



**Universidad**  
Zaragoza

# Trabajo Fin de Grado

## **"Estudio de haplotipos HLA en personas VIH seropositivas"**

"HLA haplotype study in VIH seropositive persons"

Autor:

**LAURA ENGUITA ARNAL**

Director:

**DR. LUIS LARRAD MUR**

Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza

Curso académico 2016-2017

## **ABREVIATURAS EMPLEADAS**

**ADN:** Ácido desoxirribonucleico

**ARN:** Ácido ribonucleico

**CCR5:** C-C Quimiocina receptora de tipo 5

**CFD:** Células foliculares dendríticas

**CTL:** Linfocitos T citotóxicos

**CXCR4:** C-X-C Quimiocina receptora de tipo 4

**DC-SIGN:** Célula dendrítica

**gp:** Glucoproteína

**HLA:** Human leukocyte antigen

**HEPS:** Altamente expuestos seronegativos

**INF- $\gamma$ :** Interferón gamma

**LTNP:** No progresores a largo plazo

**LTR:** Secuencias terminales largas

**LTS:** Sobrevivientes a largo término

**MHC:** Complejo mayor de histocompatibilidad

**NF-Kappa-B:** Factor nuclear de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas

**NK:** Linfocitos natural killer

**p:** proteínas

**pb:** pares de bases

**PBMCs:** Células sanguíneas mononucleares periféricas

**PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa

**PR:** Progresores rápidos

**SIDA:** Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida

**TCR:** Receptor de linfocitos T

**TNF-a:** Factor de necrosis tumoral alfa

**VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana

# ÍNDICE

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE.....	5
ABSTRACT Y KEY WORDS.....	6
1. INTRODUCCIÓN	
1.1. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).....	7
1.1.1. Estructura del VIH.....	7
1.1.2. El genoma viral.....	8
1.1.3. Mecanismo de infección del VIH.....	8
1.1.4. Historia natural de la infección por VIH.....	9
1.1.5. El ciclo viral.....	10
1.1.6. Interacciones del VIH y el Sistema Inmunitario.....	10
1.1.6.1. La respuesta del Sistema Inmunitario frente al VIH.....	10
1.1.7. La dinámica del virus en el organismo.....	11
1.1.8. La variabilidad del virus.....	12
1.1.8.1. Mecanismos de escape del virus.....	12
1.1.9. Respuestas frente al VIH.....	14
1.1.9.1. Tipos de evolución de la infección por VIH. Factores de susceptibilidad.....	15
1.1.10. Predicción de las tasas de progresión de la infección.....	16
1.1.10.1. Variación del subtipo de HLA y efecto sobre las tasas de progresión.....	17
1.1.10.2. Efecto de las coinfecciones sobre las tasas de progresión.....	17
1.2. El sistema HLA.....	19
1.2.1. Historia: sistema HLA y susceptibilidad inmunológica.....	19
1.2.2. Tipos de moléculas del sistema HLA.....	19
1.2.3. Sistema HLA y VIH.....	20
1.2.3.1. Asociación haplotipos HLA y transmisión VIH.....	21

1.2.3.1.1. Haplotipos HLA y efecto protector de la progresión VIH.....	21
1.2.3.1.2. Asociación haplotipos y susceptibilidad a la infección VIH.....	23
1.2.3.1.3. Asociación haplotipos y progresión lenta de la enfermedad.....	24
1.2.3.1.4. Asociación de haplotipos y progresión rápida de la enfermedad.....	27
1.2.4. El factor de la homocigosidad.....	28
2. OBJECTIVES.....	29
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	29
3.1. Selección de la muestra.....	31
3.2. Métodos.....	31
3.2.1. Tipaje HLA.....	31
3.2.2. Análisis de la carga viral.....	32
3.3. Procedimiento.....	32
3.3.1. Preparación de muestras y controles.....	32
4. RESULTADOS.....	33
4.1. Datos epidemiológicos: distribución por sexo y edad.....	33
4.2. Análisis de los datos obtenidos.....	34
5. DISCUSIÓN.....	51
6. CONCLUSIONES.....	54
7. BIBLIOGRAFÍA.....	56

## **RESUMEN**

Son varios los elementos que influyen en la evolución de la infección por VIH; entre ellos se encuentran elementos de tipo microbiano, ambiental, inmunológico y del Sistema HLA. Por esta precisa razón no se puede hablar con seguridad del Sistema HLA como marcador pronóstico de la enfermedad, ya que hay otros factores que influyen en su pronóstico. Sin embargo, se conoce que la diversidad alélica o polimorfismos del Sistema HLA es significativa en términos de susceptibilidad y progresión de la enfermedad.

Con la finalidad de esclarecer que antígenos HLA se relacionaban con la protección frente a la infección, la susceptibilidad o la progresión rápida o lenta de la misma, se llevó a cabo un estudio en el que se relacionaba el tipaje HLA con la carga viral de cada paciente, en una muestra de 100 pacientes seropositivos del HCU de Zaragoza. De este modo se puso de manifiesto que el antígeno HLA-A3 (considerado un antígeno HLA que confiere una progresión lenta de la enfermedad) solo aparecía, efectivamente, en el llamado grupo de progresores lentos. Se observaron también los resultados de otros antígenos, como el HLA-A24, que implicaba susceptibilidad y una progresión rápida de la enfermedad, o el HLA-B35, que aparecía como antígeno de protección, así como de progresión rápida y progresión lenta de la enfermedad. Pese a las manifestaciones comentadas, resulta difícil actualmente proponer con claridad un antígeno HLA que indique con certeza la evolución de la infección por VIH.

Pese a que el antígeno HLA-B57 es una de las asociaciones más fuertes que condiciona la progresión lenta de la enfermedad, no se obtuvieron resultados concluyentes a este respecto en el estudio realizado.

**Palabras clave:** VIH, Sistema HLA, evolución de la infección VIH

## **ABSTRACT**

There are several elements that affect the evolution of HIV infection; among them are microbial, environmental, immunological and HLA System elements. For this precise reason it is not possible to speak with confidence of the HLA System as prognostic marker of the disease, since there are other factors that influence its prognosis. However, it is known that the allelic diversity or polymorphisms of the HLA System is significant in terms of disease susceptibility and progression.

In order to clarify which HLA antigens were related to the protection against infection, susceptibility or rapid or slow progression of the same, a study was carried out in which the HLA typing was related to the viral load of each patient, in a sample of 100 seropositive patients of the HCU of Saragossa. Thus, it was shown that HLA-A3 antigen (considered an HLA antigen that confers a slow disease progression) only appeared in the so-called group of slow progressors. Results of other antigens such as HLA-A24, which involved in susceptibility and rapid disease progression, or HLA-B35, which appeared as a protective antigen, as well as rapid progression and slow progression of the disease were also observed. Despite the aforementioned manifestations, it is difficult to clearly propose an HLA antigen that indicates with certainty the evolution of HIV infection.

Although the HLA-B57 antigen is one of the strongest associations that conditions the slow progression of the disease, no conclusive results were obtained in this study.

**Key words:** HIV, HLA system, evolution of HIV infection

## **1. INTRODUCCIÓN**

## 1. 1. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un virus de la familia de los retrovirus, que a su vez forma parte del grupo lentivirus, caracterizado por la lenta progresión de la patología que causan. Estos virus pueden causar inmunodeficiencia al afectar funciones esenciales del sistema inmunitario. En el momento presente existen dos tipos de virus, el VIH-1, de repartición universal, y el VIH-2, de predominio africano. El VIH-2 es menos virulento que el VIH-1.

### 1.1.1. Estructura del VIH

Como todos los lentivirus, el VIH es un virus con una talla de 80-130 nm de diámetro. Posee una cápside icosaédrica de 20 caras que contiene dos copias de su genoma ARN monocatenario. La cápside, que protege y encierra el genoma y las enzimas virales (transcriptasa inversa -enzima más importante del VIH, pues obtiene DNA viral a partir de RNA viral-, proteasa e integrasa), es la proteína p24. La envoltura del VIH es una bicapa lipídica tomada de la membrana celular en la que replicó el virus, que consta de dos glicoproteínas: gp120 y gp41. Entre la cápside y la envoltura hay una matriz, la proteína p17.

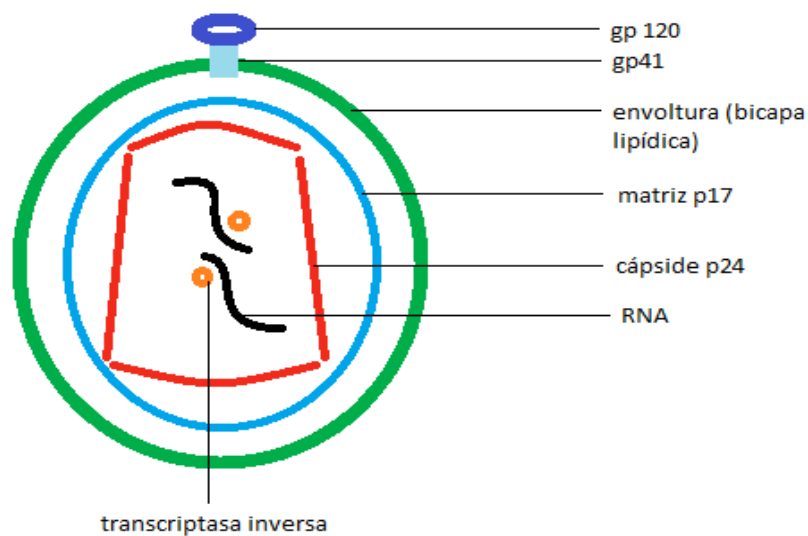


Figura 1. Estructura del VIH

### 1.1.2. El genoma viral

El genoma consta de dos ARN lineales, de una sola fibra e idénticos.

Los genes característicos de los retrovirus son los siguientes: **gen Gag** (que codifica para las proteínas p24 y p17), **gen Pol** (codifica para la polimerasa), **gen Env** (codifica para proteínas de envoltura) y **genes reguladores** (codifican para proteínas Tat, Rev, Vif, Vpr, Vpu, Nef). Una característica de los retrovirus es que sus genes incluyen dos secuencias terminales largas (LTR).

### 1.1.3. Mecanismos de infección del VIH

Hay varios modos de contaminación muy eficaces y variables:

- Transmisión a través de **sangre** infectada (eficacia: 80 al 90%). Por ejemplo, por transfusiones o intercambio de jeringuillas.
- Transmisión **sexual** (eficacia: 0,3% a 30% y es aún más eficaz si las mucosas están dañadas y si la carga viral es alta). La contaminación se produce a través de la sangre, del semen y de las secreciones vaginales.
- Transmisión **vertical** de madre a hijo (eficacia: 25%). Puede ocurrir en el útero, durante el parto o durante la lactancia.

No está bien aclarado el mecanismo de penetración del virus a través de las mucosas. Cuando el virus cruza la barrera del epitelio de la mucosa, se pone en contacto con las células dendríticas que transportan el virus al órgano linfóide más cercano. Las partículas virales se enganchan a las células dendríticas mediante la unión a una de molécula de adhesión denominada DC-SIGN. Estas partículas virales en los órganos linfáticos encuentran multitud de células diana potenciales (sobre todo linfocitos T CD4 y macrófagos). A partir de ese momento, el virus se multiplica activamente en los órganos linfoides secundarios. A medida que los linfocitos T recirculan, contaminan muy rápidamente todo el sistema linfático del organismo. La carga viral aumenta exponencialmente diez días después de la entrada.



#### 1.1.4. Historia natural de la enfermedad

La progresión típica de la enfermedad tiene tres fases acompañadas por cambios profundos en los parámetros inmunológicos:

- La **infección primaria o infección aguda** es la que surge entre 15 días y tres meses después del contacto con el virus.
- **Periodo asintomático**, en el que no hay signos del proceso viral.
- La **fase final** (evolución de la infección por VIH a enfermedad por SIDA): comienza la aparición de infecciones oportunistas; es una consecuencia de la replicación del virus y la progresión de la enfermedad. La patología se manifiesta generalmente con un recuento de linfocitos T CD4  $< 500 \mu\text{l}$ . Por debajo de 200 linfocitos T CD4 por  $\mu\text{l}$ , aparecen enfermedades graves (McMichael A.J. y col., 2010).

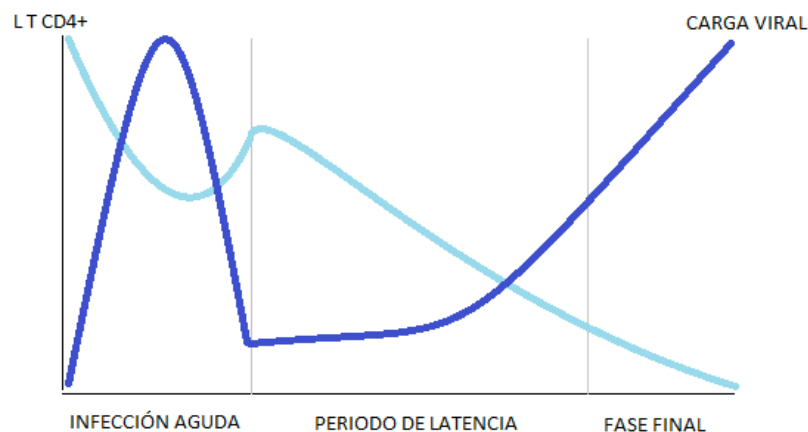


Figura 2. Historia natural de la infección por VIH.

En cuanto a la infección primaria, esta se manifiesta por la aparición de los síntomas en el 50% a 70% de los casos. Los síntomas no son específicos de la enfermedad, por lo que es difícil hacer un diagnóstico diferencial con otros procesos. Aparecen síntomas que recuerdan una gripe (una mononucleosis con fiebre, inflamación de los ganglios, sudoración, fatiga, dolor de extremidades, dolor de cabeza, sarpullido). Estos signos clínicos no persisten más de un mes después de su aparición.

### 1.1.5. El ciclo viral

El ciclo viral es el conjunto de etapas que conducen a la multiplicación del virus. Comienza con la entrada del virus en la célula y finaliza con la producción de nuevas partículas víricas.

Para la entrada del virus en la célula es necesaria la unión a su **receptor** celular **CD4** (del linfocito T CD4) y a un **correceptor**, **CXCR4** o **CCR5** (receptores de quimiocinas que también se encuentran en las células diana). La proteína del virus que se une al receptor y correceptor celular es la **gp120**. La especificidad de unión a un correceptor u otro está determinada por el tropismo del virus. El virus se multiplicará en las células que expresan CD4, CCR5 y CXCR4; las células diana del VIH por excelencia son los linfocitos T CD4.

### 1.1.6. Interacciones del VIH y el Sistema Inmunitario

Las interacciones de VIH con el sistema inmune son complejas y todavía no se entienden completamente. Los datos acumulados durante más de 20 años de investigación permiten dar algunas ideas que podrían explicar el fracaso del sistema inmune frente al VIH (*Gandhi R.T., Walker B.D., 2002*).

#### 1.1.6.1. La respuesta del Sistema Inmunitario

La respuesta inmune contra el virus es de tipo humoral y celular, respuesta que se activa a partir de la presentación de péptidos virales por las células dendríticas (que son células presentadoras de antígeno pertenecientes al sistema HLA II) en los órganos linfoides. Esta respuesta es particularmente fuerte y se generan linfocitos T CD8 (citotóxicos o **CTL**) contra el virus después de aproximadamente dos semanas tras la infección, seguido de **anticuerpos** contra el VIH de cuatro a seis meses más tarde.

Los anticuerpos contra p24 y contra p17 aparecen primero, seguidos por una segunda fase en la que aparecen anticuerpos contra gp120 y las proteínas reguladoras.

Esta respuesta conduce a la eliminación de la mayoría de las células infectadas y partículas de virus circulante. El papel de los CTL es preponderante, ya que lisan las células infectadas, y liberan citoquinas (IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ ), lo cual potencia la respuesta del Sistema Inmunitario.

Por otra parte, también se produce un factor denominado **CAF** (factores antivirales CTL) y algunas defensinas que tienen efectos anti-VIH (*Letvin N.L., Walker B.D. 2003*).

Sin embargo, en el caso del VIH, la respuesta inmune de los CTL efectores de memoria no es suficiente para eliminar completamente el virus del organismo, debido a que el virus posee mecanismos de escape que le permiten escapar a la vigilancia del Sistema Inmune y así sobrevivir. De este modo, se llega al colapso de las principales dianas del VIH, los linfocitos T CD4; dicha caída de los linfocitos TCD4 reduce la capacidad del Sistema Inmunitario.

Durante la fase asintomática, existe un gran confrontamiento entre las células del Sistema Inmunitario y el virus. Los CTL, en este periodo, son muy eficaces y mantienen la viremia baja. Durante esta fase, el virus está activo, pero también es eliminado. Se estima que más de 10 millones de partículas son eliminadas diariamente.

### **1.1.7. La dinámica del virus en el organismo**

La fisiopatología de la infección por VIH puede entenderse si tenemos en cuenta la dinámica de la replicación viral y su distribución en el organismo. Podemos distinguir varios reservorios para el virus:

a) Por un lado, están las **partículas de virus libres** de muy corta vida media (menos de una hora).

b) Por otro lado, las **células infectadas** de manera productiva son especialmente los linfocitos T CD4 y los monocitos activados o macrófagos. La paradoja es que solamente una porción muy pequeña de linfocitos T CD4 están infectados (0,1% a 0,01% del total).

c) También se pueden encontrar **partículas virales atrapadas en complejos inmunes** en la superficie de las CFD (células dendríticas).

d) Por último, existen **provirus latentes** (DNA viral integrado en el genoma de la célula infectada, que permanece así durante un largo periodo de tiempo) que infectan a los linfocitos T CD4 y a las células de memoria latentes. El virus puede permanecer latente en el tracto digestivo y en sitios privilegiados del organismo como los astrocitos (*Haase A.T., 1999*).

### **1.1.8. La variabilidad del virus**

La variabilidad del VIH es extraordinaria en comparación con otros virus conocidos. Este puede variar durante la infección un 5%, lo que indica que la **capacidad de mutación es enorme**. Esta variabilidad depende de los errores cometidos por la transcriptasa inversa debido a la ausencia de mecanismos de corrección, y se ha de saber que esta última comete un error cada 10.000 pares bases, es decir, un error cada ciclo de replicación (el virus tiene un genoma de 10.000 pares de bases). El virus tiene una nueva generación cada seis días.

El virus reacciona a la presión de los antirretrovirales y del Sistema Inmunitario creando especies nuevas (**cuasi-especies**), haciendo así formas de resistencia. Estos virus cuando infectan una célula nueva dan lugar a virus con un genoma mosaico alterado, lo que le confiere resistencia al medio. La capacidad de cambio del virus en el curso de la infección le puede permitir al virus evadir el complejo de sistema HLA (*Callahan y col., 1990*).

#### **1.1.8.1. Mecanismos de escape del virus**

- La **latencia** del virus **en forma de provirus** en las células de memoria es la principal razón de la incapacidad del Sistema Inmunológico y del tratamiento antirretroviral para erradicar el virus. El número de células con infección latente no disminuye a pesar del efecto de la respuesta inmune y la triple terapia, incluso durante períodos de más de siete años.

- A pesar de una fuerte respuesta producida por los anticuerpos, el virus continúa propagándose en el organismo. De hecho, los anticuerpos, especialmente al comienzo de la infección, no son neutralizantes. La superficie del virus es especial y **evita la neutralización por anticuerpos**. Los anticuerpos se dirigen principalmente contra las proteínas virales gp41 y gp120 (las cuales están encerradas en el **trímero** y están fuertemente glicosiladas). Las partes de las espículas de dichas glicoproteínas más accesibles al Sistema Inmunitario consisten en un bucle hipervariable. Cuando se producen anticuerpos contra estos bucles, los mutantes que escapan aparecen muy rápidamente, antes de que hayan sido capaces de neutralizar todos los virus.
- Durante la respuesta de los CTL, varios clones de estas células se activan frente a los diferentes epítomos virales. Sin embargo, los **virus con mutaciones en estos epítomos** aparecen rápidamente y escapan a esta respuesta. Este escape es menos eficaz que el de los anticuerpos debido a que varios epítomos deben mutar para escapar a la respuesta de los CTL (*Fischer W. y col., 2007*).
- Además, el virus **impide la expresión de moléculas HLA-A y HLA-B**, lo que impide el reconocimiento de las células infectadas por los CTL. Pero el virus deja a las células huésped expresar otras moléculas HLA HLA-C y HLA-E, moléculas que se unen a los receptores inhibidores de los linfocitos NK. El virus también interfiere de otro modo en el mecanismo de presentación del antígeno, especialmente por la acción de la proteína Tat, que bloquea la transcripción del HLA clase II.
- Por último, además de su capacidad para neutralizar el Sistema Inmunitario, el virus se multiplica en células clave del sistema inmunitario como los linfocitos T CD4, las células dendríticas y los monocitos, lo cual incapacita a estas células para realizar propiamente su función.

### 1.1.9. Respuestas frente al VIH

Como ya se ha descrito anteriormente, la infección por VIH se caracteriza por una lenta y progresiva afectación del sistema inmunitario, con una marcada disminución de las células T CD4 dentro de las que se multiplica el virus. Sin tratamiento, constituye una infección que aboca a la inmunodeficiencia, caracterizada por infecciones oportunistas y, finalmente, por el fallecimiento del individuo infectado. En el primer momento de la infección, la respuesta del sistema inmunitario trata de contener al virus. Pero finalmente el Sistema Inmunitario se ve rebasado, siendo imposible mantener al virus bajo control. Sin embargo, hay personas infectadas por el VIH, las denominadas seropositivas, que sin tratamiento mantienen un excelente control sobre la replicación viral, teniendo una supervivencia mayor. A estas personas que están en situación de resistencia a la infección VIH se las engloba dentro del grupo de los **no progresores a largo plazo**. Cuando comenzaron a surgir estos casos, se pensó que tenía que haber algún elemento genético que estuviera condicionando esa situación. Hay muchos factores inmunogenéticos en el huésped que pueden modular las variaciones clínicas de la enfermedad del VIH-1, siendo el **sistema HLA** un elemento importantísimo.

Cuando surgió esta situación, se hicieron varias investigaciones, algunas de ellas decían que el 50% de este grupo de pacientes infectados con VIH poseían una mutación en el gen CCR5 (delección de 32 pb: CCR5 $\Delta$ .32), que afecta al 1% de los caucásicos y que codificaba un correceptor CCR5 truncado no funcional, evitando que el virus entrara en las células diana. Los homocigotos para esta mutación son resistentes a la propagación del virus, los heterocigotos para esta mutación tienen una enfermedad que se desarrolla más lentamente. Otros factores genéticos o inmunológicos se han esgrimido para explicar la no progresión de la enfermedad en los individuos que carecen de la mutación CCR5 $\Delta$ .32, y son la expresión de ciertos **alelos HLA (B27 y B57)** o la respuesta particularmente eficaz de los CTL o la infección con cepas menos virulentas de VIH. Hoy sabemos que existen factores de susceptibilidad a la infección VIH y que condicionan la evolución del proceso infeccioso.

Otro elemento importante es que la infección VIH lejos de ser uniforme es bastante heterogénea. Este hecho hace muy difícil monitorizar la progresión y la gravedad de la enfermedad así como de establecer una correcta relación entre progresión de la infección VIH y el papel del polimorfismo del sistema HLA. Hasta el momento, en un intento de unificar los criterios de progresión, se ha propuesto el

estudio sistemático del tipo de seroconversión, la supervivencia, la tasa de linfocitos T CD4 y la carga viral.

#### **1.1.9.1. Tipos de evolución de la infección VIH. Factores de susceptibilidad**

Cuando un individuo se infecta con el VIH-1, la tasa de progresión de la enfermedad clínica varía de unos individuos a otros. Existen ciertos factores como la susceptibilidad del huésped, la genética, la respuesta del sistema inmunitario de la persona, el nivel sanitario del entorno (*Morgan y col., 2012*) y las coinfecciones con otros gérmenes (*Morgan y col., 2012*), así como la variabilidad genética viral (*Campbel y col., 2004*), que pueden afectar la tasa de progresión de la enfermedad.

Existen tres formas distintas de evolución de la infección por el VIH:

- **Progresores rápidos (PR)**: personas que hacen una rápida progresión hacia SIDA.
- **No progresores a largo plazo (LTNP)**: personas infectadas que permanecen durante mucho tiempo sin desarrollar síntomas de la enfermedad.
- **Altamente expuestos y persistentemente seronegativos (HEPS)**: personas que están altamente expuestas en su entorno de manera continuada y no se infectan, permanecen seronegativos.

#### **Progresores rápidos (PR)**

Se trata de un pequeño porcentaje de personas infectadas por el VIH que progresa rápidamente hacia SIDA en ausencia de tratamiento (*Anzala y col., 1995*). Inicialmente se pensó que la progresión rápida era específica para el continente africano, ya que algunos estudios informaron que la progresión de la enfermedad es más rápida en África, pero en la actualidad este criterio ya no se puede sostener de manera estricta (*Marlink y col., 1994*).

#### **No progresores a largo plazo (LTPN)**

Otro subconjunto es el de las personas que están persistentemente infectadas con el VIH-1, pero no muestran signos de progresión de la enfermedad durante más de 12

años, durante los cuales permanecen asintomáticos (*Buchbinder y col., 1994*). Los LTNP no son un grupo homogéneo en cuanto a la carga viral y respuesta inmune específica contra el VIH-1. Algunos LTNP están infectados con un VIH que se replica de manera ineficiente (*Kirchhoff y col., 1995*), mientras que otros están infectados con el VIH que se replica normalmente, pero el individuo infectado ha desarrollado una fuerte respuesta humoral y celular que controla y, finalmente, retrasa la expansión del virus. Las personas que experimentan signos de progresión, pero cuyos parámetros clínicos y de laboratorio permanecen estables durante largos períodos de tiempo, se clasifican como **supervivientes a largo plazo (LTS)** (*Campbell y col., 2004*).

### **Personas altamente expuestas seronegativas (HEPS)**

Recientemente se ha identificado un pequeño grupo de individuos que, estando altamente expuesto a la infección VIH, se mantiene seronegativo. Son los individuos denominados altamente expuestos persistentemente seronegativos (HEPS). Solo se ha observado en un grupo de prostitutas VIH-negativas (seronegativas) no infectadas en Kenya y en Gambia. Cuando las células PBMCs (linfocitos) de estos individuos son estimuladas con péptidos de VIH-1, tienen actividad linfoproliferativa y actividad de CTL específica frente al VIH-1 (*Clerici y col., 1994*), lo cual no ocurre en individuos no expuestos. Lo interesante es que la especificidad de los epítomos CTL difiere entre HEPS y los individuos VIH positivos, y en HEPS el mantenimiento de las respuestas parece depender de la exposición persistente al VIH.

#### **1.1.10. Predicción de las tasas de progresión de la infección**

Tras la infección por VIH, pocas semanas después, se observan diferencias en la respuesta inmune de los distintos afectados. Puede tratarse de una progresión rápida o de un proceso que retrasa la progresión.

La aparición de células CTL específicas del VIH-1 tempranas después de la primoinfección (como lo es el caso de los LTNP (*Rosember y col., 1997*)) se ha correlacionado con el control de la viremia del VIH-1. Se ha encontrado que el virus



que escapa a esta respuesta CTL tiene mutaciones en epítomos CTL específicos (*Borrow y col., 1997*).

Los individuos con una amplia expansión de la cadena V-beta del receptor de CTL (TCR) durante la primoinfección parecen tener niveles bajos de virus de seis a doce meses más tarde, lo cual es predictivo de progresión de la enfermedad relativamente lenta. Por el contrario, los individuos con una expresión de solo un conjunto de la cadena V-beta del TCR de los CTL no son capaces de controlar los niveles de VIH en el tiempo, y por lo tanto tienen altos niveles de virus de seis a doce meses después de la primoinfección.

#### **1.1.10.1. Variación del subtipo del VIH y efecto sobre las tasas de progresión**

El subtipo de VIH-1 con el que el individuo se infecta puede ser un factor importante en la tasa de progresión de la seroconversión a SIDA. Las personas infectadas con los **subtipos C, D y G son 8 veces más propensas** a desarrollar SIDA que las personas infectadas con el subtipo A. En Uganda, donde los subtipos A y D son los más prevalentes, el subtipo D se asocia con una progresión más rápida de la enfermedad en comparación con el subtipo A. La **edad** también ha demostrado ser un factor importante en la determinación de la supervivencia y la tasa de progresión de la enfermedad, en los individuos mayores de 40 años de edad la seroconversión se asocia con una progresión rápida de la enfermedad (*Pezzotti y col., 1999*).

#### **1.1.10.2. El efecto de las coinfecciones sobre las tasas de progresión**

Las coinfecciones pueden facilitar la replicación viral induciendo una respuesta y activación del sistema inmune:

- Este tipo de activación inmunitaria facilita las etapas clave del ciclo vital del VIH.

- A su vez, la expresión de los receptores de quimioquinas, las cuales son esenciales para la entrada del VIH en la célula, se puede inducir también por la activación inmune causada por la infección concomitante (*Juffermans y col., 2001*)

- Por otro lado, tanto la transcripción inversa del genoma del VIH-1 como la velocidad de transcripción del ADN proviral dependen del estado de activación de la célula y tienen menos probabilidades de tener éxito en las células quiescentes.

- En las células activadas hay un aumento en las concentraciones citoplasmáticas de los mediadores necesarios para la retrotranscripción del genoma del VIH (*Kinoshita y col., 1998*).

- Las células activadas también liberan IFN- $\alpha$ , el cual regula de forma creciente los niveles de NF-kappa B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas), así como el LTR.

Las consecuencias de las coinfecciones por microorganismos como **Mycobacterium tuberculosis** pueden ser importantes en la progresión de la enfermedad, en particular para aquellos que tienen una alta prevalencia de infecciones agudas, crónicas y recurrentes y la infraestructura hospitalaria de su entorno no es eficiente (*Blanchard y col., 1997*). A menudo, la supervivencia depende de la enfermedad inicial que define el SIDA, y la tuberculosis puede ser una de ellas (*Morgan y col., 1997*). La coinfección con **virus de ADN** tales como virus herpes simplex tipo 2, virus varicela zoster y citomegalovirus puede potenciar la transcripción de ADN proviral y, por tanto, aumentar la carga viral, ya que pueden codificar proteínas que son capaces de activar ADN proviral. La exposición frecuente a las infecciones por **helmintos**, que son endémicas en África, activa los sistemas inmunológicos individuales, desplazando así el equilibrio de las citoquinas de una respuesta inicial de células Th1 contra virus y bacterias que ocurrirían en la persona no infectada, a una respuesta de tipo Th2 con predominio de producción de anticuerpos (y no de CTL) (*Bentwich y col., 1995*). El VIH-1 también promueve un desplazamiento de células Th1 a Th0. Estas últimas (Th0) también facilitan la replicación del virus (*Magg y col., 1994*).

Esto hace que el huésped sea más susceptible y menos capaz de hacer frente a la infección con VIH-1 cuando la persona está infectada por otros microorganismos.

## 1.2. El sistema HLA

### 1.2.1. Historia: sistema HLA y susceptibilidad inmunológica

El Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC, la región HLA en seres humanos) ha demostrado ser un significativo factor de riesgo genético de susceptibilidad o protección en la enfermedad infecciosa, así como una variedad de enfermedades autoinmunes y cáncer (*Ryder y col., 1979; Tiwari y Terasaki 1985; Singh y col., 1997; Thorsby 1997; Colina 1998; Lechler Warrens y col., 2000*).

El papel del MHC en la susceptibilidad inmunológica a la infección viral del VIH fue descubierto originalmente por Zinkernagel y Doherty, quien determinó que los CTL reconocen tanto el antígeno viral como las moléculas MHC polimórficas (*Zinkernagel y Doherty, 1974*).

El sistema HLA, desde entonces, se ha encontrado asociado con la susceptibilidad o resistencia a muchos virus diferentes, y en los últimos diez años, una variedad de estudios han informado de la asociación de HLA con la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y con el avance de la enfermedad para Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

### 1.2.2. Tipos de moléculas del sistema HLA

El sistema HLA se encuentra en el cromosoma 6 (6p21.31) ocupando un segmento de 3500 kb y unos 400 alelos en la especie humana. Toda esta información se traduce en la producción de unas proteínas que son los denominados antígenos HLA. Estas moléculas HLA son de dos tipos: antígenos de **clase I**, están presentes en la superficie de todas las células nucleadas del cuerpo humano, donde se unen y presentan péptidos derivados del citosol celular a los linfocitos T CD8 citotóxicos; estos antígenos incorporan una pequeña molécula monomórfica, la beta-2 microglobulina, que no añade antigenicidad a la molécula HLA propiamente dicha pero si estabilidad; y los antígenos de **clase II**, que codifican heterodímeros de cadena alfa-beta y se encuentran en las **células profesionales presentadoras de antígeno**, linfocitos B, macrófagos y células dendríticas.

Tipos HLA	HLA I	HLA II
Antígenos incluidos	A, B, C	DR, DQ, DP

<b>Distribución tisular</b>	En todas las células del organismo	En las células presentadoras de antígeno (CPA): linfocitos B, monocitos-macrófagos y células dendríticas
<b>Funciones</b>	Presentan péptidos intracelulares a los L T CD8	Presentan péptidos exógenos a los L T CD4

Tabla 1: Tipos de HLA

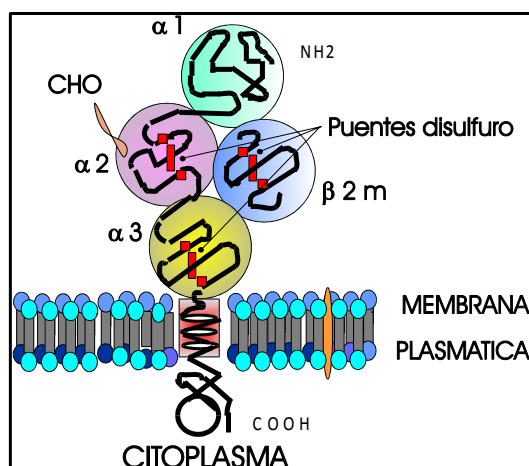


Figura 3. Moléculas HLA clase I

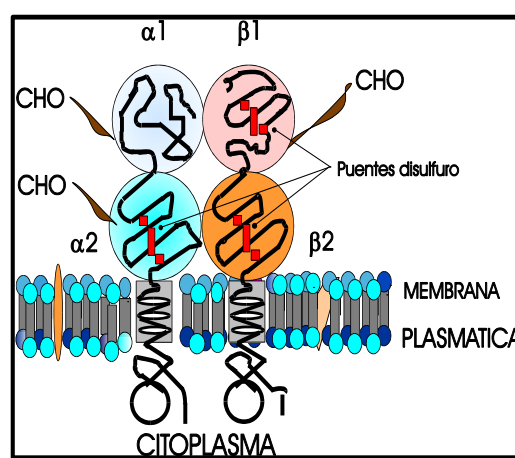


Figura 4. Moléculas HLA clase II

### 1.2.3. Sistema HLA y VIH

El grado de **polimorfismo** del sistema HLA que aparece en las poblaciones humanas se mantiene mediante el equilibrio de selección y, específicamente, por la selección de los microorganismos patógenos (*Lawlor y col., 1990; Hill y col., 1992*). El tipo y la localización del polimorfismo de cada individuo permite una unión diferencial y una presentación particular del péptido antigénico del VIH, en consecuencia, la amplia diversidad alélica del sistema HLA es probable que sea funcionalmente **significativa en términos de susceptibilidad y progresión de la enfermedad** porque permite finalmente elaborar una respuesta inmunitaria con variaciones personales en cada individuo (*Gotch y col., 1996*).

El estudio de la relación entre el polimorfismo HLA con la infección por VIH y la progresión a SIDA tiene muchas dificultades y es bastante limitado. A pesar de que

dichos estudios no son muy consistentes, han empezado a aparecer relaciones relativamente claras con la infección por VIH y la progresión a SIDA. La mayor parte de los estudios se fundamentan en estudios serológicos sobre moléculas HLA clase I y HLA clase II. La utilización de técnicas de amplificación molecular (PCR) ofrece una mejor información que los estudios serológicos.

**Las moléculas HLA clase I y HLA clase II juegan un papel importante en el control de la infección por VIH y la evolución de la enfermedad.**

Comprender los mecanismos que el Sistema Inmunitario utiliza para suprimir el virus ofrece una oportunidad para comprender el mecanismo de la infección viral y puede servir de base para el diseño de una vacuna contra el virus (*Deeks y col., 2007; Borrow y col., 1944*).

**1.2.3.1. Asociación haplotipos HLA y transmisión VIH**

Tiempo atrás se descubrió que algunos individuos seropositivos pueden condicionar la progresión de la enfermedad de varias maneras; desgraciadamente, no se pudo establecer en ellos una relación clara con algún alelo HLA clase I o HLA clase II (*Justt y col., 1995*).

Sin embargo, hoy en día, existe la evidencia de que el HLA influye en la infección por VIH de distintas maneras; así, existen progresores rápidos, lentos, pacientes que son susceptibles a la infección y otros que se encuentran protegidos frente a la misma.

**1.2.3.1.1 Haplotipos HLA y efecto protector de la progresión VIH**

La asociación de ciertos alelos HLA como un elemento de protección en el proceso de la infección VIH pone de relieve la importancia de la inmunidad protectora contra el VIH. Sin embargo, el papel de HLA no es un elemento ni necesario ni suficiente para regular la infección VIH. Además de factores genéticos del huésped, otros factores ambientales además de la patogenicidad del virus y el momento de la infección pueden modificar la respuesta del sistema inmunitario del huésped frente al virus.

En un estudio realizado en Gambia, el alelo **HLA B35** ha sido asociado con la resistencia a la infección, ya que se ha demostrado la presencia de CTL restringidos por HLA B35 y con reactividad cruzada para VIH-1 y VIH-2 (*Rowland-Jones y col., 1995; Bertollettiet y col., 1998*). La capacidad de la molécula HLA B35 para sufrir mutaciones es lo que condiciona la restricción de los CTL, ya que el HLA B35 selecciona péptidos antigénicos del VIH con capacidad de unión al TCR del CTL (*Tomiyama y col., 1997; Clerici y Shearer, 1994*).

Hay estudios que demuestran que el alelo HLA B35 es el que más se asocia con una progresión rápida de la infección VIH, lo cual parece ser contradictorio con lo comentado anteriormente. Esta observación se ha realizado en caucásicos y en americanos (*Kaplan y col., 1990; Gao y col., 2001*) y podría explicarse de la siguiente manera: en estado de homocigoto (que los dos alelos sean idénticos para un mismo gen que codifique la molécula HLA), el HLA B35 aumenta la susceptibilidad a la infección VIH. El alelo B53 se incluye en este grupo debido a la estrecha relación filogenética entre HLAB35 y HLA B\*5301 (*Carrington y col., 1999*).

En personas con exposiciones repetidas al VIH y a cepas diferentes del virus, como ocurre en África, se ha comprobado que existen poblaciones de CTL en los individuos altamente protectoras frente al VIH. Los datos HLA epidemiológicos proporcionan una evidencia adicional que demuestra que la protección se debe a una inmunidad celular protectora natural (mediada por CTL) al VIH-1 (*MacDonald y col., 2000*). También se conoce que si la exposición es transitoria (madre/hijo) no se seleccionan las poblaciones CTL protectoras (*Rowland-Jones y col., 1999*).

Algunos estudios demuestran que ciertos alelos HLA tienen cierto carácter protector a largo plazo, es el caso de **DRB1\*1501** y **DRB1\*1301** (*Winchester y col., 1995*).

Otros alelos HLA también tienen función como protectores de la progresión del SIDA. Es el caso de **HLA A\*2401**, **HLA A11** o **HLA B18**, que se encuentran asociados con una reducción en el riesgo de la seroconversión VIH-1 (*Beyrer y col., 1999*). Sin embargo, la frecuencia de HLA A\*2401 y HLA B18 se incrementa en un

grupo de pacientes amerindios de Argentina, estando asociados con la susceptibilidad a la infección (*Sorrentino y col., 2000*).

La frecuencia de **HLA B8**, alelo que presenta carácter protector, se reduce a una pequeña población infectada por transfusiones en Australia (*Geczy y col., 2000*). Sin embargo, HLA B8 se encuentra a menudo aumentado en pacientes con rápida progresión de la enfermedad. Lo que refleja **algunas contradicciones del carácter protector de ciertos alelos HLA**.

ALELOS HLA PROTECTORES	MECANISMO DE PROTECCIÓN
1.HLA B35	Resistencia frente a VIH
1.HLA DRB1*1501	Protección a largo plazo
2.HLA DRB1*1301	
1.HLA A*2401	Disminuyen el riesgo de seroconversión
2.HLA A2	
3.HLA B18	
1.HLA 8	Progresión lenta de la enfermedad

Tabla 2. Alelos HLA protectores frente a la infección por VIH

#### 1.2.3.1.2. Asociación haplotipos y susceptibilidad a la infección VIH

El estudio de la susceptibilidad a la infección en la transmisión de madre a hijo del VIH-1 se estudió en un grupo de pacientes y controles, pudiéndose comprobar que algunos haplotipos HLA de clase I representan un factor de riesgo para la transmisión del VIH-1 (*MacDonald y col., 2000*).

Considerados individualmente algunos alelos HLA, como **HLA A\*2301**, se asocian con un riesgo sustancialmente mayor de seroconversión VIH-1 (*MacDonald y col., 2000*). En cuanto al antígeno **HLA A\*2401**, más frecuente en un grupo de pacientes amerindios de Argentina, y los antígenos **HLA B18** y **HLA B39**, existen indicios de que están asociados con la susceptibilidad a la infección VIH (*Sorrentino y col., 2000*). Por otro lado, **HLA A32** y **HLA A25** se encuentran disminuidos en un estudio australiano de personas infectadas por VIH-1 tras una transfusión, lo que sugiere

que la **ausencia** de estos alelos contribuye a la susceptibilidad a la infección por VIH-1 (Geczy y col. 2000).

El locus HLA clase II asociado con más frecuencia a la susceptibilidad para la infección por VIH-1 es **DQB1\*0604**, en niños africanos (Just y col., 1995). Los locus **DQB1\*0201**, **DQB1\*0602**, **DQB1\*0605** y **DQB1\*0603** se asocian con un riesgo mayor de susceptibilidad a la infección por VIH en los caucásicos y afroamericanos (Roe y col., 2000). El locus HLA de clase II **DRB1\*03011** está asociado con la susceptibilidad a la infección en lactantes (Winchester y col., 1995).

ALELOS HLA SUSCEPTIBLES	MECANISMO DE SUSCEPTIBILIDAD
1.HLA A*2301	Aumenta riesgo de seroconversión
1.HLA A*2402	Aumenta el riesgo de seroconversión en un grupo de Argentina amerindio
2.HLA B18	
1.HLA B39	Aumenta susceptibilidad
1.Ausencia HLA A25	Aumenta susceptibilidad
2.Ausencia HLA A32	
1.HLA DQB1*0604	Aumenta susceptibilidad en niños africanos
1.HLA DQB1*0201,0602,0603.0605	Aumenta susceptibilidad en caucásicos y afroamericanos
1.HLA DRB1*0304	Aumenta susceptibilidad en lactantes

Tabla 3. Alelos HLA susceptibles al VIH

### 1.2.3.1.3. Asociación haplotipos y progresión lenta de la enfermedad

Varios alelos HLA de clase I han sido asociados con una lenta progresión de la enfermedad a SIDA. Entre estos antígenos se encuentran **HLA A32**, **HLA A25**, **HLA A26**, **HLA A68**, **HLA A2** , **HLA B27** y **HLA B57**.

Un efecto protector está vinculado con HLA A25 y HLA A26 y con el gen TAP, dicho efecto confiere una progresión lenta de la enfermedad hacia SIDA (Hendel y col.,



1999). El HLA A68 y HLA A23 también están asociados con genes TAP, pero por el contrario aceleran la progresión de la enfermedad (*Saah y col., 1998*).

HLA A32 se asocia con la progresión lenta de la enfermedad en dos estudios de cohortes (*Keet y col., 1999*).

El antígeno HLA-B27 y HLA-B57, que son alelos poco comunes en la población general, se asocian con progresión más lenta a SIDA en sujetos infectados por el VIH-1. De hecho, un estudio recientemente realizado en el contexto del desarrollo de nuevas vacunas mostró que las proporciones más altas de personas vacunadas VIH-1 negativo correspondían a las que expresaban HLA B27 y HLA B57.

La asociación **HLA B27** se ha encontrado en diferentes grupos de riesgo, incluyendo los usuarios de drogas por vía parenteral, cohortes de homosexuales con origen étnico mixto (*McNeil y col., 1996*), y otros grupos de riesgo mixtos (*Hendel y col., 1999; Gao y col., 2001*). Sin embargo, un estudio de casos y controles de personas infectadas por el VIH-1 mostró que los individuos heterocigotos para CCR5-Delta32 habían aumentado las posibilidades de infectarse con el VIH-1 en 47 veces cuando está presente HLA-B27 y hay ausencia de HLA-DR6 (*Magierowska y col., 1999*).

El mecanismo que explicaría el efecto protector de la asociación con el HLA B27 se debe al reconocimiento de epítomos conservados en el VIH. Mientras que acumular mutación por parte del virus, conduciría a la disminución del efecto protector del HLA B27 (*Kelleher et al. 2001*).

Como ya se ha dicho, el **HLA B57** se asocia con la progresión lenta de la enfermedad después de la infección por VIH-1. Este alelo se encuentra en menos del 5% de la población general, pero paradójicamente se encuentra entre el 39% y 85% entre las cohortes de los progresores lentos (*Gao X y col 2005*).

Sin embargo, este haplotipo en sí no constituye suficiente protección, ya que hay algunos individuos HLA B57 que no son respondedores lentos e incluso algunos son de evolución rápida (*Betts y col., 2006*). Esta diversidad plantea la necesidad de dilucidar cómo el HLA B57 es capaz de influir en el sistema inmunitario para identificar las

características inmunológicas que distinguen B57 progresores lentos de B57 progresores promedio o rápidos (*Bailey y col., 2008*).

Hoy se dispone de datos de las poblaciones CTL en las primeras semanas de los respondedores lentos a la progresión de la enfermedad. Parece que estas poblaciones celulares serían activadas por péptidos provenientes de proteínas estructurales codificadas por el gen Gag del VIH (*Bailey JR y col., 2006*), aunque la capacidad para activar de manera más eficaz a los CTL parece que se debe al efecto protector del HLA B57. En ambos casos, progresores lentos y rápidos, los CTL restringidos por B57 dominan la respuesta inmune durante todo el proceso de la infección por el VIH (*Altfeld y col., 2003*). La caracterización funcional de los CTL restringidos por HLA B57 en los progresores lentos reveló la expresión de múltiples citocinas en comparación con aquellos de B57 progresores rápidos (*Betts y col., 2006*). Es importante destacar que la contribución de los CTL específicos del VIH para el control de la infección por VIH-1 al comienzo de la infección y que dicha temprana respuesta son importantes para los resultados a largo plazo (*Borrow y col., 1994*). Por lo tanto, para identificar las correlaciones de control de la respuesta inmunitaria mediada por B57 del VIH-1, es necesario comparar las primeras respuestas de CTL de B57 en los progresores lentos con los B57 de progresores normales o rápidos.

Parece que hay identificados **epítomos conservados** en la p17 de la cápside, que presentados vía HLA B57 a los linfocitos CTL, son la clave para explicar la capacidad del HLA B57 para proteger la expansión de la infección VIH. Estos epítomos son zonas conservadas de la p17: IW9 (ISPRTLNAW, aminoácidos [AA] 147 a 153), KF11 (KAFSEPVIPMF, [AA] 162-172), y TW10 (TSTLQEQIGW, [AA] 240) (*Goulder y col., 2001; Migueles y col., 2010*). De todas maneras, no está claro si los epítomos protectores lo son de manera continua o si son patrones temporales.

**La asociación HLA B57** con la protección contra la progresión de la enfermedad del VIH es **una de las asociaciones HLA más fuertes que condiciona la progresión lenta de la enfermedad en pacientes infectados por el VIH** (*Kaslow y col., 1996*). Además, en los pacientes no respondedores a largo plazo (LTNP) se han encontrado respuestas específicas de CTL restringidos por HLA B57 (*Klein y col., 1998*).

Por último, **HLA DR6**, en cualquiera de sus formas alélicas (DRB1\*13 y DRB1\*14), ha sido asociado con la lenta progresión de la enfermedad (*Just y col., 1995*) en asociación con genes TAP (*Kaslow y col., 1996; Magierowska y col., 1999*). Como acaba de decirse, el alelo HLA DRB1\*13 está asociado con una progresión más lenta de la enfermedad. Los alelos HLA DRB\*1301, DRB\*1302 y DRB\*1303 también son protectores (*Chen y col., 1997*).

ALELOS HLA QUE CONDICIONAN UNA LENTA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD
1. HLA A25
2. HLA A26
3. HLA A32
4. HLA B27
5. HLA B57 (el más frecuentemente implicado)
6. HLA DR6

Tabla 4. Alelos HLA que condicionan una lenta progresión de la enfermedad

#### 1.2.3.1.4. Asociación haplotipos y progresión rápida de la enfermedad

Además de las asociaciones ya demostradas, existen otros antígenos HLA que podrían ser candidatos a influir en el desarrollo de la infección VIH. De este modo, las asociaciones de clase II incluyen DQA1\*0102 como alelo protector, y DPB1\*0101 como alelo de susceptibilidad, pero para los cuales todavía no hay consenso (*Just y col., 1992; Just y col., 1995*).

El haplotipo **A1-B8-DR3** se asocia con la progresión rápida de la enfermedad del VIH, como se ha comunicado en numerosas poblaciones de usuarios de drogas por vía parenteral (*Brettle y col., 1996; McNeil y col., 1996*), en pacientes infectados por transfusión (*Geczy y col., 2000*), en niños nacidos de madres VIH-1 positivas (*Just y col., 1995*). El haplotipo A1-B8-DR3 ha sido asociado con una amplia variedad de enfermedades autoinmunes en las poblaciones caucásicas (*Modica y col., 1993*). A1-D8-DR3 produce una respuesta inmune disfuncional que lleva a una **deficiencia de células T** comparada con sujetos que no presentan dicho haplotipo (*Candore y col., 1998*). Como los CTL específicos del VIH se sabe que juegan un papel clave en el

control del virus a lo largo de la infección por VIH (*Clerici y Shearer, 1994*), la deficiencia resultante de las células T eficaces en individuos con el haplotipo A1-B8-DR3 podría constituir una desventaja biológica en la lucha contra esta enfermedad (*Shearer y Clerici, 1996*).

El alelo **HLA A23** se asocia con la progresión rápida de la enfermedad en un estudio realizado en una cohorte de individuos de raza blanca homosexuales (*Kaslow y col., 1996*).

El **HLA DR5** se ha encontrado asociado con la progresión rápida a SIDA. Este se divide a su vez en **HLA DRB1\*11** y **HLA DRB1\*12**. Los alelos HLA DRB1\*12 y DQB1\*0301 se encontraron asociados con una progresión más rápida hacia el SIDA (*Keet y col., 1999*). El HLA DRB\*11 también se puede asociar a progresión rápida de la enfermedad hacia SIDA (*Hendel y col., 1999*). Aunque este último está asociado con la susceptibilidad, muestra un cierto grado de protección en cuanto que se encuentra asociado con un aumento significativo de los CTL (*Hendel y col., 1999*).

ALELOS HLA QUE CONDICIONAN UNA RÁPIDA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD
1. HLA A1-B8-DR3
2. HLA A23
3. HLA DR5 (variantes HLA DRB1*11 Y DRB1*12)

Tabla 5. Alelos que condicionan una rápida progresión de la enfermedad

#### 1.2.4. El factor de la homocigosidad

Se entiende por homocigosidad el hecho de que los dos alelos de un gen (materno y paterno) sean idénticos.

El mantenimiento de la variación genética del sistema HLA, o **heterocigosidad** (los dos alelos del gen que codifica para el HLA no son idénticos), parece ser una **ventaja** selectiva contra agentes patógenos, y por lo tanto puede desempeñar un papel

importante en la lucha contra las enfermedades infecciosas. Las enfermedades infecciosas aumentan cuando hay un aumento de la homocigosis del sistema HLA en la población general (*Evans y col., 1997*). La condición de homocigosidad para algunos locus HLA estaría asociada a una progresión del SIDA (*Carrington y col., 1999*).

Sin embargo, también **existe evidencia de protección** contra la viremia del VIH-1 y el SIDA asociado con la **homocigosis**. Este hecho fue constatado en un estudio sobre seroconversiones VIH-1, en el que se incluyó a los pacientes no progresores a largo plazo (*Flores-Villanueva y col., 2001*). Una interpretación de este hecho es que las células **NK** juegan un papel importante en el control de la replicación viral y que la presencia de homocigosis para **HLA Bw4** (siendo Bw4 un epítipo o determinante antigénico leucocitario humano) afecta la activación de las células NK. Una explicación alternativa es simplemente que los alelos protectores HLA B57 y B27 portan el epítipo Bw4 (*O'Brien y col., 2001*).

## **2. OBJETIVOS**

Para la realización de este trabajo se han planteado los siguientes objetivos:

1. Búsqueda de bibliografía relacionada con el tema, sistema HLA e infección VIH.
2. Utilización de un sistema estadístico sencillo para el tratamiento de los datos obtenidos.
3. Búsqueda de haplotipos HLA y su relación con personas seropositivas.
4. Familiarizarse con las técnicas empleadas para la obtención de los resultados.
- 5.- Comprobar la utilidad del HLA como marcador de evolución en la infección VIH

## **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

El servicio de Inmunología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa recibe, principalmente del Servicio de Infecciosos, muestras para el estudio de la respuesta del Sistema Inmunitario en la infección por el VIH. A estas muestras se les hace un estudio de inmunidad (poblaciones linfocitarias, inmunoglobulinas y carga

viral) y desde hace algunos años un estudio HLA previo al tratamiento con Aciclovir; que como es sabido puede producir una potente reacción de hipersensibilidad en personas HLA B57 +.

El trabajo según la cronología de los datos utilizados y analizados es de tipo retrospectivo. Sin embargo, sobre datos recogidos con anterioridad a la iniciación del trabajo se puede proponer un modelo para realizar un determinado análisis de los mismos.

Como ya se ha expuesto en la introducción, existe una evidente relación entre algunos alelos y haplotipos HLA y el proceso infeccioso del VIH. La existencia del alelo o de haplotipo puede en sí misma condicionar la evolución de la infección del virus. Hay alelos protectores, de susceptibilidad, progresión rápida y progresión lenta.

El planteamiento que se hizo para realizar este trabajo fue el siguiente. Admitimos que la historia natural de la infección VIH es el proceso evolutivo sin tratamiento antirretroviral. Sabemos que la carga viral es un buen indicativo, aunque no el único, de evolución de la enfermedad. Sabemos que el Sistema HLA se trasmite por herencia autosómica recesiva y que no cambia a lo largo de la vida del individuo; el HLA también se puede tipificar en cada individuo. En este sentido, planteamos la posibilidad de conocer la relación entre el HLA y la carga viral de los pacientes analizados. Con estas premisas, los pacientes a estudiar tienen que ser pacientes de consulta y de primer día, más concretamente pacientes de la consulta de infecciosos del Hospital Clínico Universitario. Eliminar otros orígenes no es una cuestión de control sobre los pacientes en los respectivos centros; se trata de disponer de una muestra lo más homogénea posible. Naturalmente, desconocemos el dato de cuál es la evolución de los pacientes en el tiempo, pero cuando un paciente llega a una consulta de infecciosos por vez primera este dato no se suele conocer. Cuando el laboratorio aporta datos sobre la seroconversión o no del paciente, si es seropositivo a los efectos del tratamiento consideramos el comienzo del proceso. Los enfermos no están tratados, en principio, porque no se tienen los datos de laboratorio sobre el estado de la respuesta de su Sistema Inmunitario.

### **3.1. Selección de la muestra**

Hemos analizado los datos de los años 2012 hasta 2016 ambos inclusive, contenidos en la base de datos del Servicio de Inmunología del Hospital Clínico universitario.

Inicialmente se seleccionaron los datos de 3790 pacientes, algo difícil de manejar.

A esos datos iniciales se les pusieron las siguientes condiciones:

1. Personas procedentes de la consulta de infecciosos
2. Personas de primer día
3. Personas que en nuestra base de datos tenían determinaciones para el estudio de la infección VIH
4. Personas que tuvieran todos los datos requeridos para el estudio

Después de varios filtros, se seleccionaron aquellos pacientes a los que se les había hecho un estudio de inmunidad VIH, carga viral y tipaje HLA. La selección resultó bastante laboriosa. Finalmente se eligieron 100 pacientes de los que se disponía de los siguientes datos:

1. Estudio de la carga viral
2. Tipaje HLA-A y HLA-B

### **3.2. Métodos**

#### **3.2.1. Tipaje HLA**

El tipaje HLA se realizó por microlinfocitotoxicidad. Se emplearon placas de Terasaki con antisueros de diferentes especificidades para cubrir el espectro de antígeno HLA de nuestro entorno.

Técnica:

1. Se añade 1  $\mu$ l de linfocitos a una concentración de  $10^6$  células.

2. Se incuba 1 hora a temperatura ambiente
3. Se para la reacción con una mezcla de Naranja de acridina y bromuro de ethidio
4. Se lee al microscopio de fluorescencia. Figura 5 y Figura 6.

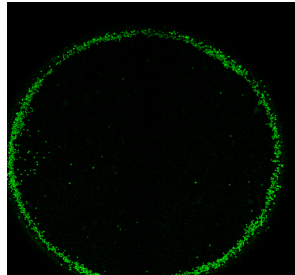


Figura 5. Reacción negativa

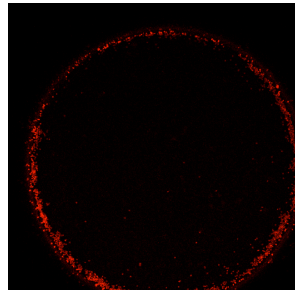


Figura 6. Tipaje HLA reacción positiva

Los linfocitos que están muertos aparecen en rojo. Reacción positiva, alelo señalado (figura 6) y los que están vivos aparecen en verde. Reacción negativa. No se corresponde el antisuero de la placa con el antígeno de la membrana del linfocito (figura 5).

### 3.2.2. Análisis de la carga viral

La carga viral se realizó en un sistema Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan de la casa Roche, siguiendo estrictamente las recomendaciones del fabricante.

Muestra a utilizar: Plasma. Sangre total recogida en tubos con EDTA

### 3.3. Procedimiento

#### 3.3.1. Preparación de muestras y controles

Dispensar 1000 $\mu$ l de SPEX en cada tubo S.

Dispensar 100 $\mu$ l de muestra.



Mezclar en un vortex los tubos CTM(-) y VIH-1 L(+).

Incubar las muestras y los controles durante 10 minutos a 56° y agitación a 1000 rpm en el Thermomixer.

Colocar los tubos S con las muestras y controles después de la incubación en el Thermomixer en sus respectivas posiciones de la bandeja de muestras.

Peticiones y carga de las muestras.

Preparación de la bandeja de muestras.

Insertar un clip con código de barras en cada una de las posiciones de la bandeja de muestras donde vaya a procesarse una muestra.

Insertar clips específicos para los controles (-) y L(+) en las posiciones de la bandeja de muestras donde se vayan a situar los controles.

Colocar los tubos S con las muestras y controles después de la incubación en el Thermomixer en sus respectivas posiciones de la bandeja de muestras.

Comenzar la serie pulsando el botón Start en el menu Systems-System.

Sacar la bandeja de K-carrier con las muestras y controles procesados en el Cobas AmpliPrep.

Finalización de la serie en el Cobas AmpliPrep.

Finalizada la serie, imprimir el informe de resultados.

Chequear la existencia de avisos o mensajes de error.

Aceptar los resultados.

El sistema puede detectar hasta 20 copias de RNA viral ml .

## **4. RESULTADOS**

### **4.1. Datos epidemiológicos: distribución por sexo y edad**

De los 100 pacientes estudiados, 68 eran hombres (68%) y 32 eran mujeres (32%).

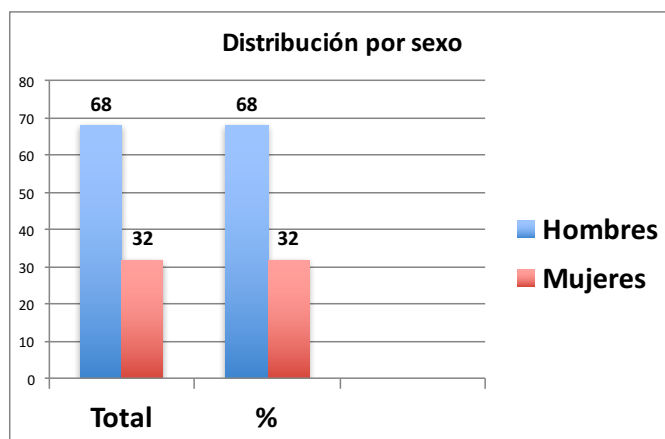


Figura 7. Distribución de los enfermos por hombres y mujeres

La edad media de los hombres fue de 40 años (DS 9 años) y la de las mujeres de 37 años (DS 10 años) Figura 8.

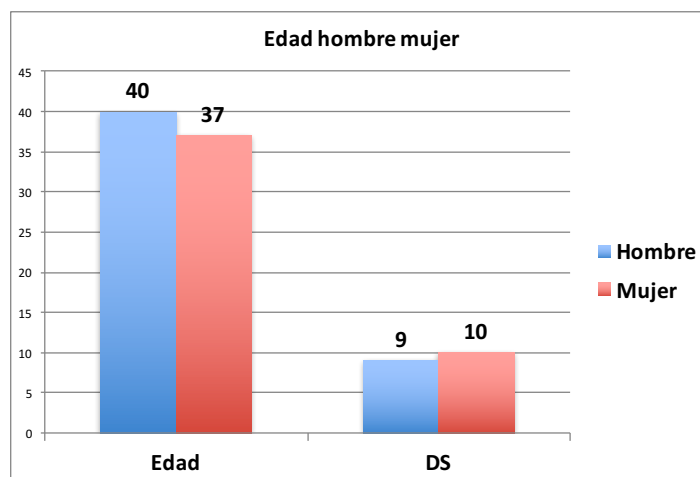


Figura 8. Media de edad por sexos

#### 4.2. Análisis de los datos obtenidos

En la tabla 6 se muestran los resultados de los pacientes referidos a la edad, el sexo y los resultados del tipaje HLA clase I para los loci HLA-A y HLA-B.

Paciente	Sexo	Edad	HLA-A	HLA-B
1	M	33	A2,A3	B8,B63(15),BW6
2	M	28	A24(9),A32(19)	B8,B60(40),BW4,BW6
3	M	21	A24(9)	B7,BW6
4	M	33	A3	B7,BW6
5	M	50	A2,A3	B7,B8,BW6
6	M	41	A2,A3	B7,B78,BW6
7	M	47	A2,A3	B7,B61(40),BW6
8	F	31	A1,A2	B7,B58(17),BW4,BW6
9	M	21	A2	B7,B58(17),BW4,BW6
10	F	41	A11	B7,B57(17)
11	M	29	A1,A3	B7,B49(21),BW4,BW6
12	F	51	A26(10),A32(19)	B7,B49(21),BW4,BW6
13	M	39	A3	B7,B44(12),BW4,BW6
14	M	40	A2,A3	B7,B44(12),BW4,BW6
15	M	55	A3,A11	B7,B18,BW6
16	M	34	A2	B7,B18,BW6
17	M	41	A3,A24(9)	B65(14),B35,BW6
18	M	55	A26(10),A33(19)	B65(14),B35,BW6
19	F	43	A24(9),A30(19)	B65(14),B18,BW6
20	M	43	A2,A33(19)	B65(14),B18,BW6
21	F	58	A3,A24(9)	B62(15),B64(14),BW6
22	M	45	A25(10),A29(19)	B62(15),B27,BW4,BW6
23	M	36	A2,A29(19)	B58(17),B78,BW4,BW6
24	F	42	A1,A74(19)	B58(17),B63(15),BW4
25	F	24	A33(19),A66(10)	B58(17),B53,BW4
26	F	31	A23(9),A30(19)	B58(17),B42,BW4,BW6
27	M	48	A2,A29(19)	B57,B35,BW4,BW6
28	F	37	A30(19)	B57(17),B71(70),BW4,BW6
29	M	29	A1,A2	B57(17),B49(21)
30	F	23	A36,A66(10)	B53,B58(17)
31	M	28	A2,A69(28)	B51(5),BW4
32	M	56	A2	B51(5),B63(15),BW4
33	M	47	A11	B51(5),B61(40),BW4,BW6
34	M	66	A2,A26(10)	B51(5),B56(22),BW4,BW6
35	M	45	A2,A3	B51(5),B53,BW4
36	M	33	A24(9),A66(10)	B51(5),B45(12),BW4,BW6
37	M	42	A11,A24(9)	B51(5),B35,BW4,BW6
38	M	30	A2,A31(19)	B51(5),B18,BW4,BW6
39	M	36	A2,A32(19)	B50(21),B35,BW6
40	F	51	A31(9),A74(9)	B44(12),B82,BW4,BW6
41	M	44	A2,A68(28)	B44(12),B65(14),BW4,BW6
42	M	47	A24(9),A68(28)	B44(12),B61(40),BW4,BW6
43	M	52	A1,A2	B44(12),B57(17),BW4
44	M	50	A2,A3	B44(12),B51(5),BW4
45	M	51	A31(19),A33(19)	B44(12),B51(5),BW4
46	F	35	A2,A3	B44(12),B35,BW4,BW6

Paciente	Sexo	Edad	HLA-A	HLA-B
47	F	27	A23(9),A66(10)	B41,B49(21),BW4,BW6
48	F	28	A23(9),A66(10)	B41,B49(21),BW4,BW6
49	M	45	A3	B40,B44(12),BW4,BW6
50	F	43	A26(10)	B39(16),BW6
51	M	36	A3,A24(9)	B39(16),B60(40),BW6
52	M	49	A2	B39(16),B56(22),BW6
53	F	51	A24(9)	B38(16),B57(17)
54	F	25	A23(9),A74	B38(16),B53,BW4,BW6
55	F	41	A2,A26(10)	B38(16),B51(5),BW4
56	M	35	A3,A29(19)	B38(16),B39(16),BW4,BW6
57	F	40	A11,A24(9)	B37,B50(21),BW4,BW6
58	M	36	A1,A11	B35,BW6
59	M	44	A33(19),A43	B35,BW6
60	F	27	A23(9),A33(19)	B35,B72(70),BW6
61	F	35	A33(19),A68(28)	B35,B72(70),BW6
62	M	42	A3,A24(9)	B35,B65(14),BW6
63	M	39	A11,A33(19)	B35,B65(14),BW6
64	M	38	A11,A66(10)	B35,B60(40),BW6
65	M	45	A2,A11	B35,B60(40),BW6
66	M	40	A11,A66(10)	B35,B60(40),BW6
67	M	34	A2,A24(9)	B35,B60(40),BW6
68	M	38	A1,A24(9)	B35,B56(22),BW6
69	M	37	A36,A68(28)	B35,B53,BW4,BW6
70	M	44	A23(9),A24(9)	B35,B50(21),BW6
71	F	24	A23(9),A30(19)	B35,B49(21),BW4,BW6
72	M	34	A11,A29(19)	B35,B44(12),BW4,BW6
73	F	31	A2,A3	B35,B44(12),BW4
74	M	35	A24(9),A33(19)	B35,B41,BW6
75	M	36	A11,A30(19)	B35,B39(16),BW6
76	F	44	A24(9),A26(10)	B27,B65(14),BW4,BW6
77	M	51	A11,A68(28)	B27,B53,BW4
78	M	43	A29(19),A32(19)	B27,B44(12),BW4
79	M	46	A2,A26(10)	B27,B41,BW4,BW6
80	F	36	A3,A29(19)	B27,B37,BW4
81	M	22	A3,A30(19)	B18,BW6
82	F	42	A30(19)	B18,BW6
83	M	36	A30(19),A33(19)	B18,B71(70),BW6
84	F	33	A2,A24(9)	B18,B62(15),BW6
85	F	60	A2,A30(19)	B18,B62(15),BW6
86	M	22	A24(9),A32(19)	B18,B60(40),BW6
87	F	27	A2,A33(19)	B18,B58(17),BW4,BW6
88	M	37	A1,A3	B18,B57(17),BW4,BW6
89	M	59	A3,A24(9)	B18,B51(5),BW4,BW6
90	F	62	A2,A30(19)	B18,B51(5),BW4,BW6
91	M	33	A23(9),A33(19)	B18,B50(21),BW6
92	F	42	A3,A30(19)	B18,B49(21),BW4,BW6

Paciente	Sexo	Edad	HLA-A	HLA-B
93	M	51	A3	B18,B44(12),BW4,BW6
94	M	45	A3,A68(28)	B18,B44(12),BW4,BW6
95	M	48	A24(9),A11	B18,B35,BW6
96	M	46	A3	B18,B16,BW4,BW6
97	M	53	A2,A11	B13,B60(40),BW4,BW6
98	M	24	A2,A31(19)	B13,B39(16),BW4,BW6
99	M	54	A1,A33(19)	B13,B37,BW4
100	F	26	A25(10),A30(19)	B13,B18,BW4,BW6

Tabla 6. Resultados HLA-A y HLA-B por edad y sexo

En la tabla 7 se muestran los resultados de la carga viral expresados en mililitros RNA/ml y el número de copias comparada con los haplotipos HLA.

Muestra	HLAA	HLAB	Carga	Copias
47	A23(9),A66(10)	B41,B49(21),BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
48	A23(9),A66(10)	B41,B49(21),BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
49	A3	B40,B44(12),BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
53	A24(9)	B38(16),B57(17)	20 copias de RNA/ml	20
56	A3,A29(19)	B38(16),B39(16),BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
57	A11,A24(9)	B37,B50(21),BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
62	A3,A24(9)	B35,B65(14),BW6	20 copias de RNA/ml	20
66	A11,A66(10)	B35,B60(40),BW6	20 copias de RNA/ml	20
68	A1,A24(9)	B35,B56(22),BW6	20 copias de RNA/ml	20
72	A11,A29(19)	B35,B44(12),BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
75	A11,A30(19)	B35,B39(16),BW6	20 copias de RNA/ml	20
76	A24(9),A26(10)	B27,B65(14),BW4,BW6	Inferior a 20 copias de RNA/ml	20
80	A3,A29(19)	B27,B37,BW4	Inferior a 20 copias de RNA/ml	20
82	A30(19)	B18,BW6	Inferior a 20 copias de RNA/ml	20
83	A30(19),A33(19)	B18,B71(70),BW6	20 copias de RNA/ml	20
84	A2,A24(9)	B18,B62(15),BW6	Inferior a 20 copias de RNA/ml	20
86	A24(9),A32(19)	B18,B60(40),BW6	20 copias de RNA/ml	20
87	A2,A33(19)	B18,B58(17),BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
88	A1,A3	B18,B57(17),BW4,BW6	Inferior a 20 copias de RNA/ml	20
89	A3,A24(9)	B18,B51(5),BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
90	A2,A30(19)	B18,B51(5),BW4,BW6	Inferior a 20 copias de RNA/ml	20
91	A23(9),A33(19)	B18,B50(21),BW6	20 copias de RNA/ml	20
92	A3,A30(19)	B18,B49(21),BW4,BW6	Inferior a 20 copias de RNA/ml	20
93	A3	B18,B44(12),BW4,BW6	Inferior a 20 copias de RNA/ml	20
94	A3,A68(28)	B18,B44(12),BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
95	A24(9),A11	B18,B35,BW6	Inferior a 20 copias de RNA/ml	20
96	A3	B18,B16,BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
97	A2,A11	B13,B60(40),BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
99	A1,A33(19)	B13,B37,BW4	20 copias de RNA/ml	20
32	A2	B51(5),B63(15),BW4	22 COPIAS DE RNA/ML	22

Muestra	HLLA	HLLB	Carga	Copias
34	A2,A26(10)	B51(5),B56(22),BW4,BW6	23 COPIAS DE RNA/ML	23
9	A2	B7,B58(17),BW4,BW6	26 COPIAS DE RNA/ML	25
33	A11	B51(5),B61(40),BW4,BW6	28 COPIAS DE RNA/ML	28
6	A2,A3	B7,B78,BW6	32 COPIAS DE RNA/ML	30
59	A33(19),A43	B35,BW6	30 COPIAS DE RNA/ML	30
70	A23(9),A24(9)	B35,B50(21),BW6	32 COPIAS DE RNA/ML	32
81	A3,A30(19)	B18,BW6	42 COPIAS DE RNA/ML	38
16	A2	B7,B18,BW6	52 COPIAS DE RNA/ML	45
65	A2,A11	B35,B60(40),BW6	46 COPIAS DE RNA/ML	46
35	A2,A3	B51(5),B53,BW4	76 COPIAS DE RNA/ML	76
2	A24(9),A32(19)	B8,B60(40),BW4,BW6	1.93X10 (3)	100
5	A2,A3	B7,B8,BW6	4.45 X 10(2)	100
7	A2,A3	B7,B61(40),BW6	9.48 X 10(2)	100
27	A2,A29(19)	B57,B35,BW4,BW6	1.67 X 10(2)	100
28	A30(19)	B57(17),B71(70),BW4,BW6	1.54 X 10(2)	100
37	A11,A24(9)	B51(5),B35,BW4,BW6	1.31 X 10(2)	100
38	A2,A31(19)	B51(5),B18,BW4,BW6	1.95 X 10(2)	100
40	A31(9),A74(9)	B44(12),B82,BW4,BW6	6.6 X 10(2)	100
41	A2,A68(28)	B44(12),B65(14),BW4,BW6	5.2 X 10(2)	100
43	A1,A2	B44(12),B57(17),BW4	3.79 X 10(2)	100
50	A26(10)	B39(16),BW6	1.09 X 10(2)	100
60	A23(9),A33(19)	B35,B72(70),BW6	1.17 X 10(2)	100
73	A2,A3	B35,B44(12),BW4	3.48 X 10(2)	100
78	A29(19),A32(19)	B27,B44(12),BW4	5.03 X 10(2)	100
85	A2,A30(19)	B18,B62(15),BW6	1.55 X 10(2)	100
1	A2,A3	B8,B63(15),BW6	4.2 X 10(4)	1000
8	A1,A2	B7,B58(17),BW4,BW6	3.26 X 10(3)	1000
10	A11	B7,B57(17)	2.36 X 10(4)	1000
11	A1,A3	B7,B49(21),BW4,BW6	8.85 X 10(4)	1000
12	A26(10),A32(19)	B7,B49(21),BW4,BW6	1.24 X 10(2)	1000
25	A33(19),A66(10)	B58(17),B53,BW4	1.71 X 10(4)	1000
39	A2,A32(19)	B50(21),B35,BW6	4.02X10(3)	1000
42	A24(9),A68(28)	B44(12),B61(40),BW4,BW6	1.25 X 10(3)	1000
44	A2,A3	B44(12),B51(5),BW4	1.32 X 10(3)	1000
45	A31(19),A33(19)	B44(12),B51(5),BW4	6.21 X 10(3)	1000
58	A1,A11	B35,BW6	4.4 X 10(4)	1000
61	A33(19),A68(28)	B35,B72(70),BW6	9.51 X 10(3)	1000
98	A2,A31(19)	B13,B39(16),BW4,BW6	5.83 X 10(3)	1000
100	A25(10),A30(19)	B13,B18,BW4,BW6	8.72 X 10(3)	1000
4	A3	B7,BW6	1.66 X 10(4)	10000
14	A2,A3	B7,B44(12),BW4,BW6	2.3 X 10(5)	10000
15	A3,A11	B7,B18,BW6	3.93 X 10(4)	10000
17	A3,A24(9)	B65(14),B35,BW6	3.26 X 10(4)	10000
19	A24(9),A30(19)	B65(14),B18,BW6	4.85 X 10(4)	10000
21	A3,A24(9)	B62(15),B64(14),BW6	1.77 X 10(4)	10000
22	A25(10),A29(19)	B62(15),B27,BW4,BW6	5 X10(4)	10000

Muestra	HLLA	HLLB	Carga	Copias
23	A2,A29(19)	B58(17),B78,BW4,BW6	7.67 X 10(4)	10000
29	A1,A2	B57(17),B49(21)	1.01 X 10(4)	10000
30	A36,A66(10)	B53,B58(17)	1.4 X 10(4)	10000
31	A2,A69(28)	B51(5),BW4	4.41 X 10(4)	10000
36	A24(9),A66(10)	B51(5),B45(12),BW4,BW6	6.79 X 10(4)	10000
46	A2,A3	B44(12),B35,BW4,BW6	1.81 X 10(4)	10000
52	A2	B39(16),B56(22),BW6	5.82 X 10(4)	10000
55	A2,A26(10)	B38(16),B51(5),BW4	3.53 X 10(4)	10000
63	A11,A33(19)	B35,B65(14),BW6	2.49 X 10(4)	10000
64	A11,A66(10)	B35,B60(40),BW6	7.79 10 (4)	10000
67	A2,A24(99)	B35,B60(40),BW6	6.71 X 10(4)	10000
69	A36,A68(28)	B35,B53,BW4,BW6	6.93 x 10(4)	10000
77	A11,A68(28)	B27,B53,BW4	3.66 X 10(4)	10000
79	A2,A26(10)	B27,B41,BW4,BW6	1.91 X 10(4)	10000
3	A24(9)	B7,BW6	1.92 X 10(5)	100000
18	A26(10),A33(19)	B65(14),B35,BW6	1.87 x 10(5)	100000
20	A2,A33(19)	B65(14),B18,BW6	3.82 X 10(5)	100000
24	A1,A74(19)	B58(17),B63(15),BW4	1.33 X10(5)	100000
26	A23(9),A30(19)	B58(17),B42,BW4,BW6	1.02 X 10(5)	100000
51	A3,A24(9)	B39(16),B60(40),BW6	2.33 X 10(5)	100000
54	A23(9),A74	B38(16),B53,BW4,BW6	2.66 X 10(4)	100000
71	A23(9),A30(19)	B35,B49(21),BW4,BW6	1.73 X 10(5)	100000
74	A24(9),A33(19)	B35,B41,BW6	1.01 X 10(5)	100000
13	A3	B7,B44(12),BW4,BW6	>1 X 10(7)	10000000

Tabla 7. Resultados HLA carga viral

La tabla 8 muestra los resultados de los HLA B cuando seleccionamos el antígeno HLA-A11, que es un alelo que confiere cierto grado de protección para la progresión de la infección VIH. Tres de los pacientes tienen alelos protectores. La nuestra 95 es A24(9)A11, B18,B35,BW6, tiene dos alelos, B18 y B35, que por sí solos tienen carácter protector pero que el haplotipo completo aumenta esta falta de susceptibilidad para desarrollar la infección VIH. El paciente 97 tiene un haplotipo A2,A11, que confiere resistencia a la infección. Finalmente, el paciente 65 es también A2,A11 y tiene un B35 que si bien puede encontrarse en sujetos con tendencia a la progresión rápida y progresión lenta nunca aparece como alelo de susceptibilidad a la infección VIH. De los 15 enfermos que expresan HLA-11, 8, es decir el 55,55 %, tienen una carga viral por debajo de 50 copias, que es el estándar que se admite como ausencia de partículas víricas.

Muestra	HLAA	HLAB	Carga	Copias
57	A11,A24(9)	B37,B50(21),BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
66	A11,A66(10)	B35,B60(40),BW6	20 copias de RNA/ml	20
72	A11,A29(19)	B35,B44(12),BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
75	A11,A30(19)	B35,B39(16),BW6	20 copias de RNA/ml	20
95	A24(9),A11	B18,B35,BW6	Inferior a 20 copias de RNA/ml	20
97	A2,A11	B13,B60(40),BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
33	A11	B51(5),B61(40),BW4,BW6	28 COPIAS DE RNA/ML	28
65	A2,A11	B35,B60(40),BW6	46 COPIAS DE RNA/ML	46
37	A11,A24(9)	B51(5),B35,BW4,BW6	1.31 X 10(2)	100
10	A11	B7,B57(17)	2.36 X 10(4)	1000
58	A1,A11	B35,BW6	4.4 X 10(4)	1000
15	A3,A11	B7,B18,BW6	3.93 X 10(4)	10000
63	A11,A33(19)	B35,B65(14),BW6	2.49 X 10(4)	10000
64	A11,A66(10)	B35,B60(40),BW6	7.79 10 (4)	10000
77	A11,A68(28)	B27,B53,BW4	3.66 X 10(4)	10000

Tabla 8. Resultados HLA-A11 y carga viral

La tabla 9 muestra los resultados de los pacientes HLA 24. El HLA-A24 no se considera con un alelo protector. De los 21 pacientes que expresan HLA-A24, 10, el 47,6%, tiene la carga viral inferior a 50 copias; tres de ellos expresan HLA-B35 y cuatro expresan HLA-B18. Este último está considerado como protector. El alelo HLA-B18 no se encuentra (excepto en 1) en los otros 11 pacientes de la serie que tienen todos ellos una carga viral igual o superior a 100.

Muestra	HLAA	HLAB	Carga	Copias
53	A24(9)	B38(16),B57(17)	20 copias de RNA/ml	20
57	A11,A24(9)	B37,B50(21),BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
62	A3,A24(9)	B35,B65(14),BW6	20 copias de RNA/ml	20
68	A1,A24(9)	B35,B56(22),BW6	20 copias de RNA/ml	20
76	A24(9),A26(10)	B27,B65(14),BW4,BW6	Inferior a 20 copias de RNA/ml	20
84	A2,A24(9)	B18,B62(15),BW6	Inferior a 20 copias de RNA/ml	20
86	A24(9),A32(19)	B18,B60(40),BW6	20 copias de RNA/ml	20
89	A3,A24(9)	B18,B51(5),BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
95	A24(9),A11	B18,B35,BW6	Inferior a 20 copias de RNA/ml	20
70	A23(9),A24(9)	B35,B50(21),BW6	32 COPIAS DE RNA/ML	32
2	A24(9),A32(19)	B8,B60(40),BW4,BW6	1.93X10 (3)	100
37	A11,A24(9)	B51(5),B35,BW4,BW6	1.31 X 10(2)	100
42	A24(9),A68(28)	B44(12),B61(40),BW4,BW6	1.25 X 10(3)	1000
17	A3,A24(9)	B65(14),B35,BW6	3.26 X 10(4)	10000
19	A24(9),A30(19)	B65(14),B18,BW6	4.85 X 10(4)	10000
21	A3,A24(9)	B62(15),B64(14),BW6	1.77 X 10(4)	10000



Muestra	HLAA	HLAB	Carga	Copias
36	A24(9),A66(10)	B51(5),B45(12),BW4,BW6	6.79 X 10(4)	10000
67	A2,A24(99)	B35,B60(40),BW6	6.71 X 10(4)	10000
3	A24(9)	B7,BW6	1.92 X 10(5)	100000
51	A3,A24(9)	B39(16),B60(40),BW6	2.33 X 10(5)	100000
74	A24(9),A33(19)	B35,B41,BW6	1.01 X 10(5)	100000

Tabla 9. Resultados HLA-A24 y carga viral

La tabla 10 muestra los resultados de los pacientes HLA-B18. El alelo HLA-B18 tiene carácter protector y también aparece en personas que presentan susceptibilidad. En la serie estudiada encontramos 22 pacientes que expresan HLA-B18 de los cuales 16, el 72,2%, tiene cargas virales inferiores a 50 copias, lo que indica un claro desequilibrio hacia el efecto de protección sobre el paciente en la infección VIH.

Muestra	HLAA	HLAB	Carga	Copias
82	A30(19)	B18,BW6	Inferior a 20 copias de RNA/ml	20
83	A30(19),A33(19)	B18,B71(70),BW6	20 copias de RNA/ml	20
84	A2,A24(9)	B18,B62(15),BW6	Inferior a 20 copias de RNA/ml	20
86	A24(9),A32(19)	B18,B60(40),BW6	20 copias de RNA/ml	20
87	A2,A33(19)	B18,B58(17),BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
88	A1,A3	B18,B57(17),BW4,BW6	Inferior a 20 copias de RNA/ml	20
89	A3,A24(9)	B18,B51(5),BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
90	A2,A30(19)	B18,B51(5),BW4,BW6	Inferior a 20 copias de RNA/ml	20
91	A23(9),A33(19)	B18,B50(21),BW6	20 copias de RNA/ml	20
92	A3,A30(19)	B18,B49(21),BW4,BW6	Inferior a 20 copias de RNA/ml	20
93	A3	B18,B44(12),BW4,BW6	Inferior a 20 copias de RNA/ml	20
94	A3,A68(28)	B18,B44(12),BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
95	A24(9),A11	B18,B35,BW6	Inferior a 20 copias de RNA/ml	20
96	A3	B18,B16,BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
81	A3,A30(19)	B18,BW6	42 COPIAS DE RNA/ML	38
16	A2	B7,B18,BW6	52 COPIAS DE RNA/ML	45
38	A2,A31(19)	B51(5),B18,BW4,BW6	1.95 X 10(2)	100
85	A2,A30(19)	B18,B62(15),BW6	1.55 X 10(2)	100
100	A25(10),A30(19)	B13,B18,BW4,BW6	8.72 X 10(3)	1000
15	A3,A11	B7,B18,BW6	3.93 X 10(4)	10000
19	A24(9),A30(19)	B65(14),B18,BW6	4.85 X 10(4)	10000
20	A2,A33(19)	B65(14),B18,BW6	3.82 X 10(5)	100000

Tabla 10. Resultados HLA-B18 y carga viral

En la tabla 11 se muestran los pacientes que presentan HLA-B44. El alelo HLA-B44 está incluido entre los alelos de progresión rápida. De los pacientes que expresan el

alelo HLA-B44, cuatro (26%) tienen una carga viral inferior a 50 copias. Por el contrario, 11 pacientes (74%) tenían una carga viral superior a 100 copias.

Muestra	HLAA	HLAB	Carga	Copias
49	A3	B40,B44(12),BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
72	A11,A29(19)	B35,B44(12),BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
93	A3	B18,B44(12),BW4,BW6	Inferior a 20 copias de RNA/ml	20
94	A3,A68(28)	B18,B44(12),BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
40	A31(9),A74(9)	B44(12),B82,BW4,BW6	6.6 X 10(2)	100
41	A2,A68(28)	B44(12),B65(14),BW4,BW6	5.2 X 10(2)	100
43	A1,A2	B44(12),B57(17),BW4	3.79 X 10(2)	100
73	A2,A3	B35,B44(12),BW4	3.48 X 10(2)	100
78	A29(19),A32(19)	B27,B44(12),BW4	5.03 X 10(2)	100
42	A24(9),A68(28)	B44(12),B61(40),BW4,BW6	1.25 X 10(3)	1000
44	A2,A3	B44(12),B51(5),BW4	1.32 X 10(3)	1000
45	A31(19),A33(19)	B44(12),B51(5),BW4	6.21 X 10(3)	1000
14	A2,A3	B7,B44(12),BW4,BW6	2.3 X 10(5)	10000
46	A2,A3	B44(12),B35,BW4,BW6	1.81 X 10(4)	10000
13	A3	B7,B44(12),BW4,BW6	>1 X 10(7)	1000000

Tabla 11. Resultados HLA-B44 y carga viral.

En la tabla 12 se muestran los resultados de los pacientes HLA-B8. HLA-B8 puede predisponer hacia protección o hacia progresión rápida. La muestra es poco significativa (tres pacientes) pero todos ellos con carga viral superior a 50 copias.

Muestra	HLAA	HLAB	Carga	Copias
1	A2,A3	B8,B63(15),BW6	4.2 X 10(4)	1000
2	A24(9),A32(19)	B8,B60(40),BW4,BW6	1.93X10 (3)	100
5	A2,A3	B7,B8,BW6	4.45 X 10(2)	100

Tabla 12. Resultados HLA-B8 y carga viral.

En la tabla 13 se muestran los resultados de los pacientes HLA-B35. El alelo HLA-B35 tiene un carácter protector, pero también se puede encontrar en personas de progresión rápida y progresores lentos. No es un alelo que defina bien una situación u otra. En nuestra serie, de los 25 pacientes encontramos 9 (36%) que tenían menos de 50 copias, el resto, 16 ( 64%), tenían más de 50 copias y algunos de ellos, 9 (36%) tenían más de 10.000 copias. Paradójicamente, el alelo HLA-35 no es de susceptibilidad.

Muestra	HLLA	HLLAB	Carga	Copias
62	A3,A24(9)	B35,B65(14),BW6	20 copias de RNA/ml	20
66	A11,A66(10)	B35,B60(40),BW6	20 copias de RNA/ml	20
68	A1,A24(9)	B35,B56(22),BW6	20 copias de RNA/ml	20
72	A11,A29(19)	B35,B44(12),BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
75	A11,A30(19)	B35,B39(16),BW6	20 copias de RNA/ml	20
95	A24(9),A11	B18,B35,BW6	Inferior a 20 copias de RNA/ml	20
59	A33(19),A43	B35,BW6	30 COPIAS DE RNA/ML	30
70	A23(9),A24(9)	B35,B50(21),BW6	32 COPIAS DE RNA/ML	32
65	A2,A11	B35,B60(40),BW6	46 COPIAS DE RNA/ML	46
27	A2,A29(19)	B57,B35,BW4,BW6	1.67 X 10(2)	100
37	A11,A24(9)	B51(5),B35,BW4,BW6	1.31 X 10(2)	100
60	A23(9),A33(19)	B35,B72(70),BW6	1.17 X 10(2)	100
73	A2,A3	B35,B44(12),BW4	3.48 X 10(2)	100
39	A2,A32(19)	B50(21),B35,BW6	4.02X10(3)	1000
58	A1,A11	B35,BW6	4.4 X 10(4)	1000
61	A33(19),A68(28)	B35,B72(70),BW6	9.51 X 10(3)	1000
17	A3,A24(9)	B65(14),B35,BW6	3.26 X 10(4)	10000
46	A2,A3	B44(12),B35,BW4,BW6	1.81 X 10(4)	10000
63	A11,A33(19)	B35,B65(14),BW6	2.49 X 10(4)	10000
64	A11,A66(10)	B35,B60(40),BW6	7.79 10 (4)	10000
67	A2,A24(9)	B35,B60(40),BW6	6.71 X 10(4)	10000
69	A36,A68(28)	B35,B53,BW4,BW6	6.93 x 10(4)	10000
18	A26(10),A33(19)	B65(14),B35,BW6	1.87 x 10(5)	100000
71	A23(9),A30(19)	B35,B49(21),BW4,BW6	1.73 X 10(5)	100000
74	A24(9),A33(19)	B35,B41,BW6	1.01 X 10(5)	100000

Tabla 13. Resultados HLA-B35 y carga viral

En la tabla 14 se muestran los resultados de los pacientes HLA-A23. El HLA-A23 es un alelo de susceptibilidad y de progresión rápida y no aparece como alelo protector. En la serie estudiada aparecen únicamente 8 pacientes, cinco de los cuales tienen una carga inferior a 50 copias.

Muestra	HLLA	HLLAB	Carga	Copias
47	A23(9),A66(10)	B41,B49(21),BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
48	A23(9),A66(10)	B41,B49(21),BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
91	A23(9),A33(19)	B18,B50(21),BW6	20 copias de RNA/ml	20
70	A23(9),A24(9)	B35,B50(21),BW6	32 copias de RNA/ml	32
60	A23(9),A33(19)	B35,B72(70),BW6	1.17 X 10(2)	100
26	A23(9),A30(19)	B58(17),B42,BW4,BW6	1.02 X 10(5)	100000
54	A23(9),A74	B38(16),B53,BW4,BW6	2.66 X 10(4)	100000
71	A23(9),A30(19)	B35,B49(21),BW4,BW6	1.73 X 10(5)	100000

Tabla 14. Resultados HLA-A23 y carga viral

En la tabla 15 se muestran los resultados de los pacientes HLA-A32. El alelo HLA-A32 no aparece entre los que confieren protección. Sí que predispone a la susceptibilidad y a la progresión lenta. Alelo confuso en este sentido, además de que hay pocos pacientes en la serie.

Muestra	HLLA	HLLB	Carga	Copias
86	A24(9),A32(19)	B18,B60(40),BW6	20 copias de RNA/ml	20
2	A24(9),A32(19)	B8,B60(40),BW4,BW6	1.93X10 (3)	100
78	A29(19),A32(19)	B27,B44(12),BW4	5.03 X 10(2)	100
12	A26(10),A32(19)	B7,B49(21),BW4,BW6	1.24 X 10(2)	1000
39	A2,A32(19)	B50(21),B35,BW6	4.02X10(3)	1000

Tabla 15. Resultados HLA-A32 y carga viral.

En la tabla 16 se muestran los resultados de los pacientes HLA-A25. HLA-A 25 es un alelo típico de susceptibilidad. La muestra estudiada es pequeña y no permite extraer muchas conclusiones.

Muestra	HLLA	HLLB	Carga	Copias
100	A25(10),A30(19)	B13,B18,BW4,BW6	8.72 X 10(3)	1000
22	A25(10),A29(19)	B62(15),B27,BW4,BW6	5 X10(4)	10000

Tabla 16. Resultados HLA-A25 y carga viral

En la tabla 17 se muestran los resultados de los pacientes HLA-B27. HLA-B27 predispone a la progresión lenta, pero solo unido al HLA-57 (HLA-B27, HLA-B57) en la serie estudiada, no existe ningún haplotipo de estas características.

Muestra	HLLA	HLLB	Carga	Copias
76	A24(9),A26(10)	B27,B65(14),BW4,BW6	Inferior a 20 copias de RNA/ml	20
80	A3,A29(19)	B27,B37,BW4	Inferior a 20 copias de RNA/ml	20
78	A29(19),A32(19)	B27,B44(12),BW4	5.03 X 10(2)	100
22	A25(10),A29(19)	B62(15),B27,BW4,BW6	5 X10(4)	10000
77	A11,A68(28)	B27,B53,BW4	3.66 X 10(4)	10000
79	A2,A26(10)	B27,B41,BW4,BW6	1.91 X 10(4)	10000

Tabla 17. Resultados HLA-B57 y carga viral

En la tabla 18 se muestran los resultados de los pacientes HLA-B39. El HLA-B39 es un alelo de susceptibilidad, pero forma parte del haplotipo HLA-A24, HLA-B39, HLA-B18, que no aparece en la serie estudiada.

Muestra	HLLA	HLLB	Carga	Copias
56	A3,A29(19)	B38(16),B39(16),BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
75	A11,A30(19)	B35,B39(16),BW6	20 copias de RNA/ml	20
50	A26(10)	B39(16),BW6	1.09 X 10(2)	100
98	A2,A31(19)	B13,B39(16),BW4,BW6	5.83 X 10(3)	1000
52	A2	B39(16),B56(22),BW6	5.82 X 10(4)	10000
51	A3,A24(9)	B39(16),B60(40),BW6	2.33 X 10(5)	100000

Tabla 18. Resultados HLA-B39 y carga viral

En la tabla 19 se muestran los resultados de los pacientes HLA-B24. El HLA-A24 está relacionado con susceptibilidad y progresión rápida. 11 pacientes (47%) tenían una carga viral inferior a 50 copias; si bien es cierto que cuatro de ellos tenían HLA-B18, que confiere protección. De los 11 pacientes restantes, nueve tenían más de 10.000 copias.

Muestra	HLLA	HLLB	Carga	Copias
53	A24(9)	B38(16),B57(17)	20 copias de RNA/ml	20
57	A11,A24(9)	B37,B50(21),BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
62	A3,A24(9)	B35,B65(14),BW6	20 copias de RNA/ml	20
68	A1,A24(9)	B35,B56(22),BW6	20 copias de RNA/ml	20
76	A24(9),A26(10)	B27,B65(14),BW4,BW6	Inferior a 20 copias de RNA/ml	20
84	A2,A24(9)	B18,B62(15),BW6	Inferior a 20 copias de RNA/ml	20
Muestra	HLLA	HLLB	Carga	Copias
86	A24(9),A32(19)	B18,B60(40),BW6	20 copias de RNA/ml	20
89	A3,A24(9)	B18,B51(5),BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
95	A24(9),A11	B18,B35,BW6	Inferior a 20 copias de RNA/ml	20
70	A23(9),A24(9)	B35,B50(21),BW6	32 COPIAS DE RNA/ML	32
2	A24(9),A32(19)	B8,B60(40),BW4,BW6	1.93X10 (3)	100
37	A11,A24(9)	B51(5),B35,BW4,BW6	1.31 X 10(2)	100
42	A24(9),A68(28)	B44(12),B61(40),BW4,BW6	1.25 X 10(3)	1000
17	A3,A24(9)	B65(14),B35,BW6	3.26 X 10(4)	10000
19	A24(9),A30(19)	B65(14),B18,BW6	4.85 X 10(4)	10000
21	A3,A24(9)	B62(15),B64(14),BW6	1.77 X 10(4)	10000
36	A24(9),A66(10)	B51(5),B45(12),BW4,BW6	6.79 X 10(4)	10000

67	A2,A24(99)	B35,B60(40),BW6	6.71 X 10(4)	10000
3	A24(9)	B7,BW6	1.92 X 10(5)	100000
51	A3,A24(9)	B39(16),B60(40),BW6	2.33 X 10(5)	100000
74	A24(9),A33(19)	B35,B41,BW6	1.01 X 10(5)	100000

Tabla 19. Resultados HLA-A24 y carga viral

En la tabla 20 se muestran los resultados de los pacientes HLA-B37. De los pacientes que expresaban HLA-B37, solo tres tenían una carga inferior a 20 copias. Uno tenía HLA-A11, alelo de protección, otro HLA-A3, que es un alelo de progresión lenta y el tercero un HLA-B27, que es un alelo de progresión lenta.

Muestra	HLAA	HLAB	Carga	Copias
57	A11,A24(9)	B37,B50(21),BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
80	A3,A29(19)	B27,B37,BW4	Inferior a 20 copias de RNA/ml	20
99	A1,A33(19)	B13,B37,BW4	20 copias de RNA/ml	20

Tabla 20. Resultados HLA-B37 y carga viral

La tabla 21 muestra los resultados de los pacientes con HLA-A29. El HLA-A29 no pertenece al grupo de los alelos que confieren protección ni tampoco al grupo de susceptibilidad. El alelo HLA-B29 confiere progresión rápida hacia el desarrollo de la infección VIH. Los haplotipos HLA-A29, HLA-B22 confieren especial predisposición a una evolución rápida del proceso. Pero ninguno de los pacientes estudiados tienen estos haplotipos.

Muestra	HLAA	HLAB	Carga	Copias
56	A3,A29(19)	B38(16),B39(16),BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
72	A11,A29(19)	B35,B44(12),BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
80	A3,A29(19)	B27,B37,BW4	Inferior a 20 copias de RNA/ml	20
27	A2,A29(19)	B57,B35,BW4,BW6	1.67 X 10(2)	100
78	A29(19),A32(19)	B27,B44(12),BW4	5.03 X 10(2)	100
22	A25(10),A29(19)	B62(15),B27,BW4,BW6	5 X 10(4)	10000
23	A2,A29(19)	B58(17),B78,BW4,BW6	7.67 X 10(4)	10000

Tabla 21. Resultados HLA-A29 y carga viral

En la tabla 22 se muestran los resultados de los pacientes HLA-A3. El alelo HLA-A3 es típico de progresión lenta. Un paciente (80) tiene un tipaje A3,A29(19), B27,B37,BW4. Uno de los alelos, el B27, es de progresión lenta y el otro, el B37, es de progresión rápida. Por el contrario, otro paciente (13) expresa A3 de progresión lenta y también B44 de progresión lenta, pero tiene una carga viral de 10.000.000 de copias.

Muestra	HLLA	HLLB	Carga	Copias
49	A3	B40,B44(12),BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
56	A3,A29(19)	B38(16),B39(16),BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
62	A3,A24(9)	B35,B65(14),BW6	20 copias de RNA/ml	20
80	A3,A29(19)	B27,B37,BW4	Inferior a 20 copias de RNA/ml	20
88	A1,A3	B18,B57(17),BW4,BW6	Inferior a 20 copias de RNA/ml	20
89	A3,A24(9)	B18,B51(5),BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
92	A3,A30(19)	B18,B49(21),BW4,BW6	Inferior a 20 copias de RNA/ml	20
93	A3	B18,B44(12),BW4,BW6	Inferior a 20 copias de RNA/ml	20
94	A3,A68(28)	B18,B44(12),BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
96	A3	B18,B16,BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
6	A2,A3	B7,B78,BW6	32 COPIAS DE RNA/ML	30
81	A3,A30(19)	B18,BW6	42 COPIAS DE RNA/ML	38
35	A2,A3	B51(5),B53,BW4	76 COPIAS DE RNA/ML	76
5	A2,A3	B7,B8,BW6	4.45 X 10(2)	100
7	A2,A3	B7,B61(40),BW6	9.48 X 10(2)	100
73	A2,A3	B35,B44(12),BW4	3.48 X 10(2)	100
1	A2,A3	B8,B63(15),BW6	4.2 X 10(4)	1000
11	A1,A3	B7,B49(21),BW4,BW6	8.85 X 10(4)	1000
44	A2,A3	B44(12),B51(5),BW4	1.32 X 10(3)	1000
4	A3	B7,BW6	1.66 X 10(4)	10000
14	A2,A3	B7,B44(12),BW4,BW6	2.3 X 10(5)	10000
17	A3,A24(9)	B65(14),B35,BW6	3.26 X 10(4)	10000
21	A3,A24(9)	B62(15),B64(14),BW6	1.77 X 10(4)	10000
46	A2,A3	B44(12),B35,BW4,BW6	1.81 X 10(4)	10000
51	A3,A24(9)	B39(16),B60(40),BW6	2.33 X 10(5)	100000
13	A3	B7,B44(12),BW4,BW6	>1 X 10(7)	1000000

Tabla 22. Resultados HLA-A3 y carga viral

En la tabla 23 se muestran los resultados de los pacientes HLA-A2. El alelo HLA-A2 es bastante frecuente en la población caucásica. Es un alelo protector de progresión. Uno de los pacientes (84) tiene HLA-A2 protector y HLA-A24 que favorece la progresión rápida; en cualquier caso, la carga es inferior a 20 copias. En las mismas condiciones está el paciente (67) que presenta HLA-A2, HLA-A24, pero tiene una carga viral de 10.000 copias. Los pacientes 84 y 87 tienen un HLA-B18 y una carga viral de 20 copias. HLA-B18 tiene carácter protector. Ninguno de los pacientes con 1000 copias o más expresan HLA-B18.

Muestra	HLLA	HLLAB	Carga	Copias
84	A2,A24(9)	B18,B62(15),BW6	Inferior a 20 copias de RNA/ml	20
87	A2,A33(19)	B18,B58(17),BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
32	A2	B51(5),B63(15),BW4	22 COPIAS DE RNA/ML	22
34	A2,A26(10)	B51(5),B56(22),BW4,BW6	23 COPIAS DE RNA/ML	23
9	A2	B7,B58(17),BW4,BW6	26 COPIAS DE RNA/ML	25
6	A2,A3	B7,B78,BW6	32 COPIAS DE RNA/ML	30
16	A2	B7,B18,BW6	52 COPIAS DE RNA/ML	45
65	A2,A11	B35,B60(40),BW6	46 COPIAS DE RNA/ML	46
35	A2,A3	B51(5),B53,BW4	76 COPIAS DE RNA/ML	76
5	A2,A3	B7,B8,BW6	4.45 X 10(2)	100
7	A2,A3	B7,B61(40),BW6	9.48 X 10(2)	100
27	A2,A29(19)	B57,B35,BW4,BW6	1.67 X 10(2)	100
38	A2,A31(19)	B51(5),B18,BW4,BW6	1.95 X 10(2)	100
41	A2,A68(28)	B44(12),B65(14),BW4,BW6	5.2 X 10(2)	100
43	A1,A2	B44(12),B57(17),BW4	3.79 X 10(2)	100
73	A2,A3	B35,B44(12),BW4	3.48 X 10(2)	100
85	A2,A30(19)	B18,B62(15),BW6	1.55 X 10(2)	100
1	A2,A3	B8,B63(15),BW6	4.2 X 10(4)	1000
8	A1,A2	B7,B58(17),BW4,BW6	3.26 X 10(3)	1000
39	A2,A32(19)	B50(21),B35,BW6	4.02X10(3)	1000
44	A2,A3	B44(12),B51(5),BW4	1.32 X 10(3)	1000
14	A2,A3	B7,B44(12),BW4,BW6	2.3 X 10(5)	10000
23	A2,A29(19)	B58(17),B78,BW4,BW6	7.67 X 10(4)	10000
31	A2,A69(28)	B51(5),BW4	4.41 X 10(4)	10000
46	A2,A3	B44(12),B35,BW4,BW6	1.81 X 10(4)	10000
52	A2	B39(16),B56(22),BW6	5.82 X 10(4)	10000
55	A2,A26(10)	B38(16),B51(5),BW4	3.53 X 10(4)	10000
67	A2,A24(9)	B35,B60(40),BW6	6.71 X 10(4)	10000
20	A2,A33(19)	B65(14),B18,BW6	3.82 X 10(5)	100000

Tabla 23. Resultados HLA-A2 y carga viral

En la tabla 24 se muestran los resultados de los pacientes HLA-B57. El HLA-B57 es un alelo de progresión lenta. Cabe señalar que un paciente (88) tiene un alelo de protección HLA-B18 y dos alelos de progresión lenta HLA-B57 y HLA-A3, y tiene una carga viral < 20 copias. Por el contrario, el paciente (10) tiene un alelo HLA-A11 de protección, pero una carga viral de 1000 copias.



Muestra	HLAA	HLAB	Carga	Copias
53	A24(9)	B38(16),B57(17)	20 copias de RNA/ml	20
88	A1,A3	B18,B57(17),BW4,BW6	Inferior a 20 copias de RNA/ml	20
27	A2,A29(19)	B57,B35,BW4,BW6	1.67 X 10(2)	100
28	A30(19)	B57(17),B71(70),BW4,BW6	1.54 X 10(2)	100
43	A1,A2	B44(12),B57(17),BW4	3.79 X 10(2)	100
10	A11	B7,B57(17)	2.36 X 10(4)	1000
29	A1,A2	B57(17),B49(21)	1.01 X 10(4)	10000

Tabla 24. Resultados HLA-B57 y carga viral

En la última tabla, la tabla 25, se muestran los resultados de los pacientes HLA-B51. El HLA-B51 es un alelo de progresión lenta. Todos los pacientes tienen además del alelo HLA-B51 otro, ya sea HLA-A3, HLA-A2, HLA-A11, HLA-B18 o HLAB-44, independientemente de la carga viral que fluctúa entre 20 y 10.000 copias.

Muestra	HLAA	HLAB	Carga	Copias
89	A3,A24(9)	B18,B51(5),BW4,BW6	20 copias de RNA/ml	20
90	A2,A30(19)	B18,B51(5),BW4,BW6	Inferior a 20 copias de RNA/ml	20
32	A2	B51(5),B63(15),BW4	22 COPIAS DE RNA/ML	22
34	A2,A26(10)	B51(5),B56(22),BW4,BW6	23 COPIAS DE RNA/ML	23
33	A11	B51(5),B61(40),BW4,BW6	28 COPIAS DE RNA/ML	28
35	A2,A3	B51(5),B53,BW4	76 COPIAS DE RNA/ML	76
37	A11,A24(9)	B51(5),B35,BW4,BW6	1.31 X 10(2)	100
38	A2,A31(19)	B51(5),B18,BW4,BW6	1.95 X 10(2)	100
44	A2,A3	B44(12),B51(5),BW4	1.32 X 10(3)	1000
45	A31(19),A33(19)	B44(12),B51(5),BW4	6.21 X 10(3)	1000
31	A2,A69(28)	B51(5),BW4	4.41 X 10(4)	10000
36	A24(9),A66(10)	B51(5),B45(12),BW4,BW6	6.79 X 10(4)	10000
55	A2,A26(10)	B38(16),B51(5),BW4	3.53 X 10(4)	10000

Tabla 25. Resultados HLA-B51 y carga viral

Relación entre los diversos grupos de respuesta a la progresión de la infección VIH., relacionados con la carga viral. Tabla 26

Protección			
	Carga <21	20 <10.000	>10.000
A2	18	2	22
A11	6	5	4
<b>B18</b>	<b>14</b>	<b>5</b>	<b>3</b>
<b>B44</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>3</b>
B55	0	0	0
<b>B8</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>0</b>
<b>B35</b>	<b>6</b>	<b>10</b>	<b>9</b>
Susceptibilidad			
	Carga <21	20 <10.000	>10.000
<b>A23</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>A32</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
A25	0	4	1
A24	9	4	8
B39	0	2	4
<b>B18</b>	<b>14</b>	<b>5</b>	<b>3</b>
Progresión rápida			
	Carga <21	20 <10.000	>10.000
<b>A23</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
B37	3	0	0
B49	3	2	2
A29	3	2	0
B22	0	0	0
<b>B8</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>0</b>
<b>B35</b>	<b>6</b>	<b>10</b>	<b>9</b>
<b>B44</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>3</b>
A24	9	4	8
B8	0	4	0
B21	0	0	0
Progresión lenta			
	Carga <21	>20 <10.000	>10.000
A3	18	24	17
B14	0	0	0
B17	0	0	0
B27	2	1	3
<b>A32</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
B57	1	4	1
<b>B44</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>3</b>
B51	2	8	3
<b>B35</b>	<b>6</b>	<b>10</b>	<b>9</b>
B58	1	3	4

Tabla 26. Grupos de respuesta a la infección VIH

## 5. DISCUSIÓN

Hay que señalar que el Sistema HLA en si mismo no confiere protección para los procesos infecciosos como tampoco produce enfermedades de tipo autoinmune. El Sistema HLA confiere unos determinantes genéticos, antígenos, alelos o haplotipos que confieren susceptibilidad a la infección, ya sea predisposición a la misma o progresión de la misma. El análisis que hemos realizado se ha centrado en antígenos y haplotipos HLA clase I, locus HLA-A y HLA-B. Las moléculas HLA clase II aunque tienen un cierto sindicado en la evolución de la infección VIH, su papel no está tan claro. Hay que tener en cuenta por otro lado que las moléculas HLA clase I son las que restringen la respuesta de los linfocitos T CD8 restringidos (CTL) contra el VIH.

El antígeno B35 (11% en caucásicos) está asociado a una cierta resistencia a la infección por el VIH. Las personas que expresan este antígeno tendrían un grado mayor de protección frente a la infección VIH. Cuando analizamos la relación entre la presencia del antígeno HLA-B35 y la carga viral, solamente seis pacientes tienen una carga por debajo de 20 copias. Diez enfermos están en la banda de 20 y <10.000 copias y nueve tiene mas de 10.000 copias. Por ello el antígeno HLA-B B35 es un antígeno contradictorio. Aparece como un antígeno protector, aparece también en los pacientes que están en progresión rápida y también en los de progresión lenta. Esto quiere decir que el mecanismo de actuación de HLA-B B35 no es único y que en definitiva no puede ser considerado en ninguno de los sentidos. En definitiva no es un buen marcador de predicción de la evolución del proceso de la infección VIH. Los datos que se han obtenido en este trabajo coinciden en este aspecto con aquellos aportados por MacDonal y col 2000.

El antígeno A2 es un antígeno protector aunque solo aparece con carácter protector su alelo HLA-A\*2401, que resulta de una categoría marginal. En este trabajo no hemos analizados alelos, únicamente se han utilizado los datos provenientes antígenos genéricos.

El antígeno B18 que aparece en numerosos pacientes es considerado como antígeno de protección, pero aparece también como un antígeno de susceptibilidad con lo que pierde todo su valor en uno u otro caso. Volvemos a las contradicciones del papel del sistema HLA en la infección VIH para algunos antígenos HLA.

Otro antígeno estudiado es el HLA-A11, que aparece como protector de la progresión de la enfermedad y no se encuentra ni en susceptibilidad, ni en la progresión rápida ni el grupo de progresión lenta, pero tiene también un papel marginal en la protección. Lo cierto es que en nuestros resultados los antígenos HLA estudiados y relacionados como protectores, HLA-A2, HLA-A11, HLA-B18, HLA-B44, HLA-B55 HLA-B8 y HLA-B35, no han tenido el efecto protector frente a la infección VIH. Si bien es cierto que 44 pacientes tienen alguno de estos antígenos y presentan una carga viral <20 copias, pero 24 tienen cargas de hasta 10.000 copias y 41 tienen copias >10.000 copias. También es cierto que para comprobar el efecto protector del Sistema HLA hay estudiar población muy expuesta y realizar un seguimiento en el tiempo, que no ha sido el objetivo de este trabajo.

Algunos antígenos HLA confieren un mayor riesgo de seroconversión que otros en la infección VIH. Llama la atención que de los 6 antígenos que confieren susceptibilidad a la infección VIH, 4 son antígenos del locus HLA-A: HLA-23, HLA-A32, HLA-A25 y HLA-A24 y uno del locus HLA-B, el HLA-B39. Cuando relacionamos la carga viral y los antígenos de susceptibilidad, los pacientes con cargas inferiores a 20 copias son trece, hasta 10.000 copias se encuentran 12 pacientes y por encima de 10.000 copias 16 pacientes, ocho de los cuales expresan el antígeno HLA-A24 y cuatro el HLA-B39, que sí que parece estar asociado a una mayor susceptibilidad a la infección VIH (*Sorrentino y col., 2000*).

Los antígenos de progresión rápida, doce en total, pertenecen en su mayoría al locus HLA-B: HLA-B37, HLA-B49, HLA-B35, salvo dos: HLA-A23 y HLA-A29. En este trabajo hemos encontrado 8 pacientes con una distribución parecida en lo que respecta a las cargas virales, con resultados similares a los obtenidos por Kaslow. (*Kaslow y col., 1996*). El grupo más numeroso, formado por 15 pacientes, expresaba HLA-B35, lo que carece de valor a efectos de considerarlo un antígeno de progresión

rápida porque como hemos indicado antes también lo es de protección y de progresión lenta.

El antígeno HLA-B44, de progresión rápida, también aparece como de progresión lenta. Con este antígeno cabría pensar que la condición, progresión lenta o rápida que confiere su presencia, podría entenderse en función del papel que jugasen los linfocitos T CD8 (CTL) específicos del virus.

Los antígenos HLA que condicionan una progresión lenta son todos, menos dos (HLA-A3 y HLA-A32), moléculas HLA-B.

Dentro de los antígenos que condicionan la progresión lenta de la enfermedad está el HLA-B32. Este antígeno no está incluido en los otros grupos, no es de los considerados protectores, ni de susceptibilidad ni de progresión rápida. El HLA-A32 es un buen marcador de esta situación, está confirmado que los enfermos progresan en una evolución de años (*Keet y col., 1999*). En el grupo de pacientes estudiados solamente hemos hallado uno (con HLA-A32) con una carga viral por debajo de 20 copias.

El antígeno HLA-A3, se detecta únicamente en los enfermos de progresión lenta. Es un antígeno muy frecuente en la población caucásica (24%). La mayoría de los pacientes (24) estaban en la zona de 20 a 10.000 copias.

El antígeno HLA-B57 confiere progresión lenta en el proceso de la infección VIH. El problema es que se trata de un antígeno que está por debajo del 5% en la población caucásica pero paradójicamente muy elevado 30-80% en los infectados VIH. En este estudio el porcentaje fue del 6%. También se puede encontrar en personas infectadas que son de evolución rápida. Este antígeno, que posee la contradicción mencionada, necesita algún tipo de relación con HLA-B27, que es el que parece que decide si el paciente va hacia una progresión rápida o lenta. Antígenos HLA-B27 se han encontrado el mismo número que HLA-B57, pero no se encontró un haplotipo HLA-B57, HLA-B27.

Tal y como se planteó el trabajo podemos saber el punto de partida del proceso infeccioso VIH, pero lógicamente no podemos saber la evolución futura. Algunos antígenos HLA ya se sabe que son buenos marcadores de enfermedad, como es el caso de HLA-B27 y espondilitis anquilosante, pero no funciona de igual manera para establecer un pronóstico de la infección por VIH, ya que hay otros elementos de tipo microbiano, ambiental y de respuesta de CTL que influyen en el desarrollo final del proceso. Es decir, hay otros factores desconocidos que están condicionando la evolución de la infección VIH, que no son HLA.

Los antígenos HLA-B18, HLA-B8, HLA-B35, HLA-A23, HLA-A32 y HLA-B44 quedan invalidados como marcadores de evolución de la infección VIH, porque aparecen indistintamente en un grupo o en otro. Lo más probable es que a medida que se conozcan otros elementos, seguramente de tipo celular o mutacional, un antígeno HLA podría condicionar la evolución de la infección VIH en un sentido u otro confiriendo desde protección hasta susceptibilidad, progresión rápida o progresión lenta. No hay que olvidar que los antígenos HLA constituyen un elemento fijo en el proceso; ahora hay que averiguar que otros elementos de la respuesta inmunitaria están influyendo junto al HLA en la evolución de la infección VIH.

## **6. CONCLUSIONES**

- 1.- No hemos detectado en los pacientes estudiados, ningún haplotipo de protección, susceptibilidad, progresión rápida o progresión lenta frente a la infección VIH.
- 2.- El antígeno HLA-A3, se ha detectado únicamente en el grupo de los progresores lentos.
- 3.- HLA-B35, aparece como antígeno de protección, antígeno de progresión rápida y antígeno progresión lenta.
- 4.- El antígeno HLA-A24, presente en el 21% de los pacientes estudiados, confiere una doble condición de susceptibilidad y progresión rápida.
- 5.- No existe una relación entre la carga viral, baja, media o alta, y un antígeno específico HLA.

6.- En estos momentos resulta difícil proponer un antígeno HLA que indique con claridad la evolución de la infección VIH

## 7. BIBLIOGRAFÍA

Altfeld M., Addo M.M., Rosenberg E.S., Hecht F.M., Lee P.K., Vogel M., Yu X.G., Draenert R., Johnston M.N., Strick D., Allen T.M., Feeney M.E., Kahn J.O., Sekaly R.P., Levy J., Rockstroh J.K., Goulder P.J., Walker B.D. Influence of HLA-B57 on clinical presentation and viral control during acute HIV-1 infection. *AIDS* 2003;17: 2581-2591.

Anzala O.A., Nagelkerke N.J., Bwayo J.J., Holton D., Moses S., Ngugi E.N., Ndinya-Achola J.O., Plummer F.A. Rapid progression to disease in African sex workers with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Journal of Infectious Disease* 1995;171(3): 686-689.

Bailey J.R., Williams T.M., Siliciano R.F., Blankson J.N. Maintenance of viral suppression in HIV-1-infected HLA-B\*57+ elite suppressors despite CTL escape mutations. *J. Exp. Med.* 2006;203: 1357-1369.

Balamurugan A., Ng H.L., Yang O.O.. Rapid T cell receptor delineation reveals clonal expansion limitation of the magnitude of the HIV-1-specific CD8+ T cell response. *J. Immunol.* 2010;185: 5935-5942.

Bentwich Z., Kalinkovich A., Weisman Z. Immune activation is a dominant factor in the pathogenesis of African AIDS. *Immunology Today* 1995;16(4): 187-191.

Betts M.R., Nason M.C., West S.M., De Rosa S.C., Migueles S.A., Abraham J., Lederman M.M., Benito J.M, Goepfert P.A., Connors M., Roederer M., Richard A., Koup R.A. HIV nonprogressors preferentially maintain highly functional HIV-specific CD8+ T cells. *Blood* 2006;107: 4781-4789.

Betts M.R., Nason M.C., West S.M., De Rosa S.C., Migueles S.A., Abraham J., Lederman M.M., Benito J.M, Goepfert P.A., Connors M., Roederer M., Connors M. Long-term nonprogressive disease among untreated HIV-infected individuals: clinical implications of understanding immune control of HIV. *JAMA* 2010;304: 194-201.

Bertoletti A., Cham F., McAdam S., Rostron T., Rowland-Jones S., Sabally S., Corrah T., Ariyoshi T., Whittle H. Cytotoxic T Cells from Human Immunodeficiency Virus Type 2-Infected Patients Frequently Cross-React with Different Human Immunodeficiency Virus Type 1 Clades. *J. Virology* 1998;72: 2439-2448.

Beyrer C., Artenstein A.W., Rugpao S., Stephens H.A., VanCott T.C., Robb M.L., Rinkaew M., Birx D.L., Khamboonruang C., Zimmerman P.A., Nelson K.E., Natpratan C. Epidemiologic and biologic characterization of a cohort of human immunodeficiency virus type 1 highly exposed persistently seronegative female sex



workers in northern Thailand. Chiang Mai HEPS Working Group *J. Infect. Dis.* 1999;179: 59-67.

Blanchard A., Montagnier L., Gougeon M.L. Influence of microbial infections on the progression of HIV disease. *Trends in Microbiology* 1997;5(8): 326-331.

Borrow P., *et al.* Antiviral pressure exerted by HIV-1-specific cytotoxic T cells (CTLs) during primary infection demonstrated by rapid selection of CTL escape virus. *Nature Medicine* 1997;3(2): 205-211.

Borrow P., Lewicki H., Hahn B.H., Shaw G.M., Oldstone M.B.. Virus-specific CD8<sup>+</sup> cytotoxic T-lymphocyte activity associated with control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *J. Virol.* 1994;68: 6103-6110.

Boutwell C.L., Rowley C.F., Essex M. Reduced viral replication capacity of human immunodeficiency virus type 1 subtype C caused by cytotoxic-T-lymphocyte escape mutations in HLA-B57 epitopes of capsid protein. *J. Virol.* 2009;83: 2460-2468.

Buchbinder S.P., Katz M.H., Hessel N.A., O'Malley P.M., Holmberg S.D. Long-term HIV-1 infection without immunologic progression. *AIDS* 1994;8(8): 1123-1128.

Callahan K.M., Fort M.M., Obah E.A., Reinherz E.L., Siliciano R.F. Genetic variability in HIV-1 gp120 affects interactions with HLA molecules and T cell receptor. *J. Immunol.* 199;144: 3341.

Campbell G.R., *et al.* The glutamine-rich region of HIV-1 Tat protein involved in T cell apoptosis. *Journal of Biological Chemistry* 2004;279(46): 48197-48204.

Candore G., Romano G.C., D'Anna C., Di Lorenzo G., Gervasi F., Lio D., Modica M.A., Potestio M., Caruso C. Biological basis of HLA-B8, DR3-associated progression of Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Pathobiology* 1998;66: 33-37.

Cao J., McNevin J., Malhotra U., McElrath M.J. Evolution of CD8<sup>+</sup> T cell immunity and viral escape following acute HIV-1 infection. *J. Immunol.* 2003; 171: 3837-3846.

Cargnin S., Jommi C., Canonico P.L., Genazzani A.A., *et al.* Diagnostic accuracy of HLA-B\*57:01 screening for the prediction of abacavir hypersensitivity and clinical utility of the test: a meta-analytic review. *Pharmacogenomics* 2014;15(7): 963-76

Carrington M., Nelson G.W., Martin M.P., Kissner T., Vlahov D., Goedert J.J., Kaslow R., Buchbinder S., Hoots K., O'Brien S.J. HLA and HIV-1: Heterozygote advantage and B\*35-Cw\*04 disadvantage. *Science* 1999;283: 1748-1752.

Chen Y., Winchester R., Korber B., Gagliano J., Bryson Y., Hutto C., Martin N., McSherry G., Petru A., Wara D., Ammann A. Influence of HLA alleles on the rate of progression of vertically transmitted HIV infection in children: association of several HLA-DR13 alleles with long-term survivorship and the potential association of HLA-A\*2301 with rapid progression to AIDS. *Human Immunology* 1997; 55: 154-162.

Clerici M., Levin J.M., Kessler H.A., Harris A., Berzofsky J.A., Landay A.L., Shearer G.M. HIV-specific T- helper activity in seronegative health care workers exposed to contaminated blood. *JAMA* 1994;271(1): 42-46.

Clerici M., Shearer G.M. The Th1-Th2 hypothesis of HIV infection: New Insights. *Immunol Today* 1994;15: 575-581.

Colombo S., Rauch A., Rotger M., Fellay J., et al. The HCP5 single-nucleotide polymorphism: a simple screening tool for prediction of hypersensitivity reaction to abacavir. *The Journal of infectious diseases* 2008;198(6):864-867.

Daly A.K., Donaldson P.T., Bhatnagar P., Shen Y., et al. HLA-B\*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nature genetics* 2009;41(7): 816-819.

DeCock K.M., Adjuorlolo G., Ekpini E., Sibailly T., Kouadio J., Maran M., Brattegaard K., Vetter K.M., Doorly R., Gayle H.D. Epidemiology and transmission of HIV-2. Why there is no HIV-2 pandemic. *JAMA* 1993;270: 2083-2086.

Deeks S.G., Walker B.D. Human immunodeficiency virus controllers: mechanisms of durable virus control in the absence of antiretroviral therapy. *Immunity* 2007; 27: 406-416.

De Sorrentino A.H., Marinic K., Motta P., Sorrentino A., Lopez R., Illioovich E. HLA class I alleles associated with susceptibility or resistance to HIV-1 infection among a population in Chaco Province, Argentina. *J. of Infectious Diseases* 2000;182.

Emu B., Sinclair E., Hatano H., Ferre A., Shacklett B.S., Martin J.N., McCune J.M., Steven G., Deeks S. HLA class I-restricted T-cell responses may contribute to the control of human immunodeficiency virus infection, but such responses are not always necessary for long-term virus control. *J. Virol.* 2008;82:5398-5407.

Evans D.T., Piekarczyk M.S., Allen T.M., Boyson J.E., Yeager M., Hughes A., Gotch F.M., Hinshaw V.S., Watkins D.I. Immunodominance of a single CTL epitope in

a primate species with limited MHC class I polymorphism. *J. Immunol.* 1997;159: 1374-82.

Flores-Villanueva P.O., Yunis E.J., Delgado J.C., Vittinghoff E., Buchbinder S., Leung J.Y., Ugialora A.M., Clavijo O.P., Rosenberg E.S., Kalams S.A., Braun J.D., Boswell S.L., Walker B.D., Goldfeld A.E. Control of HIV-1 viremia and protection from AIDS are associated with HLA-Bw4 homozygosity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001;98: 5140-5145.

Gao X., Nelson G.W., Karacki P., Martin M.P., Phair J., Kaslow R., Goedert J.J., Buchbinder S., Hoots K., Vlahov D., O'Brien S.J., Carrington M. (2001) Effect of a single amino acid change in MHC class I molecules on the rate of progression to AIDS. *New England Journal of Medicine* 2001;344: 1668-1675.

Gao X., Bashirova A., Iversen A. J., Phair J., Goedert J.J., Buchbinder S., Hoots K., Vlahov D., Altfeld M., O'Brien S.J., Carrington M. AIDS restriction HLA allotypes target distinct intervals of HIV-1 pathogenesis. *Nat. Med.* 2005;11:1290-1292.

Geczy A.F., Kuipers H., Coolen M., Ashton L.J., Kennedy C., Ng G., Dodd R., Wallace R., Le T., Raynes-Greenow C.H., Dyer W.B., Learmont J.C., Sullivan J.S. HLA and other host factors in transfusion-acquired HIV-1 infection. *Hum. Immunol.* 2000;61: 172-6.

Gotch F., Gallimore A., McMichael A. Cytotoxic T cells-protection from disease progression-protection from infection. *Immuno.l Lett.* 1996;51: 125-128.

Goulder P.J., Altfeld M.A., Rosenberg E.S., Nguyen T., Tang Y., Eldridge R.L., Addo M.M., He S., Mukherjee J.S., Phillips Bunce M., Kalams S.A., Sekaly R.P., Walker B.D., Brander. Substantial differences in specificity of HIV-specific cytotoxic T cells in acute and chronic HIV infection. *J. Exp. Med.* 2001;193: 181-194.

Hendel H., Caillat-Zucman S.C., Lebuane H., Carrington M., O'Brien S., Andrieu J-M., Schachter F., Zagury D., Rappaport J., Winklen C., Nelson G.W., Zagury J-F. New class I and II HLA alleles strongly associated with opposite patterns of progression to AIDS. *J. Immunology* 1999;162: 6942-6946.

Hill A.V.S., Elvin J.E., et al. Molecular analysis of the association of HLA B54 and resistance to severe malaria. *Nature* 1992;360: 434-439.

Juffermans N.P., Speelman P., Verbon A., Veenstra J., Jie C., van Deventer S.J., van Der Poll T. Patients with active tuberculosis have increased expression of HIV coreceptors CXCR4 and CCR5 on CD4(+) T cells. *Clinical Infectious Diseases* 2001;32 (4): 650-652.

Just J.J. Genetic predisposition to HIV-1 infection and acquired immune deficiency virus syndrome. *Hum. Immunol.* 1995;44: 156-169.

Kaplan C., Muller J.Y., Doinel C., y col. HLA associated susceptibility to acquired autoimmune deficiency syndrome in HIV-1-seropositive subjects. *Hum. Hered.* 1990;40: 290-298.

Kaslow R.A., Carrington M., Apple R., Park L., Munoz A., Saah A.J., Goedert J.J., Winkler C., O'Brien S.J., Rinaldo C., Detels R., Blattner W., Phair J., Erlich E., Mann D.L. Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. *Nature Medicine* 1996;2: 405-411.

Kaslow R.A., Rivers C., Tang J., Bender T.J., Goepfert P.A., El Habib R., Weinhold K., Mulligan M.J. Polymorphisms in HLA class I genes associated with both favorable prognosis of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 infection and positive cytotoxic T-lymphocyte responses to ALVAC-HIV recombinant canarypox vaccines. *J. Virology* 2001;75: 8681-8689.

Keet I.P.M., Tang J., Klein M.R., LeBlanc S., Enger C., Rivers C., Apple R.J., Mann D., Goedert J.J., Miedema F., Kalsow R.A. Consistent associations of HLA class I and II and transporter gene products with progression of human immunodeficiency virus type 1 infection in homosexual men. *Journal of Infectious Diseases* 1999;180: 299-309.

Kelleher A.D., Long C., Holms E.C., Allen R.L., Wilson J., Conlon C. Clustered mutations in HIV-1 gag are consistently required for escape from the B\*27-restricted cytotoxic T lymphocyte response. *Journal of Experimental Medicine* 2001;193: 375-385.

Kinoshita S., Chen B.K., Kaneshima H., Nolan G.P. Host control of HIV-1 parasitism in T cells by the nuclear factor of activated T cells. *Cell* 1998;95(5): 595-604.

Kirchhoff F., Greenough T.C., Brettler D.B., Sullivan J.L., Desrosiers R.C. Brief report: absence of intact nef sequences in a long-term survivor with nonprogressive HIV-1 infection. *New England Journal of Medicine* 1995;332(4): 228-232.

Klein M.R., van der Burg S., Hovenkamp E., Holwerda A.M., Wouter Drijfhout J., Melief C.J.M., Miedema F. Characterization of HLA-B57-restricted human immunodeficiency virus type 1 Gag- and RT-specific cytotoxic T lymphocyte responses. *J. of General Virology* 1998;79:2191-2201.

Lawlor D.A., Zemmor J., Ennis P.D., Parham P. Evolution of class-I MHC genes and proteins: from natural selection to thymic selection. *Annu. Rev. Immunol.* 1990;8: 23-63.

Lobritz M.A., Lassen K.G., Arts E. HIV-1 replicative fitness in elite controllers. *Curr. Opin. HIV AIDS* 2011;6: 214-220.

Maggi E., y col. Ability of HIV to promote a TH1 to TH0 shift and to replicate preferentially in TH2 and TH0 cells. *Science* 1994;265(5169): 244-248.

MacDonald K.S., Fowke K.R., Kimani J., Dunand V.A., Nagelkerke N.J., Ball T.B., Oyugi J., Njagi E., Gaur L.K., Brunham R.C., Wade J., Luscher M.A., Krausa P., Rowland-Jones S., Ngugi E., Bwayo J.J., Plummer F.A. Influence of HLA supertypes on susceptibility and resistance to human immunodeficiency virus type 1 infection. *J. Infect. Dis.* 2000;181: 1581-1589.

Magierowska M., Theodorou I., Debre P., Sanson F., Autran B., Riviere Y., Charron D., Costagliola D. Combined genotypes of CCR5, CCR2, SDF1 and HLA genes can predict the long-term nonprogressor status in human immunodeficiency virus-1-infected individuals. *Blood* 1999;93: 936-941.

Marlink R., y col. Reduced rate of disease development after HIV-2 infection as compared to HIV-1. *Science* 1994;265(5178): 1587-1590.

Marsh S.G., Albert E.D., Bodmer W.F., y col. Nomenclature for factors of the HLA system, 2004. *Tissue Antigens* 2005;65(4): 301-369.

Martin M.A., Klein T.E., Dong B.J., Pirmohamed M., et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for HLA-B genotype and abacavir dosing. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2012;91(4): 734-738.

McMichael A.J., Borrow P., Tomaras G.D., Goonetilleke N., Haynes B.F.. The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. *Nat. Rev. Immunol.* 2010;10: 11-23.

McNeil A.J., Yap P.L., Gore S.M., y col. Association of HLA types A1-B8-DR3 and B27 with rapid and slow progression of HIV disease. *Q.J. Med.* 1996;89: 177-185.

Migueles S.A., Connors M.. Long-term nonprogressive disease among untreated HIV-infected individuals: clinical implications of understanding immune control of HIV. *JAMA* 2010;304: 194-201.

Migueles S.A., Sabbaghian M.S., Shupert W.L., Bettinotti M.P., y col. HLA B\*5701 is highly associated with restriction of virus replication in a subgroup of HIV-

infected long term nonprogressors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2000;97(6): 2709-14.

Modica M.A., Colucci A.T., Condore G., Caruso C. The HLA-B8, DR3 haplotype and immune response in healthy subjects. *Immol. Inf. Dis.* 1993;3: 119-127.

Morgan D., Maude G.H., Malamba S.S., Okongo M.J., Wagner H.U., Mulder D.W., Whitworth J.A. HIV-1 disease progression and AIDS-defining disorders in rural Uganda. *Lancet* 1997;350(9073): 245-250.

Morgan D., Mahe C.; Mayanja B., Okongo J.M., Lubega R., Whitworth J.A. HIV-1 infection in rural Africa: is there a difference in median time to AIDS and survival compared with that in industrialized countries?. *AIDS* 2002;16(4): 597-603.

Morgan D., Mahe C.; Mayanja B., Whitworth J.A. Progression to symptomatic disease in people infected with HIV-1 in rural Uganda: prospective cohort study. *BMJ* 2002;324(7331): 193-196.

O'Brien S.J., Gao X., Carrington M. HLA and AIDS: a cautionary tale. *Trends in Molecular Medicine* 2001;7: 379.

O'Connell K.A., Bailey J.R., Blankson J.N. Elucidating the elite: mechanisms of control in HIV-1 infection. *Trends Pharmacol. Sci.* 2009;30: 631–637.

Pezzotti P., Galai N., Vlahov D., Rezza G., Lyles C.M., Astemborski J. Direct comparison of time to AIDS and infectious disease death between HIV seroconverter injection drug users in Italy and the United States: results from the ALIVE and ISS studies. *AIDS Link to Intravenous Experiences. Italian Seroconversion Study. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology* 1999;20(3): 275-282.

Rao X., Hoof I., Costa A.I., van Baarle D., Keşmir C. HLA class I allele promiscuity revisited. *Immunogenetics* 2011;63: 691-701.

Richard A. HIV nonprogressors preferentially maintain highly functional HIV-specific CD8+ T cells. *Blood* 2006;107: 4781-4789.

Roe D.L., Lewis R.E., Cruse J.M. Association of HLA-DQ and DR alleles with protection from or infection with HIV-1. *Exp. Mol. Pathol.* 2000;68: 21-28.

Rosenberg E.S., Billingsley J.M., Caliendo A.M., Boswell S.L., Sax P.E., Kalams S.A., Walker B.D. Vigorous HIV-1-specific CD4+ T cell responses associated with control of viremia. *Science* 1997;278(5342): 1447-1450.

Rowland-Jones S.L., Sutton J., Ariyoshi Y., Dong T., Gotch F., McAdam S., Whitby D., Sabally S., Gallimore A., Corrah T., Takiguchi M., Schultz T., McMichael M., Whittle H. HIV-specific cytotoxic T-cells in HIV-exposed but uninfected Gambian women. *Nature Medicine* 1995;1: 59-64.

Rowland-Jones S.L., Dong T., Dorrell L., Ogg G., Hansasuta P., Krausa P., Kimani J., Sabally S., Ariyoshi K., Oyugi J., MacDonald K.S., Bwayo J., Whittle H., Plummer F.A., McMichael A.J. Broadly cross-reactive HIV-specific cytotoxic T-lymphocytes in highly exposed persistently seronegative donors. *Immunol. Lett.* 1999;66: 9-14.

Saag M., Balu R., Phillips E., Brachman P., et al. High sensitivity of human leukocyte antigen-b\*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin. Infect. Dis.* 2008;46(7): 1111-1118.

Saah A.J., Hoover D.R., Weng S., Carrington M., Mellors J., Rinaldo C.R., Mann D., Apple R., Phair J., Detels R., O'Brien S., Enger C., Johnson P., Kaslow R.A. Association of HLA profiles with early plasma viral load, CD4+ cell count and rate of progression to AIDS following acute HIV-1 infection. *AIDS* 1998;12: 2107-2113.

Sáez-Cirión A., Pancino G., Sinet M., Venet A., Lambotte B. HIV controllers: how do they tame the virus? *Trends Immunol.* 2007; 28: 532-540.

Shearer G.M., Clerici M. Protective immunity against HIV infection: Has nature done the experiment for us? *Immunol. Today* 1996;17: 21-24.

Streeck H., Nixon D.F. T cell immunity in acute HIV-1 infection. *J. Infect. Dis.* 2010;202(2): 302-308.

Thorsby E. HLA Associated Diseases. *Human Immunology* 1997;53: 1-11.

Winchester R., Chen Y., Rose S., Selby J., Borkowsky W. Major histocompatibility complex class II DR alleles DRB1\*1501 and those encoding DR13 are preferentially associated with a diminution in maternally transmitted HIV-1 infection in different ethnic groups: determination by an automated sequence-based typing method. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1995;92: 12374-12378.

Wong J.T., Colvin R.B. Bi-specific monoclonal antibodies: selective binding and complement fixation to cells that express two different surface antigens. *J. Immunol.* 1987;139: 1369-1374.

Yang O.O., Daar E.S., Ng H.L., Shih R., Jamieson B.D. Increasing CTL targeting of conserved sequences during early HIV-1 infection is correlated to decreasing viremia. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 2011;27: 391-398.

Zinkernagel R.M., Doherty P.C. Restriction of in vitro T cell-mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngeneic or semiallogeneic system. *Nature* 1974;248: 701-702.