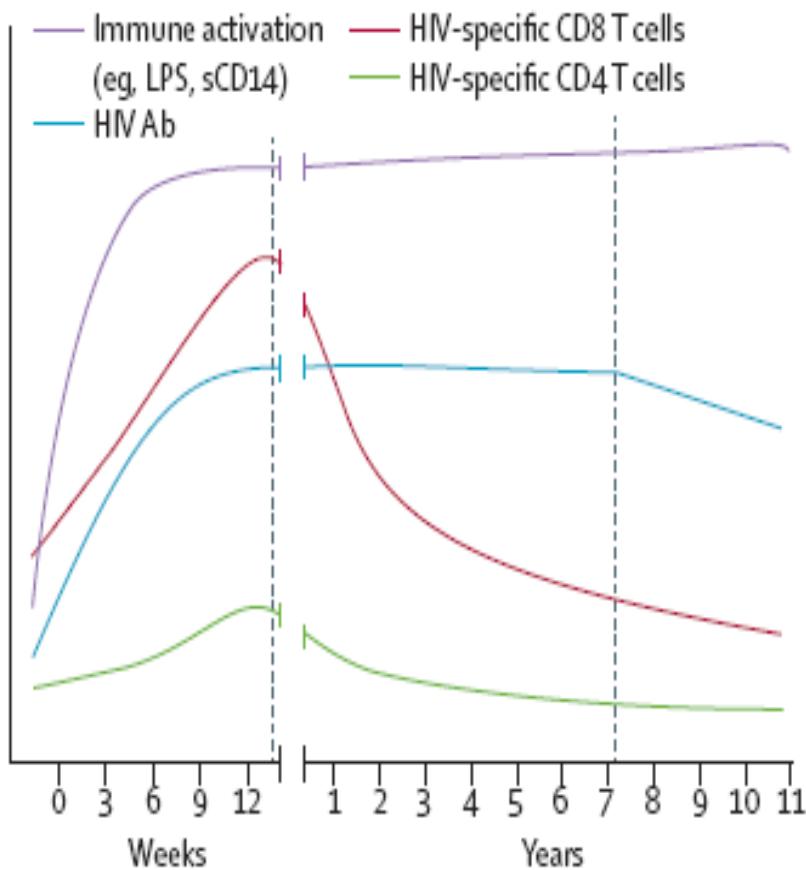


Cambios promovidos por la terapia anti-retroviral (TARV) (I)

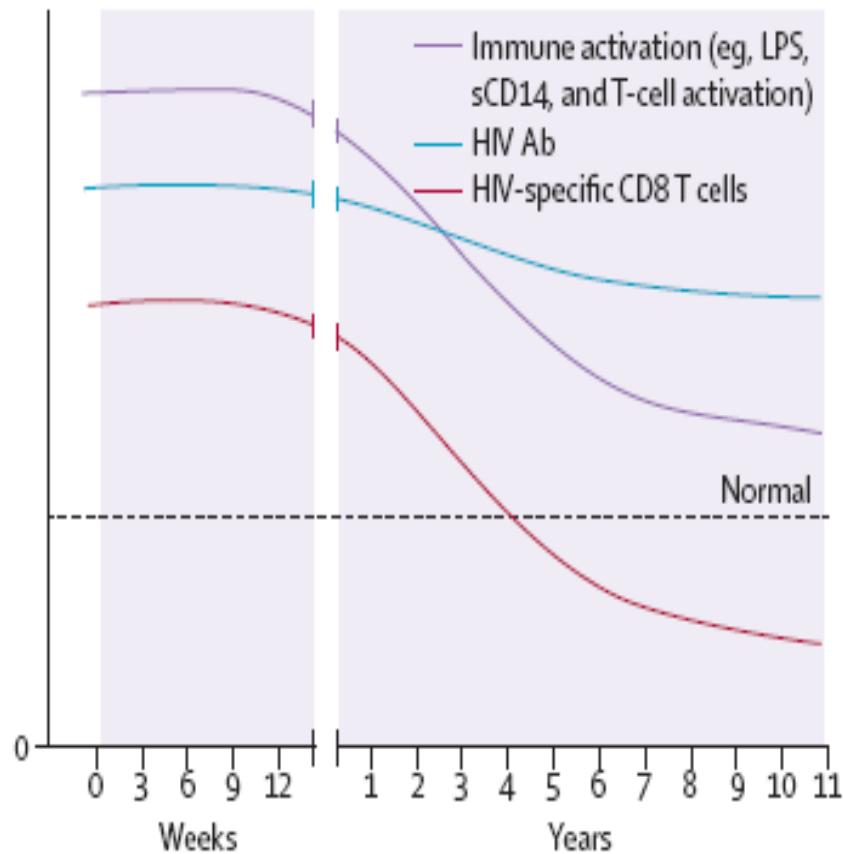


Cambios promovidos por la TARV (II)

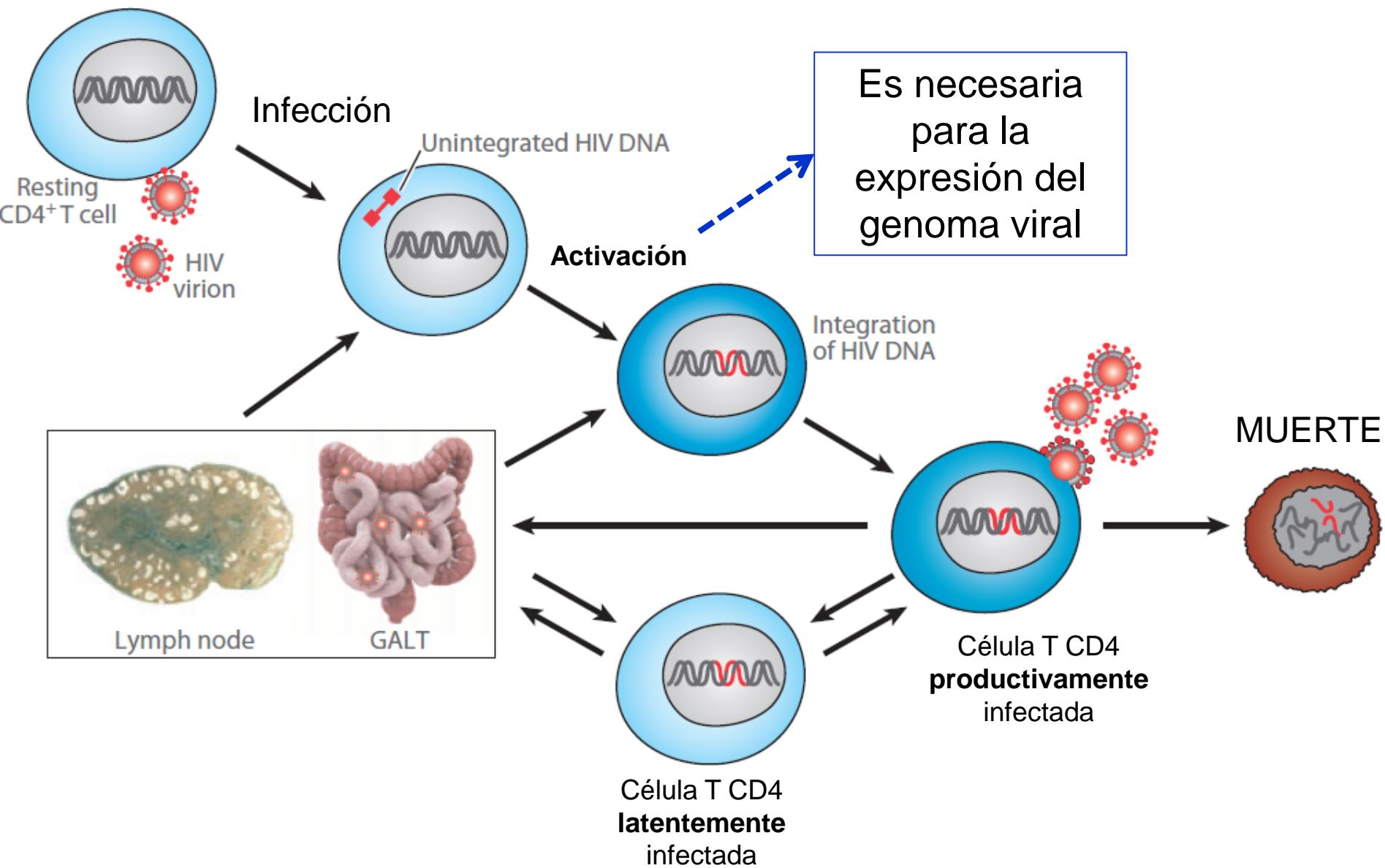
Sin tratamiento antiretroviral



Con tratamiento antiretroviral



Dado el ciclo celular, la infección de una célula puede ser productiva, ó latente



Eventos clave asociados a la progresión

Masiva infección por HIV del GALT



Infección primaria

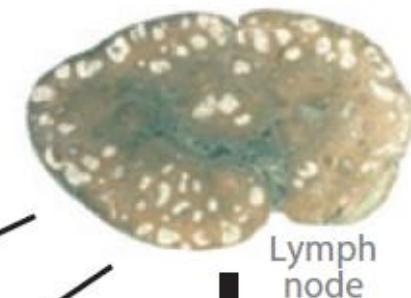
Altos niveles de viremia y amplia diseminación de virus en los órganos linfoides

Establecimiento de los **reservorios** virales persistentes

Masiva y progresiva depleción de linfocitos T CD4+

Destrucción del sistema inmune y progresión de la enfermedad

Infección crónica por HIV

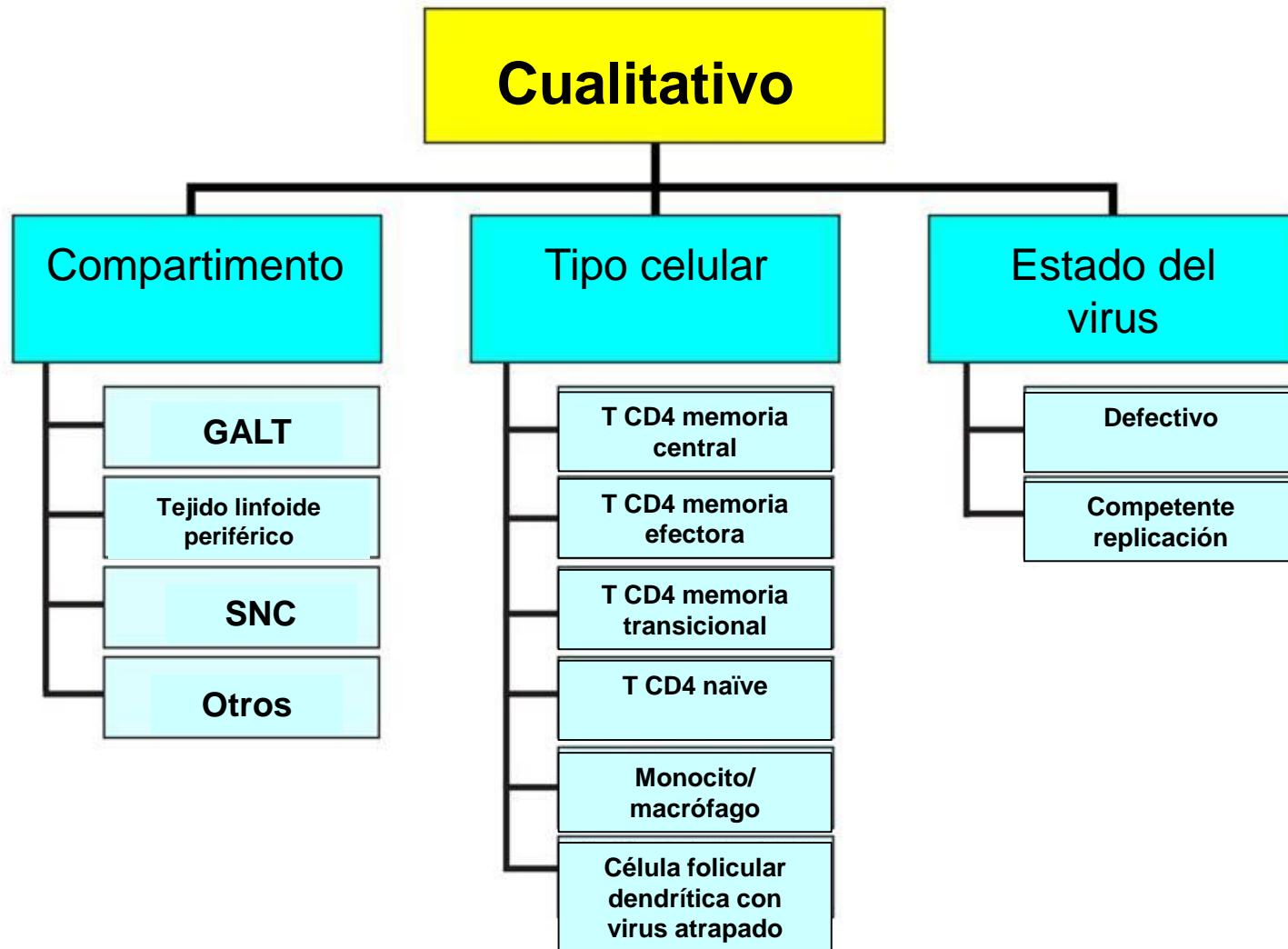


Replicación viral acelerada

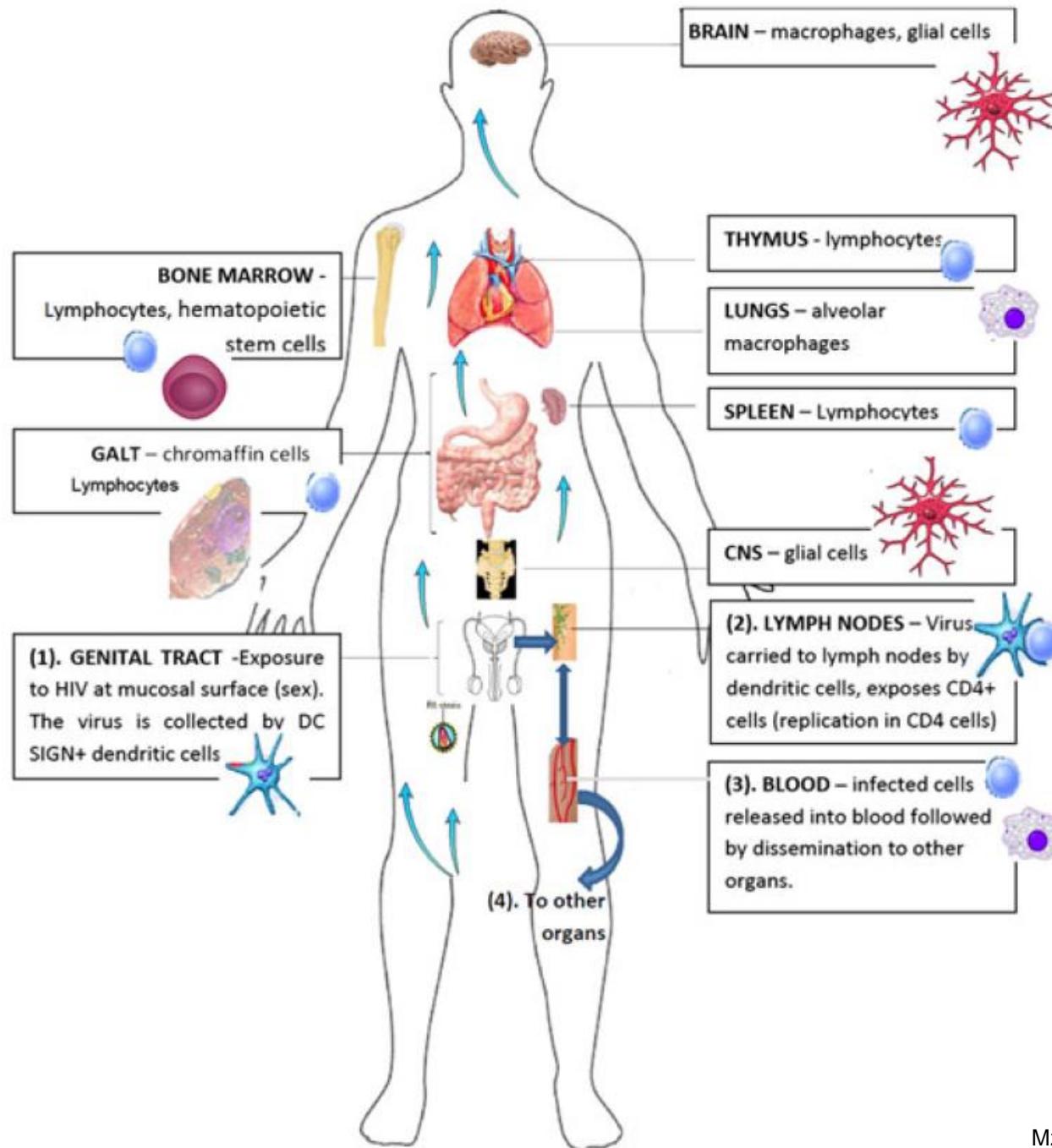
Activación inmune crónica
HIV-mediada por mecanismos directos e indirectos

Recambio rápido de linfocitos T CD4+

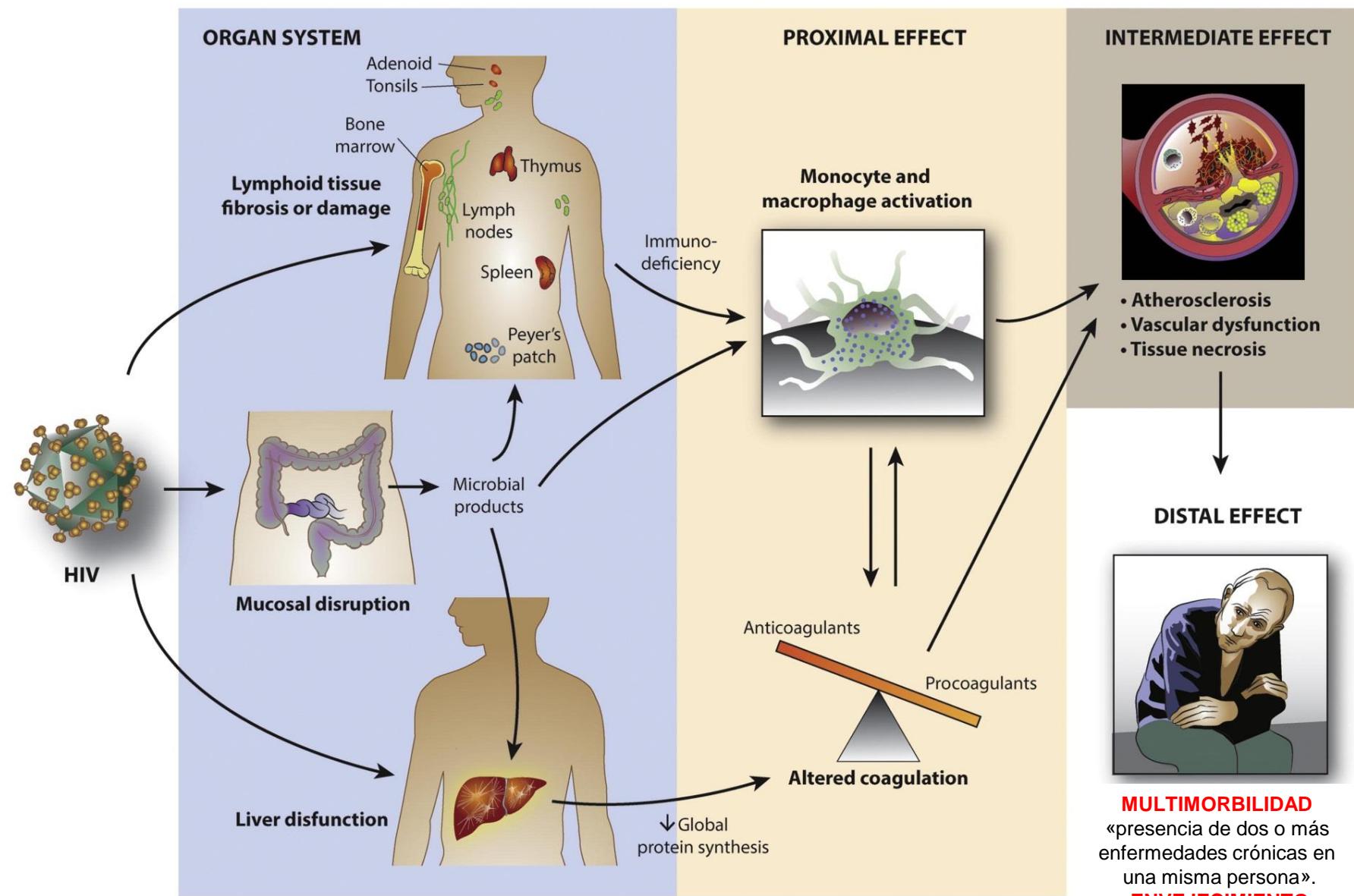
Naturaleza compleja de los Reservorios



Localización de los Reservorios

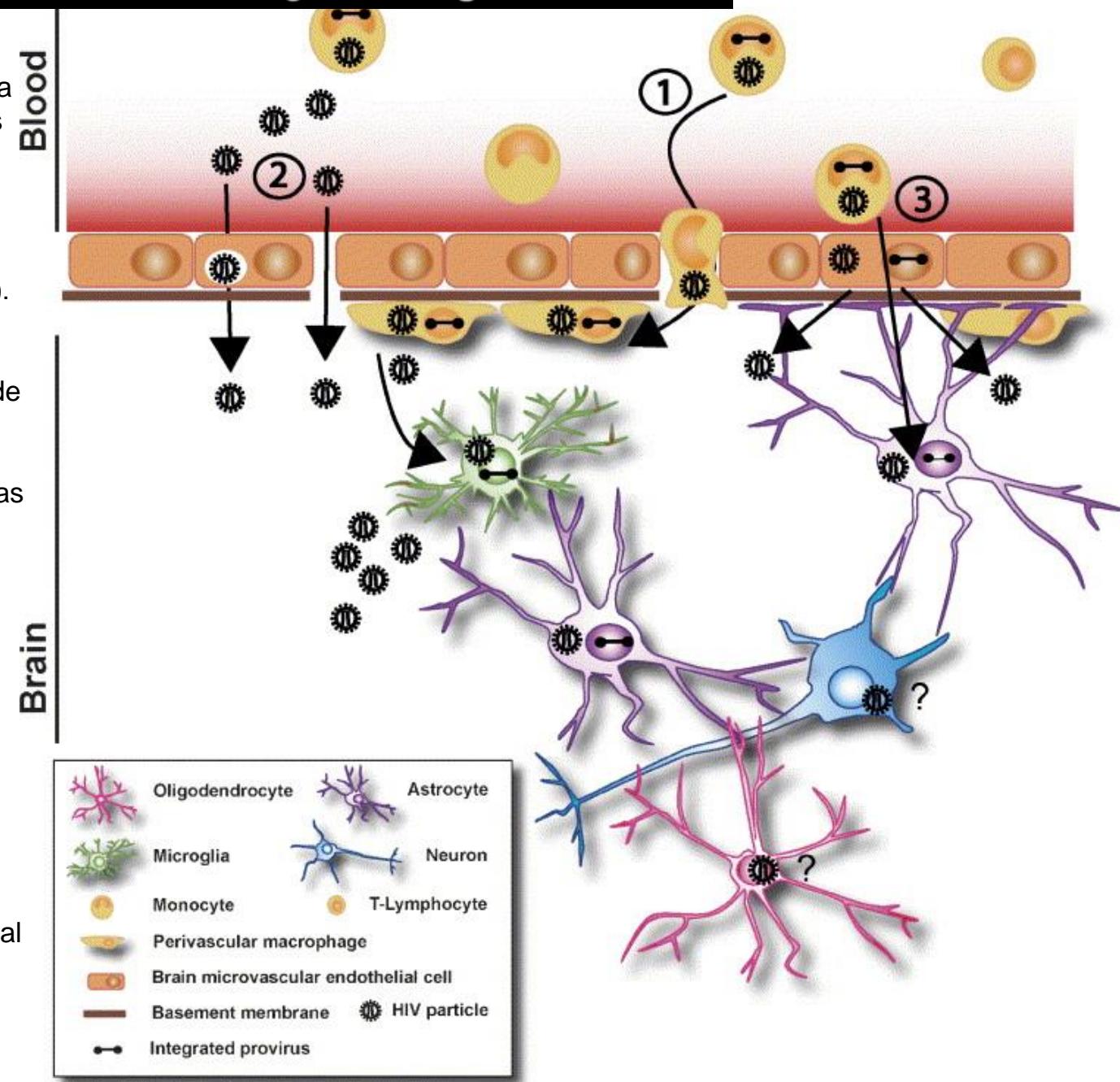


Patogénesis de la enfermedad asociada a la inflamación en adultos



HIV en el sistema nervioso central ¿cómo ingresa?

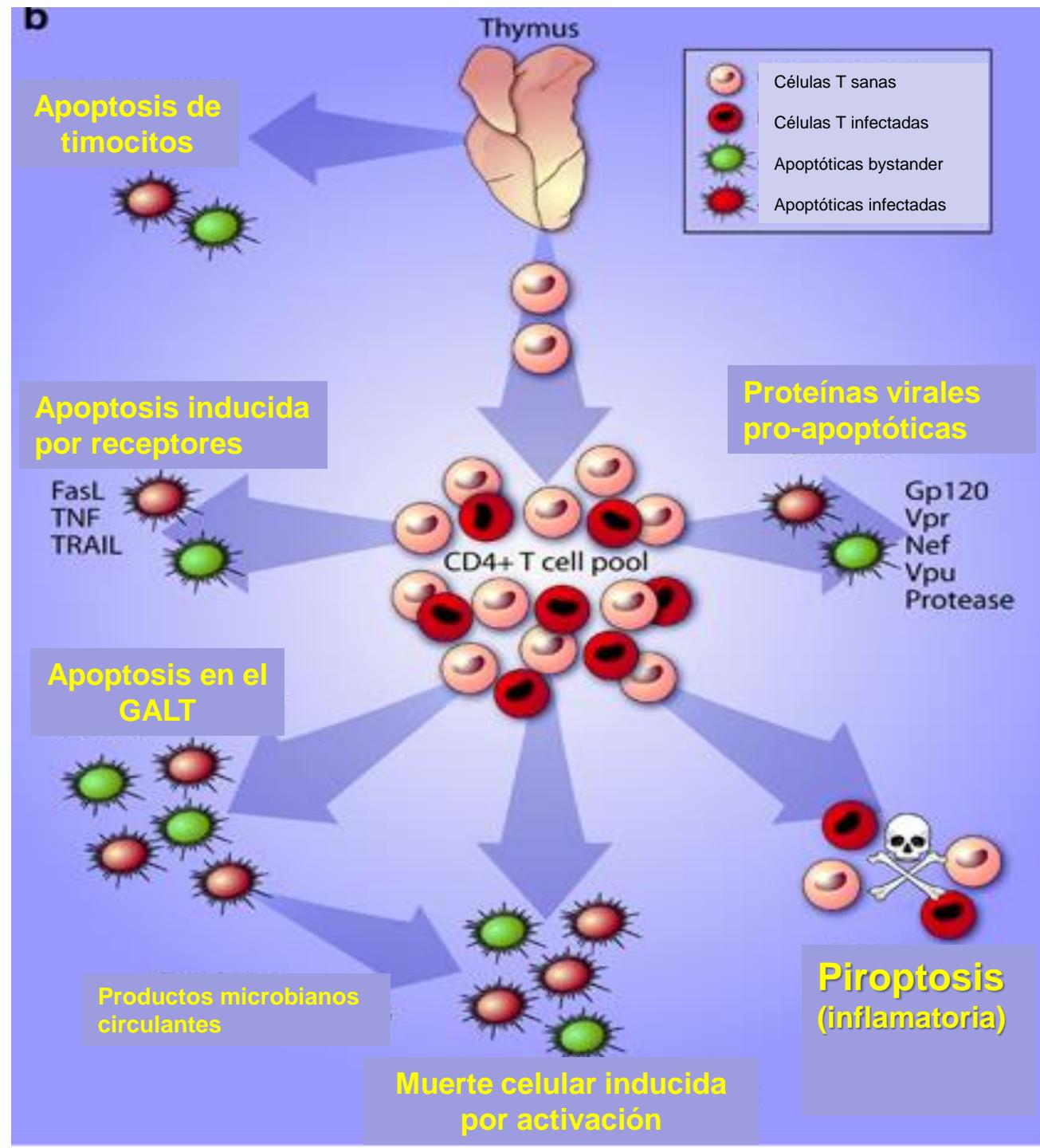
Modelo para la invasión al cerebro por HIV-1 a través de la barrera hematoencefálica. Tres rutas han sido propuestas: la más sustentable (1) migración de células infectadas – monocitos- desde la sangre (“Modelo del caballo de Troya”). Las otras son: (2) pasaje de virus libre por transcitosis a través de células endoteliales de la microvasculatura cerebral (BMVECs); (3) liberación de virus en el cerebro desde células BMVE infectadas. El virus liberado desde los macrófagos perivasculares infectados contribuye a la infección de la microglia, favoreciendo la diseminación viral en el parénquima cerebral. Una infección limitada de los astrocitos puede darse por contacto con virus libre o con células infectadas. La infección de las neuronas y oligodendroctitos es controversial (marcada como “?”)



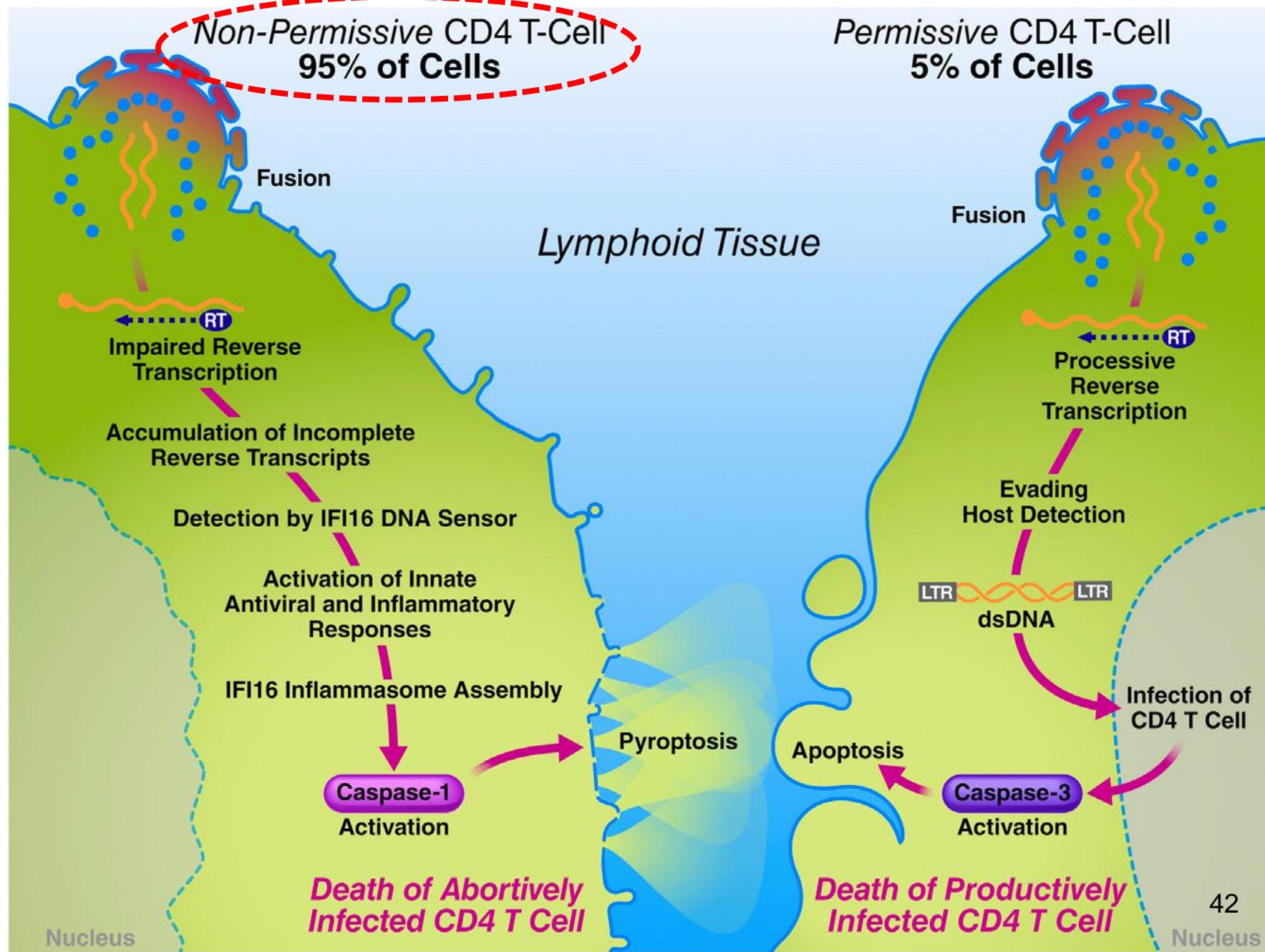
Patogénesis celular (II)

- Mecanismos asociados a la muerte celular
- Disfunción de la respuesta inmune
- Estrategias de evasión

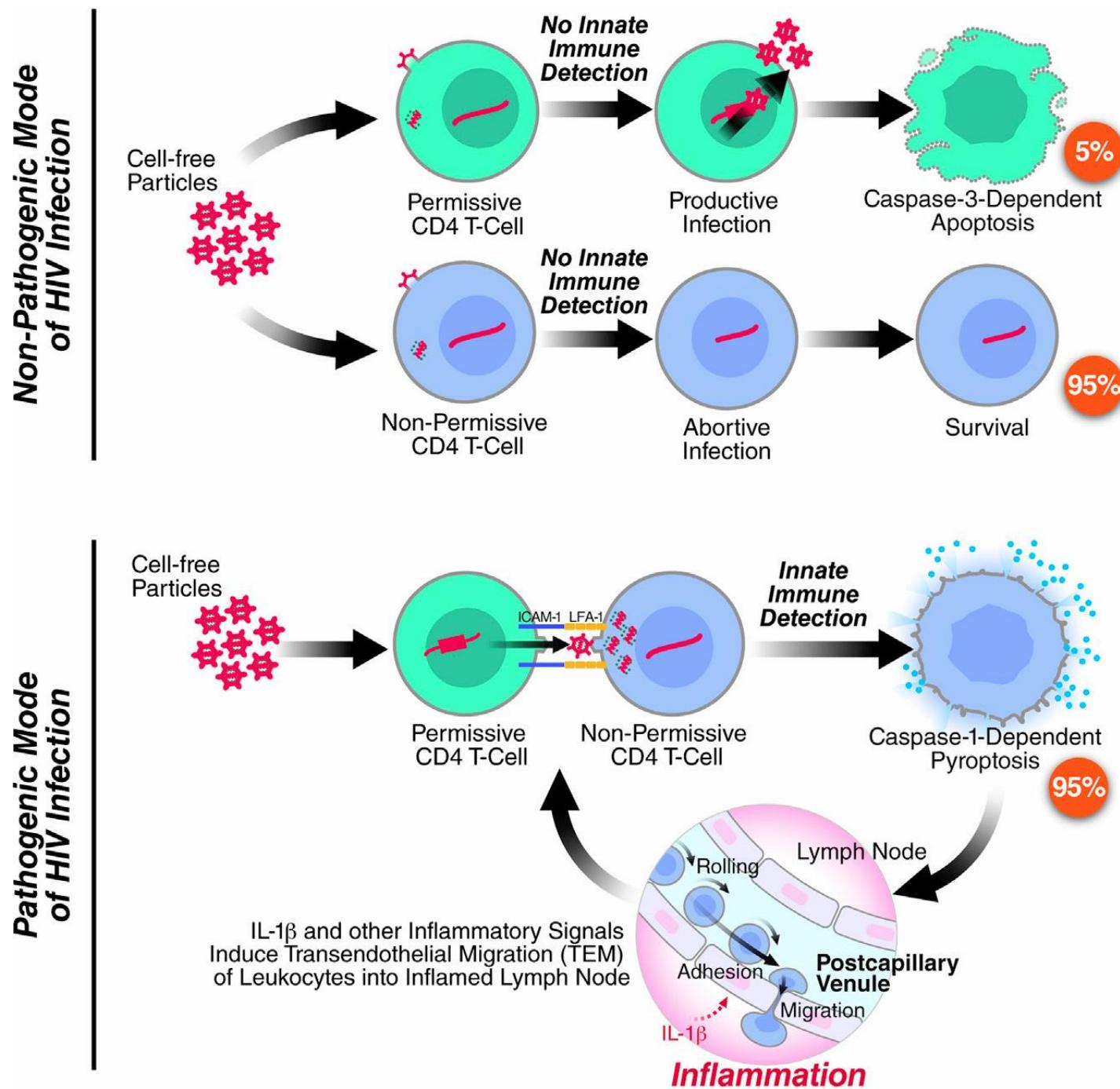
Muerte de células infectadas y *bystander*



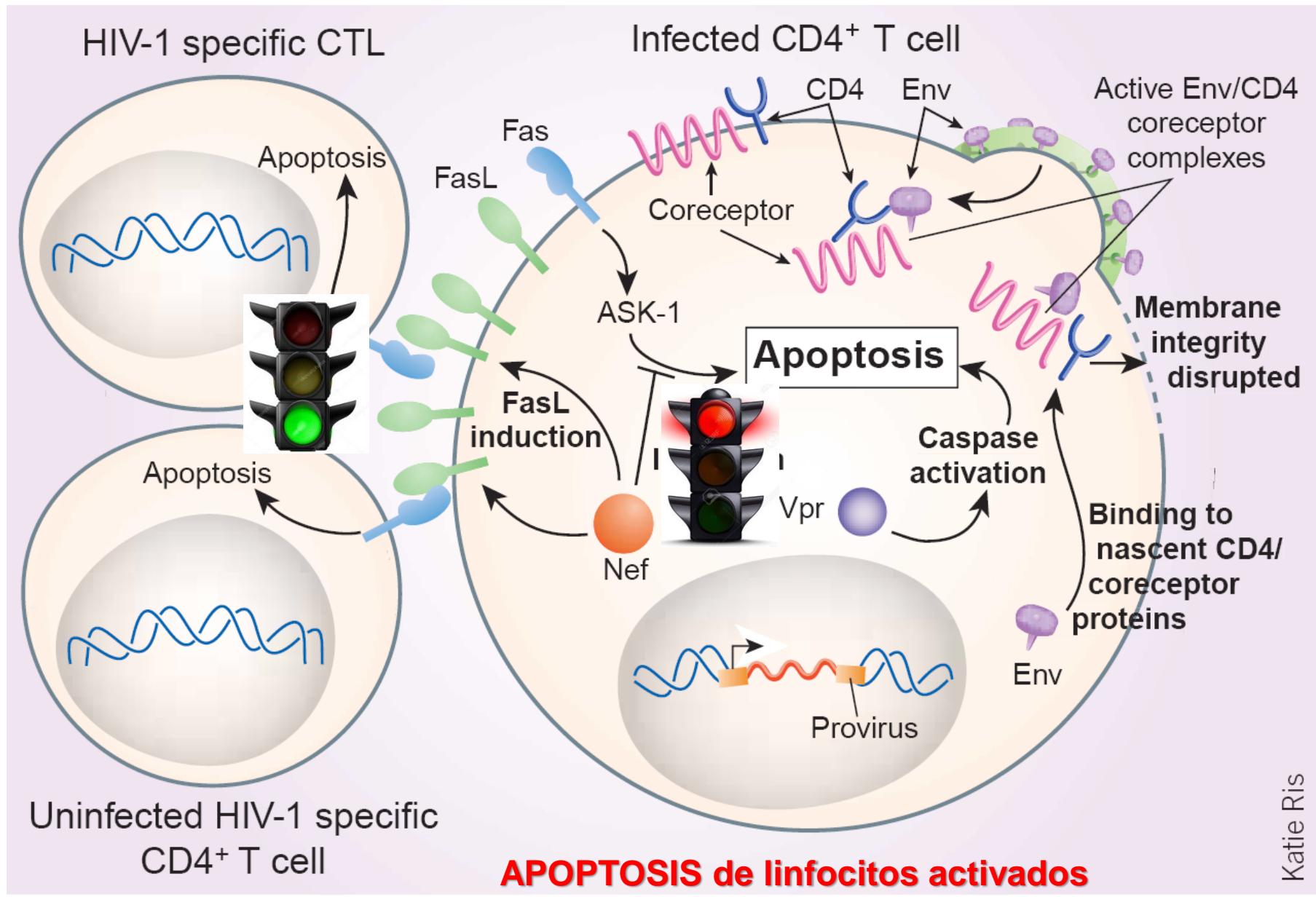
Infección abortiva: un escenario que explica la masiva muerte celular



La piropotosis se desencadena tras la infección masiva de una célula luego del contacto íntimo célula-célula



Muerte celular programada: APOPTOSIS



Disfunción inmune

1. Progresiva depleción de linfocitos T CD4

- I. Menor producción
- II. Mayor destrucción
 - a) Efecto directo
 - b) Efecto colateral (*Bystander*)
- III. \downarrow Th17 y Th22; \uparrow T_{FH})

2. Impacto en el GALT

- I. Masiva depleción de linfocitos T CD4 activados en TGI
- II. Apoptosis de enterocitos
- III. Profundos cambios en las subpoblaciones T (\downarrow Th17)
- IV. Permeabilidad \uparrow en la mucosa → mayor [LPS]

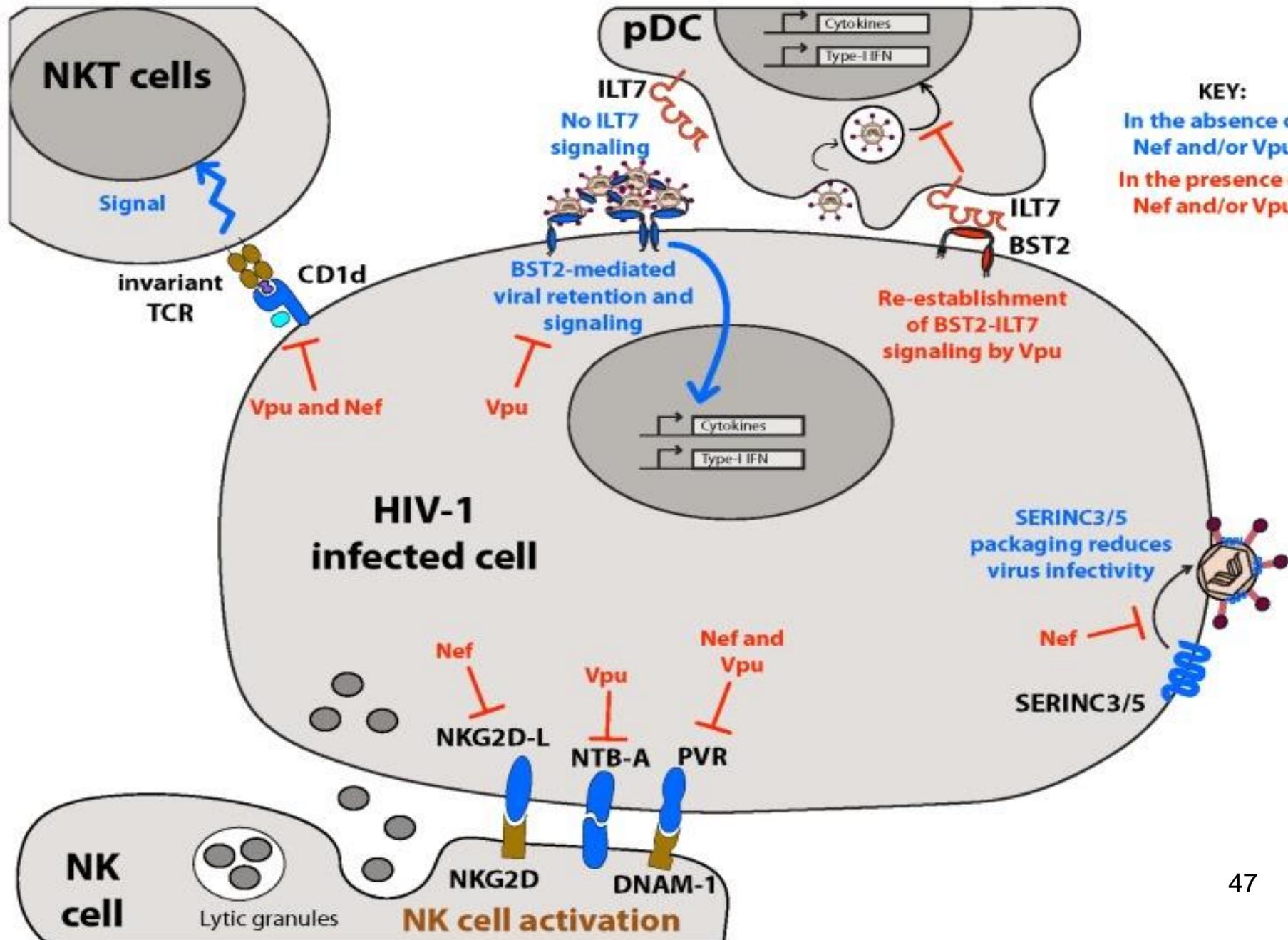
3. Cambios en tejido linfoide

- I. Destrucción de la red de células fibroblásticas reticulares
- II. Depósitos de colágeno
- III. Acceso restringido a IL-7 (supervivencia de LT)

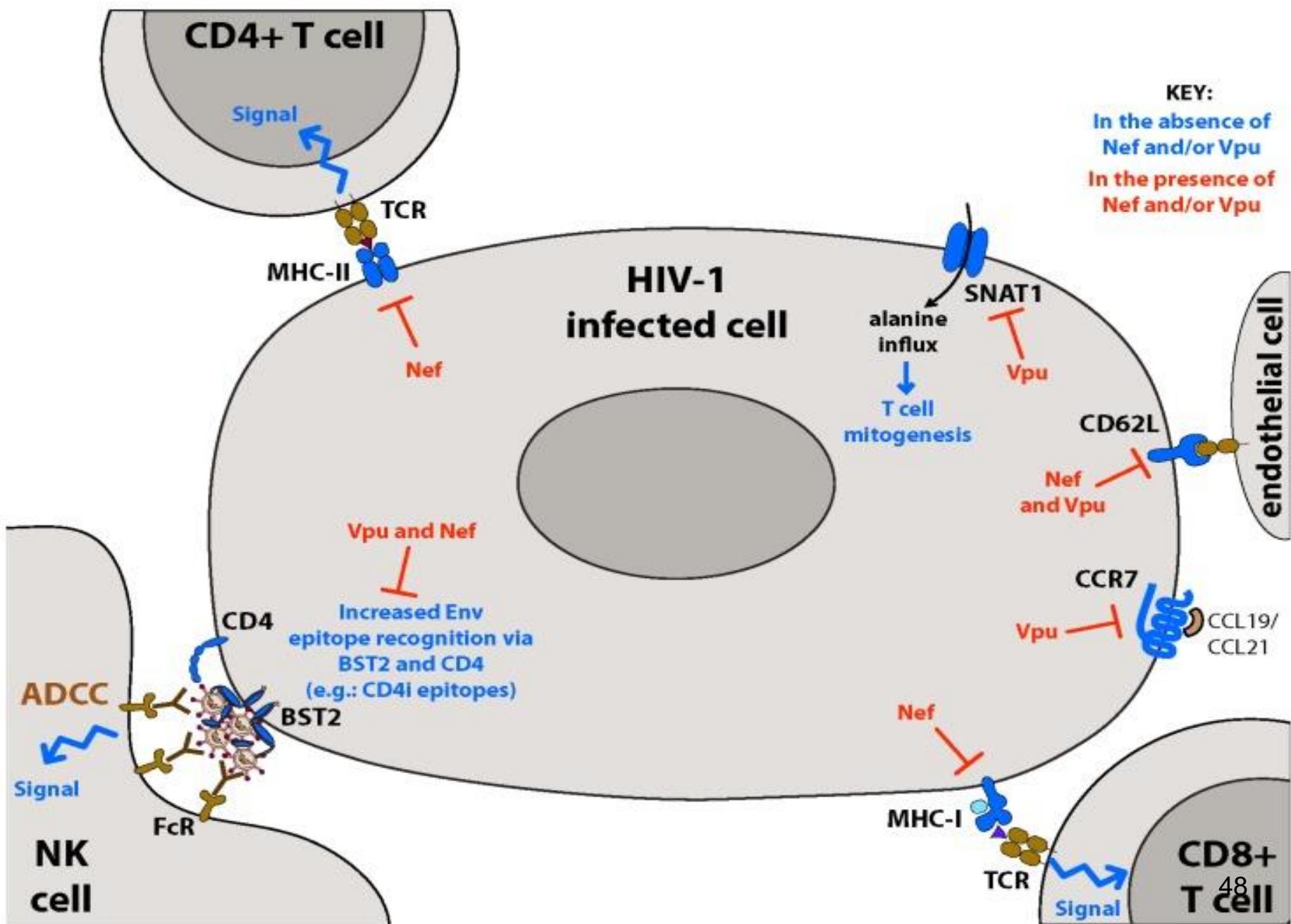
¿Por qué falla el control inmunológico?

- a. **Latencia:** integración del genoma viral en el genoma celular (provirus)
- b. **Variación antigénica:** 1 mutación/genoma/ciclo
- c. **Camuflaje:** débil respuesta de los Ac a los epitopes de envoltura
- d. **Tropismo celular:** ingreso y replicación en LT CD4+
- e. **Diseminación célula-célula:** escape de mecanismos extracelulares
- f. **Contragolpe la respuesta inmune intrínseca:** degrada APOBEC, TRIM5, Teterinas
- g. **Timing de la respuesta inmune adaptativa:** “llega tarde” para ser eficaz
- h. **Otras estrategias de evasión a la RI innata y adaptativa:** **rol de Nef y Vpu**

Nef y Vpu remodelan la membrana y modulan la RI innata



Nef y Vpu remodelan la membrana y modulan la RI adaptativa



Cura

Esterilizante: Erradicación del virus

Funcional: Supresión permanente de la replicación viral sin erradicación

¿qué hacer con los reservorios?

- Erradicar los reservorios
- Controlar el rebote de la replicación logrando una remisión virológica sostenida tras la terapia

Conclusiones

- HIV está asociado a la **progresiva depleción de linfocitos T CD4+** junto a una defectiva respuesta T HIV-específica
- Patogénesis **MULTIFACTORIAL**, directa e indirecta.
- **LT CD4+ activado** es el principal protagonista celular donde acontece la replicación eficiente. En su estado *quiescente* de memoria, es la célula reservorio más frecuente.
- Mecanismos de **daño directo** promovidos por la infección productiva y, por productos solubles.
- Mecanismos de **daño indirecto** inmune-mediados, incluyendo la RI innata ante infecciones abortivas.
- Sofisticadas estrategias de **evasión a la RI** en sus diferentes efectores.
- **Los reservorios virales constituyen una barrera no superada para alcanzar la cura.**
- No se dispone de vacuna efectivas.

**Muchas gracias
por su atención**