

**FACTORES IMPLICADOS EN EL CONTROL Y PROGRESION DE LA  
INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

**Edgar Andrés Santos Chavarro  
Andrés Felipe Escobar Palma**

**Universidad El Bosque  
Facultad de Medicina  
Pregrado en Medicina  
Bogotá  
2022**

**FACTORES IMPLICADOS EN EL CONTROL Y PROGRESION DE LA  
INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

**Edgar Andrés Santos Chavarro  
Andrés Felipe Escobar Palma**

**Directora: Diana Sánchez Calderón**

**Trabajo de Grado para Optar por el Título de Médico Cirujano**

**Universidad El Bosque  
Facultad de Medicina  
Pregrado en Medicina  
Bogotá  
2022**



La Universidad El Bosque no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

## **Agradecimientos**

Queremos agradecer a la universidad el Bosque por brindarnos la oportunidad de hacer parte de esta área de la investigación además de los recursos brindados, también a nuestros profesores de la materia de investigación por formarnos en esta área tan importante de la medicina. Nuestro proceso fue complejo debido a la contingencia por la pandemia, pero la Dra. Diana Sánchez nos dio la oportunidad de completar este trabajo de grado.

## Tabla de contenido

Agradecimientos	4
Resumen	7
Abstract	8
1. Planteamiento del problema	9
2. Justificación	10
3. Objetivos	10
3.1 Objetivo general	10
3.2 Objetivos específicos	11
4. Marco teórico	11
4.1 Biología del VIH:	11
4.2 Controlador virémico y controlador élite:	14
5. La terapia HAART:	14
5.1 Principios de la terapia:	14
5.2 Resistencia a la Terapia HAART	16
6. Metodología	16
6.1 Diagrama prisma:	17
7. Resultados	18
7.1 Control de la infección por VIH	18
7.1.1 Factores virológicos	18
7.1.1.2 Provirus	18
7.1.1.3 Defectos virológicos	19
7.1.2 Factores asociados al sistema inmune	20
7.1.2.1 Sistema inmune adaptativo	20
7.1.2.2 Linfocitos TCD8 altamente eficaces	20
7.1.2.3 Factores genéticos que impiden agotamiento de linfocitos T CD4+	22
7.1.3 Factores asociado al sistema inmune innato	24
7.1.3.1 Polimorfismos del antígeno leucocitario humano	24
7.1.3.2 Otros factores del sistema inmune innato	26
7.1.4 Factores asociados al sistema inmune humoral	26
7.1.4.1 Super anticuerpos contra VIH	26
7.1.5 Factores genéticos asociados	27
7.1.6 Otros factores genéticos asociados	28
7.2 Casos de evidencia de resistencia al VIH	30

7.2.1 <i>El Paciente de Berlín</i>	31
7.2.2 <i>Paciente de Londres</i>	35
7.2.3 <i>Paciente de Duesseldorf</i>	36
8. Discusión	38
9. Conclusiones	43
10. Glosario	45
11. Bibliografía	46

## Resumen

A nivel mundial aproximadamente 38 millones de personas viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y 1,7 millones de personas se infectan anualmente; aunque las nuevas infecciones han disminuido sustancialmente, la prevalencia ha aumentado constantemente debido a la exitosa ampliación de la terapia antirretroviral (TAR), aumentando la esperanza de vida de las personas con VIH (1). En cuanto a América Latina, Colombia tiene la cuarta tasa más alta de prevalencia de VIH/SIDA, correspondiente al 0,7 % siendo las regiones del Caribe y el 'cinturón cafetero' las más afectadas por la epidemia del VIH, probablemente debido al turismo sexual (2).

La historia de la enfermedad en la infección de VIH es larga y afecta en muchos aspectos a las personas, tanto en un espectro físico, como mental (3). La amplia información en la literatura sobre la biología del VIH en las últimas décadas denota una gran importancia de la comunidad científica a entender el curso de la enfermedad, así como los posibles blancos de tratamiento, como lo es la terapia antirretroviral. Se han identificado pacientes de ciertas características que tienen una evolución distinta con respecto al común, como por ejemplo, el hecho de progresar lentamente a Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), o simplemente no progresar al tener algún tipo de mutación o particularidad genética (4).

Palabras clave: virus de inmunodeficiencia humana, progresión, control virémico, control inmunológico, controladores élite.

## **Abstract**

Globally, approximately 38 million people are living with the human immunodeficiency virus (HIV) and 1.7 million people are infected annually; Although new infections have decreased substantially, the prevalence has continued steadily due to the successful scale-up of antiretroviral therapy (ART), increasing the life expectancy of people with HIV (1). As for Latin America, Colombia has the fourth highest HIV/AIDS prevalence rate, corresponding to 0.7%, with the Caribbean and the 'coffee belt' regions being the most affected by the HIV epidemic, probably due to tourism sexual (2).

The history of disease in HIV infection is long and affects people in many aspects, both on a physical and mental spectrum (3). The extensive information in the literature on the biology of HIV in recent decades denotes the great importance of the scientific community in understanding the course of the disease, as well as possible targets for treatment, such as antiretroviral therapy. Patients with certain characteristics have been identified that have a different evolution with respect to the common one, such as, for example, the fact of progressing slowly to Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS), or simply not progressing due to having some type of mutation or genetic particularity (4).

Keywords: human immunodeficiency virus, progression, viremic control, immunologic control, elite controllers.



## 1. Planteamiento del problema

Actualmente, el tratamiento de la infección por VIH se realiza con la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (HAART por sus siglas en inglés), la cual ha mejorado significativamente, desde la década de los 80s, la calidad de vida y la mortalidad de pacientes que padecen la infección por esta entidad (5). Sin embargo, esta farmacoterapia presenta algunos inconvenientes tales como efectos adversos que suelen influir negativamente en la calidad de vida de los usuarios siendo algunas veces motivo de su mala adherencia y además presenta un problema de resistencia creciente entre los grupos farmacológicos, dado por datos recientes en Estados Unidos: el 90 % de las personas diagnosticadas con VIH reciben la terapia, de las cuales el 80 % de las personas recibiendo la terapia HAART estuvieron viralmente suprimidas para el 2020. En contraste con el 20% restante de las personas con VIH que están con HAART aún permanecen sin supresión virológica (6).

La terapia antirretroviral no es inocua, pero sigue siendo el pilar fundamental para el tratamiento de estas personas. En respuesta, la comunidad científica ha estudiado los distintos factores que influyen en la progresión o en el detenimiento del curso de la enfermedad, así como posibles alternativas terapéuticas, basándose en comportamientos inmunológicos y genéticos de individuos controladores (7). Debido a lo anterior, se ha encontrado una población de individuos alrededor del mundo los cuales son capaces de controlar la infección por VIH sin requerimiento de terapia antirretroviral y dos casos que actualmente se encuentran en remisión. Si bien se cree que la mutación genética delta 32 del receptor CCR5 presente en los casos en remisión (8), es la alternativa más prometedora para una cura, existen múltiples vías por las cuales otros individuos logran llevar a cabo un control de la enfermedad, dentro de las cuales se encontraron mecanismos inmunológicos tanto innatos como adaptativos, polimorfismos genéticos, así como factores propios del VIH (9).

Esta revisión es importante, porque puede abrir la puerta para generar nuevas perspectivas en la enfermedad, entendiendo desde una parte genética, aquellas propiedades que les confieren desde

una resistencia hasta una lenta progresión de la infección, para lo cual nos surgen las preguntas en la investigación: ¿cuáles son los factores genéticos e inmunológicos implicados en la propagación y el control de la infección por VIH?

## **2. Justificación**

La reciente documentación de individuos seropositivos frente a la infección por VIH que logran, de alguna y otra forma, controlar la progresión de la enfermedad ha sido blanco de estudio en la última década, acuñando así el término de “controladores élite” o (*elite controllers*, en inglés), como ya se mencionó antes (10). La relevancia de esta revisión data en mencionar las razones, características o implicaciones que comprenden el distinto progreso de la infección en este grupo de personas, para así mismo, entender hacia dónde va encaminado la investigación y las estrategias de tratamiento para dicha patología, puesto que algunas particularidades genéticas e inmunológicas se tienen fijadas como blancos terapéuticos en un futuro (4,11).

## **3. Objetivos**

### *3.1 Objetivo general*

3.1.1 Identificar los condicionantes genéticos e inmunológicos que expliquen la no progresión y/o resistencia en pacientes con exposición al VIH o seropositividad.

### *3.2 Objetivos específicos*

3.2.1. Describir los fenómenos celulares y moleculares involucrados en la adsorción y la entrada del VIH en los linfocitos.

3.2.2. Reconocer el papel de condiciones genéticas e inmunes de los “controladores élite” de VIH que favorecen la no progresión de la enfermedad o la resistencia natural al VIH.

3.2.3 Documentar casos de resistencia a la progresión del VIH en pacientes con condicionantes genéticos específicos.

## **4. Marco teórico**

### *4.1 Biología del VIH:*

El Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un miembro del género lentivirus de la familia retroviridae, en donde se han aislado dos tipos: VIH-1 y VIH-2; siendo el primero el responsable a nivel mundial del SIDA mientras que el segundo se encuentra más en regiones de África central y occidental (3).

El VIH-1 infecta principalmente linfocitos TCD4+ y macrófagos. Esto se da debido a que este se compone de una envoltura con “picos” que están compuestas por proteínas de superficie gp 120 y gp 41 las cuales están unidas y se activan cuando son estimuladas con una unión a su ligando. El linfocito TCD4+ posee su receptor CD4 al cual se unirá primero gp 120 induciendo en esta última un cambio conformacional dejando un espacio de unión para un correceptor, generalmente el CCR5 (3). Luego de la unión de CCR5 se genera otro cambio en gp41 lo que finalmente terminará en la fusión de la membrana del virus con la del linfocito TCD4+. Este correceptor del linfocito TCD4+, el cual es un receptor de citocinas que pertenece a la súper familia de los receptores acoplados a proteína G, cobra vital importancia pues se ha observado que en ciertas poblaciones existe una mutación llamada “delta 32” la cual impide que este se exprese en la superficie debido a una falla de la multimerización a causa de que es incapaz de ser fosforilado (4).

El siguiente paso es el desnudamiento de la cápside proteica el cual llevará a la liberación del contenido nuclear. Este contenido se compone principalmente de las enzimas retro-transcriptasa (RT) e integrasa además del ARN viral. La capsida está compuesta por dominios N- terminales (DNT) y C-terminales (DCT) plegados que están unidos por un “enlazador flexible”. Estos dominios forman estructuras anillo que finalmente darán una forma de cono con un extremo ancho y uno angosto. Este último genera cambios en la forma de la cápside y la estabilidad de los dominios antes mencionados ayudando así a iniciar el desnudamiento (3).

Una vez liberado el contenido comienza la retro-transcripción hecho por la enzima RT la cual está compuesta por dos sitios activos, uno con una polimerasa dependiente de ARN-ADN y otro dominio con una ARNasa. El dominio de la polimerasa se encarga de activar el “primer” del ADN con su sitio catalítico, para luego adicionar un nucleótido (3,4).

Ya con el ADN viral transcrito la integrasa se encarga de dos funciones la primera es escindir este ADN en su repetición terminal (LTR o Long Terminal Repeat) para revelar su extremo 3' para que luego la integrasa pueda cortar la hebra ADN diana para finalmente unir esta con el ADN viral.

La unión de la otra hebra es terminada por las enzimas del hospedador generando así un provirus estable. Por lo tanto, el provirus es la integración del ADN en el genoma de una célula el cual puede ser utilizado para posterior replicación; razón por la cual los linfocitos TCD4+ pueden permanecer sin ser detectados y eliminados, puesto que el reservorio se encuentra en un estado latente (12,13).

Durante el transporte de ARNm viral, la integración marca el cambio entre la etapa temprana y la tardía de la replicación del VIH-1. La transcripción se inicia a partir del promotor U3 dentro de la molécula LTR y requiere de la proteína tat para su elongación. Los ARNm se producen de diferentes formas: los más pequeños se exportan sin problema desde el núcleo; los ARNm empalmados y sin empalmar requieren de una proteína Rev (3).

Para el alargamiento de la transcripción, tat recluta a P-TEFb (factor de elongación de la transcripción positiva de proteína celular b) para el TAR (elemento de respuesta de transactivación viral) presente en la transcripción viral. Una fosforilación posterior de la ARN polimerasa II estimula el alargamiento de la transcripción (3).

En la exportación del ARNm, Rev forma un dímero dependiente de ARN que luego, gracias a señales de exportación nuclear C-terminal, se engancha al factor de exportación nuclear CRM1. [3]

Ya en la salida y en la maduración viral, proteínas estructurales retrovirales CA, matriz y nucleocápside se sintetizan como partes del polipéptido precursor Gag, y el VIH-1 Gag es suficiente para el ensamblaje de partículas similares a virus en la membrana plasmática y para la gemación de estas partículas de las células (3).

La gemación retroviral está orquestada por interacciones entre dominios tardíos, y proteínas de clasificación de proteínas vacuolares de clase celular E (VPS), cuyas acciones son necesarias para formar la partícula naciente y separarla de la membrana plasmática (3,4). Existe una restricción de salida viral; La proteína transmembrana de tipo II, teterina, (también conocida como CD317 y BST2) inhibe la liberación de partículas en gemación reteniéndolas en la membrana plasmática de la célula productora de virus (3).

El paso final del ciclo de vida viral, que está mediado por PR y ocurre de manera simultánea con la gemación o poco después. Este convierte las partículas inmaduras en viriones infecciosos a través de la proteólisis de los péptidos precursores Gag y Gag-Pol para producir los componentes estructurales de la matriz, CA y nucleocápside, y las enzimas PR, RT e IN (3).

#### *4.2 Controlador virémico y controlador elite:*

Se define controlador virémico de VIH (VC) aquel individuo que lleva más de 30 meses sin terapia antirretroviral con mediciones con ensayos convencionales en los cuales tiene menos de 2.000 copias/ml de VIH. Los controladores elite de VIH se definen como individuos que llevan más de 30 meses sin terapia antirretroviral con mediciones con ensayos convencionales en los cuales tiene menos de 50 copias/ml de VIH y elevados conteos de células CD4 (14–17).

### *5. La terapia HAART:*

#### 5.1 Principios de la terapia:

La terapia antirretroviral de gran actividad (HAART, por sus siglas en inglés), también conocida como terapia antirretroviral (ART), se define como un régimen de tratamiento médico que consta de tres o más fármacos antirretrovirales. Se inventó a mediados de la década de 1990, en respuesta a la gran cantidad de desenlaces fatales que conllevan las personas infectadas con VIH; la mayoría de los pacientes que progresaron a SIDA, morían. La efectividad de esta terapia iniciada de manera inmediata se describió en el estudio START (Strategic Timing of Antiretroviral Treatment), el cual mostró una reducción del 57% del riesgo de muerte relacionada al SIDA en pacientes con conteos de linfocitos TCD4+ cerca de 500/ $\mu$ L. En la actualidad, este plan de tratamiento está conformado por hasta 25 medicamentos diferentes, divididos así mismo en 6 grupos farmacológicos distintos, cada uno especial por su mecanismo de acción. Estos grupos farmacológicos son: Inhibidores nucleósidos /nucleótidos de la transcriptasa inversa (NRTI), Inhibidores de la

transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI), Inhibidores de proteasa (IP), Inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa (INSTI), Inhibidores de la fusión (FI) y los Antagonistas de los receptores de quimiocinas (antagonistas de CCR5) (18–20).

Los objetivos de la terapia HAART en pacientes con infección por VIH son: Reducir la morbilidad y la mortalidad (causas asociadas al SIDA y no asociadas al SIDA), mejorar la calidad de vida, reducir la carga de ARN viral en plasma, lo que así mismo ayuda a prevenir la transmisión a otras personas (parejas sexuales, parejas que comparten agujas, madre a hijo), prevenir la resistencia a los medicamentos y mejorar la función inmunológica (18).

Las indicaciones de la terapia antirretroviral están descritas, según las guías de la *European AIDS Clinical Society* (EACS), las cuales a su vez están basadas en los estudios START, en que el régimen de tratamiento debe iniciarse inmediatamente en toda persona con infección por VIH, independiente de su conteo de linfocitos TCD4+. No obstante, se tienen en cuenta cierta población en la que se recomienda posponer su inicio, entre los que están los pacientes que cursan con alguna infección oportunista. No se han descrito hasta ahora contraindicaciones absolutas para esta medicación. Para iniciar la terapia, el tratamiento estándar es una combinación de dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (típicamente tenofovir-emtricitabina) más un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa o un inhibidor de la transferencia de la cadena integrasa (20,21).

El monitoreo en los pacientes a quienes se les inicia la terapia HAART se debe hacer de dos a 8 semanas, luego cada 4 a 8 semanas hasta que la carga viral caiga por debajo del nivel de detección en la prueba (20 a 50 copias/ml), esto se hace con exámenes de carga viral del VIH-1 en plasma (o anticuerpos del VIH o serología del VIH), recuento y porcentaje de CD4. Si la carga viral no disminuye a las 24 semanas a pesar de la adherencia a la medicación, se debe buscar patrones de resistencia y ajustar dosis (18,20).

## 5.2 Resistencia a la Terapia HAART

A pesar de que la terapia HAART es muy efectiva, se presentan tasas de resistencia de alrededor del 10% de los pacientes con terapia HAART en varias regiones del mundo lo cual generan preocupación global (22). Estas mutaciones ocurren principalmente a ARTs como los NRTIs. Existen principalmente dos tipos de resistencia hacia ARTs: La resistencia pretratamiento y resistencia la adquirida (22). El primero se refiere a individuos que han sido infectados con cepas de VIH resistentes antes de iniciar terapia HAART, pero también incluye a aquellos que ya han sido expuestos a esta terapia o infectados por transmisión vertical. En segundo lugar, se refiere a mutaciones adquiridas durante la terapia ART. La principal causa de la resistencia adquirida es la mala adherencia al tratamiento. Sin embargo, también se podría deber a dosis incorrectas, mala absorción del fármaco, interacciones farmacológicas inadecuadas o esquemas de tratamiento propensos a resistencia (22). Debido a lo anterior, se recomienda test de resistencia en los cuales se identifica si un individuo tiene o no resistencia a un determinado tipo de fármaco (23,24). Los medicamentos que más presentan resistencia son los NNRTIs y los NRTIs además de los INSTI de primera generación (22,25). Cuando se encuentra resistencia generalmente se prescriben esquemas con 2 NNRTIs y un INSTI de segunda generación el cual requiere múltiples mutaciones para que se presente resistencia. (22–26)

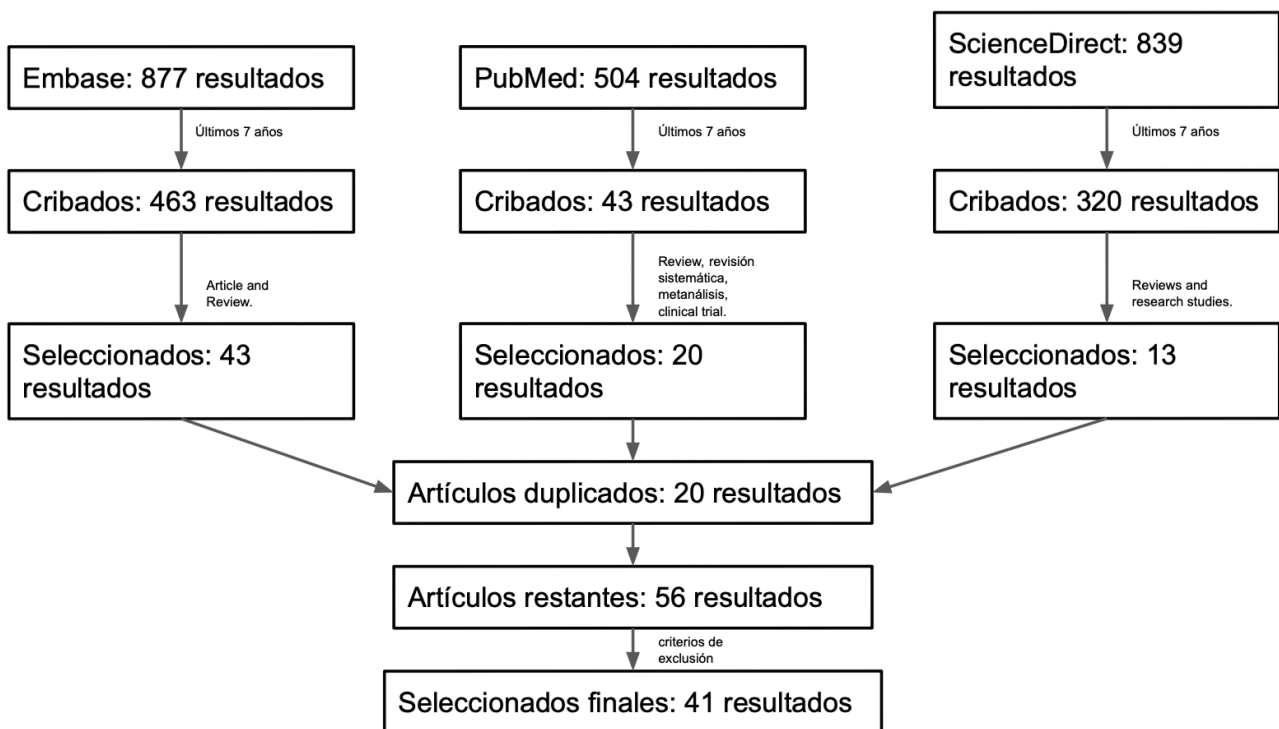
## 6. Metodología

Se realizó una revisión narrativa de la literatura que permitiera recolectar información sobre los aspectos clave que se requieren para entender la patogénesis de la infección por el virus del VIH, la terapia antirretroviral utilizada para tratar el VIH, las mutaciones además de factores inmunológicos asociados a resistencia natural del virus sin terapia antirretroviral y casos relacionados con la remisión de pacientes previamente infectados con VIH. Se realizó la búsqueda en bases de datos suministradas por la biblioteca Juan Roa Vázquez de la Universidad del Bosque tales como PubMed (MEDLINE),



Embase y Science Direct con el siguiente algoritmo de búsqueda: “HIV and elite controllers”, el cual se escogió para precisar la información que se encuentra en la literatura científica en relación con la población que se conoce como “no progresores” y el virus de la inmunodeficiencia humana, teniendo en cuenta que es un término que se usa desde la última década. Con los resultados obtenidos inicialmente se cribaron utilizando los parámetros de búsqueda, siendo publicaciones realizadas en los últimos 7 años, incluyendo, así mismo, revisiones de la literatura, revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios clínicos aleatorizados. Se criban estos resultados eliminando los duplicados y, por último, se realiza la selección final excluyendo libros de texto, fotos, guías de práctica clínica, cartas al editor, congresos y documentos que incluyan población pediátrica. Lo anterior se encuentra representado en un diagrama Prisma de búsqueda.

6.1 Diagrama prisma:



**Figura 1.** Diagrama prisma de búsqueda a través de tres bases de datos: Embase, PubMed y ScienceDirect.

## **7. Resultados**

### *7.1 Control de la infección por VIH*

#### 7.1.1 Factores virológicos

##### 7.1.1.2 Provirus

Una de las características que se ha observado en los controladores elites es que estos presentan reservorios virales de VIH-1 más reducidos en comparación a individuos crónicamente infectados en manejo con terapia antirretroviral (CiART) y una mejor capacidad de detección de antígenos mutados de VIH-1, provenientes de estos reservorios, lo cual implica una menor probabilidad de escape viral (27).

Estos reservorios se componen de provirus, los cuales son secuencias genéticas que contienen la codificación para las proteínas virales del VIH. Los provirus pueden ser secuencias intactas (IPs) o provirus defectuosos. Se ha visto que en los ECs ocurre una menor replicación de proteínas provenientes tanto de los provirus intactos como defectuosos (27,28). Aun así en estos individuos

existen una cantidad menor de grandes IPs frente a los CiART (14,29). Sin embargo, tanto en ECs como en CiART se mantiene la proporción entre IPs y secuencias de provirus defectuosas (27,30).

Por otro lado, se encontraron menos células con provirus competentes para replicación viral y menos cantidad de ADN integrado al huésped (8,14,30). Lo primero puede estar dado a que en ECs los provirus tienden a insertarse en regiones génicas reprimidas o con heterocromatina, es decir, lugares del ADN del huésped en donde al ser insertados los provirus no pueden replicar sus productos y por lo tanto estas células permanecen en estado de latencia. Esto puede ser consecuencia de mecanismos inmunológicos que ejercen presión selectiva sobre el virus (27,29,31).

Una causa que puede contribuir a la no depleción de linfocitos CD4+ es la expansión clonal de estos lo cual se ha evidenciado gracias a inmunoensayos en donde se encontraron provirus idénticos que codifican para Gag y Env en múltiples linfocitos TCD4, siendo muy poco probable que estos provirus sean producto de la replicación viral, lo cual puede ser debido a la alta variabilidad en la replicación producida por la polimerasa del VIH, significando así que este patrón de provirus idénticos es producto del huésped y no del virus. Eso implica que el sistema inmune puede reconocer estas células infectadas pero debido a que están en estado latente no las elimina sino que tiene predilección por aquellas que expresan antígenos y están en estado de replicación activa. Lo anterior sugiere que la alta frecuencia de provirus idénticos no este dada por una infección de una misma cepa de virus que tenga predilección por sitios con heterocromatina, sino que los ECs ejercen mecanismos inmunes de eliminación selectiva gracias a los cuales pueden eliminar únicamente a las células infectadas transcripcionalmente competentes y permitir que las que están en estado de latencia lleven a cabo expansión clonal (14,32).

#### 7.1.1.3 Defectos virológicos

Un factor importante en la progresión de ECs que se ha observado son los defectos presentes en virus de estos pacientes. Es un hallazgo común encontrar virus con una baja capacidad para replicar, bajo rendimiento o con defectos en algunas de sus proteínas (16,33). Dentro de las proteínas más mutadas se encuentran aquellas relacionadas con Gag, las cuales al estar mutadas si bien dificultan su reconocimiento, no pueden ejercer su función de manera efectiva y al ser proteínas cruciales para el VIH contribuyen al control de la enfermedad. Lo anterior sugiere que los factores protectores del huésped ejercen una presión inmunológica selectiva que hace que Gag sea mutada facilitando así el trabajo de los linfocitos TCD8 (15). En segundo lugar se encuentra Nef, otra proteína importante encargada de disminuir la expresión de CD4, MHC-I y producir mayor infectividad viral. Se han descrito mutaciones de esta asociadas a ECs las cuales se cree ayudan al control de la enfermedad ya que se ven afectadas las funciones mencionadas anteriormente (34). Sin embargo, estos polimorfismos parecen ser también producto de la presión inmune ejercida por las células citotóxicas en combinación con las células presentadoras de antígeno (9,16).

Otra mutación observada fue en la región V1 de la proteína Env la cual mostraba generaba una elongación de esta, siendo más inefectiva y permitiendo más fácilmente el reconocimiento por parte de bNAbs en ECs, teniendo además una mala afinidad por CD4 y una mala capacidad de transferencia (15,31).

### *7.1.2 Factores asociados al sistema inmune*

#### *7.1.2.1 Sistema inmune adaptativo*

#### *7.1.2.2 Linfocitos TCD8 altamente eficaces*

Los linfocitos TCD8 son los encargados de mediar respuestas citotóxicas, por ejemplo, eliminando linfocitos TCD4 infectados (15). Se ha observado que en los ECs hay una mejor respuesta de

linfocitos TCD8 ya que son más polifuncionales. Lo anterior debido a que tienen una mayor activación, mejor liberación de granzima B, perforina y secreción de citoquinas tales como INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2 y MIP-1B (9,35). Estos son capaces de eliminar hasta el 80% de los linfocitos TCD4 infectados, sobre todo en combinación con inmunomoduladores como el TNF- $\alpha$  se asocia a una respuesta más eficiente siendo capaces de reconocer células infectadas en estado de latencia (31).

Otra característica que se ha visto en los ECs es una mayor afinidad por proteínas Gag como lo son P27 y P24 (9,15,16,35). A pesar de lo anterior dicho, esta respuesta por parte de los linfocitos TCD8 es evadida cuando hay “mutaciones de escape” que impiden el reconocimiento de las células infectadas, esto se ha visto sobre todo en proteínas Gag (15,16). No obstante, linfocitos TCD8 en asociación con individuos con HLA-B\*57 han demostrado reconocer no solo epitopes codificados sino una mayor variedad, esto debido a que estos alelos protectores hacen que se presenten menos péptidos propios en el timo haciendo que los linfocitos T tengan una menor variedad de residuos para reconocer antígenos virales haciendo que se incremente así el espectro de linfocitos T para reconocer mayor variabilidad de epítopes (16).

Otro aspecto en el cual se diferencian los ECs frente a los progresores crónicos es que en tejidos linfoides, donde normalmente hay mayor replicación viral debido a una respuesta deficiente de linfocitos citotóxicos, los ECs muestran menores cantidades de ADN, ARN viral y linfocitos TCD4 infectados. Si bien no es claro el mecanismo por el cual existe un control de la infección en tejidos linfoides, aunque se observado que hay una baja respuesta citotóxica por parte de linfocitos TCD8, se atribuye este control viral a respuestas no citotóxicas basadas en la secreción citoquinas como CCL5, IL32, RNASE1 entre otras (36). Esto significa que los linfocitos TCD8 ya sea en tejidos linfoides o en plasma muestran una activación mayor con respuestas mas eficientes citotoxicas, no

citotóxicas y específicas hacia VIH siendo posible el control de la infección por VIH-1 en ausencia de tratamiento (17,37).

Finalmente otra apreciación que se puede distinguir entre los linfocitos TCD8 de ECs frente a los progresores es el inmunometabolismo. En progresores se ha visto un aumento en la utilización de vías de señalización relacionadas con glicolisis y un aumento del aminoácido Valina el cual al acumularse genera mayor estrés oxidativo y por consiguiente daño mitocondrial (38). Por el contrario en ECs se ha visto mayor concentración y síntesis de lípidos los cuales ayudan a la diferenciación de linfocitos T y mejora la respuesta efectora en linfocitos TCD8 de memoria (31,38).

#### 7.1.2.3 Factores genéticos que impiden agotamiento de linfocitos T CD4+

Se ha evidenciado que los cambios epigenéticos en los linfocitos TCD4+ están relacionados también con cierto patrón con el estado de progresión de la enfermedad por VIH. Se han observado patrones diferenciales en el genoma dependiente de la capacidad para manejar la replicación del VIH y de si se había iniciado o no la terapia antirretroviral (39). Por ejemplo, el hecho de que la infección viral per sé altera la expresión de genes y modifican la estructura de la cromatina. Por otro lado, el genoma viral presenta ciertos cambios por algunos de los mecanismos para regular su transcripción, además de ciertos factores extrínsecos como el estilo de vida y la presencia o no de fármacos antirretrovirales, influyen en estos mecanismos epigenéticos (39).

Un estudio evalúa el perfil de metilación del ADN de todo el genoma in vivo en linfocitos T CD4+ de personas VIH negativas y personas con VIH con diferentes fenotipos de control viral, grados de progresión de la enfermedad (ya sean virémicos, en esquema HAART y elite controllers) (39). En este estudio, se observan 129 sitios de metilación de Citocina-Guanina (CpG) diferencialmente en individuos virémicos vs HIVneg, 162 sitios en individuos virémicos vs individuos con HAART y 441

sitios en individuos virémicos vs elite controllers. Estos resultados confirman no solo que la infección por VIH modifica el perfil de metilación del ADN de las células diana in vivo, sino también que estas modificaciones epigenéticas difieren según el estado de progresión de la enfermedad por VIH y el control de la infección (39).

Con respecto a cambios epigenéticos específicos, encontramos que la hipermetilación del gen TNF tiene una importancia clara en individuos virémicos (39,40). Varios estudios han demostrado que los miembros de receptores TNF tienen una labor importante en la infección por VIH, afectando diferentes etapas del ciclo de replicación del virus y siendo capaces de aumentar la transcripción del VIH a través de la activación de la vía de señalización NF- $\kappa$ B (40). Adicionalmente, se ha demostrado que la expresión de TNF se regula por la metilación del ADN, y que el TNF se relaciona con la disminución de las células T y la inflamación crónica durante la infección viral crónica (40). La hipermetilación de la región promotora de TNF y los mayores niveles plasmáticos en los individuos virémicos que observamos podrían constituir un mecanismo homeostático para la regulación a la baja de la expresión de TNF y los niveles plasmáticos para disminuir la activación inmune y la expresión del VIH (39,40).

Con respecto a las diferencias en la metilación entre individuos virémicos y elite controllers, observamos que los genes TRIM69 e ITGB2 estaban hipometilados en este último grupo. Estos resultados sugieren que la expresión de estos genes podría aumentar y, por lo tanto, desempeñar un papel en el control de la replicación del VIH en ausencia de cART (39). La hipometilación de ITGB2 en elite controllers puede aumentar su expresión, mejorando así la respuesta inmune contra el VIH y ayudando potencialmente a controlar la infección por VIH en ausencia de terapia antirretroviral, las células T y la inflamación crónica durante la infección viral crónica (39,40).

Otro factor que altera la historia natural de la infección por VIH relacionado con linfocitos TCD4+, es la baja expresión de CCR5 (41). En un estudio se documentó la correlación inversa entre la expresión de CCR5 en linfocitos TCD4+ específicas de VIH y su frecuencia en sangre, respaldando así de que, entre una menor expresión de CCR5, se protege más a esta población celular del agotamiento in vivo (41). Se identificaron 2 pacientes con mutaciones en este correceptor (CCR5), las cuales eran una combinación de CCR5 $\Delta$ 32 (del cual ya hemos mencionado) y Q280P, las cuales mantenían la unión con el VIH, pero limitaban de manera importante su propagación (41). Los principios que respaldan este hecho es que la estimulación específica de antígenos Gag de las células T CD4+ del paciente in vitro condujo a una regulación a la baja de CCR5 más marcada en los pacientes con estas mutaciones que en el grupo con antirretrovirales y, por otro lado, la estimulación repetida con antígenos Gag indujo una regulación a la baja persistente de CCR5 (41).

Se ha mencionado, en los últimos años, la relación entre la expresión de receptores inhibitorios asociados con el agotamiento de células TCD4+ y la disminución de respuesta viral en elite controllers, como lo son: programmed cell death-1, CTLA-4, y TIGIT (42). Se encontró que el patrón de expresión de estos receptores inhibitorios mencionados se reduce sustancialmente en los elite controllers, en comparación con individuos virémicos o tratados con HAART, siguiendo un patrón similar a individuos sanos (42). Por lo tanto, se considera que los elite controllers se encuentran en un estado denominado “saludable” de expresión de receptores inhibitorios en células TCD4+, empeñando una labor importante en el control de la infección por VIH (42).

### *7.1.3 Factores asociado al sistema inmune innato*

#### *7.1.3.1 Polimorfismos del antígeno leucocitario humano*

El antígeno leucocitario humano (HLA) es una región génica que codifica para la producción del complejo mayor de histocompatibilidad- I (MHC-I) el cual se encarga de la presentación de antígenos



por parte de las células presentadoras de antígenos hacia los linfocitos CD8; existiendo así dentro del MHC-1 los tipos HLA-A, HLA-B y HLA-C (31,35). Sin embargo, la proteína nef encontrada en el VIH, se encarga de impedir el reconocimiento de antígenos por parte del MHC-1 disminuyendo la expresión de este, evitando así la presentación antagónica hacia los linfocitos TCD8 y natural killer (34).

En múltiples estudios se han descrito más polimorfismos del HLA-B que han conferido protección frente a la infección por VIH (35,43). Los más comunes son el HLA-B\*57, HLA-B\*27 confiere un reconocimiento más efectivo de linfocitos TCD4 tanto activados como en estado de latencia en comparación con individuos progresores haciendo así un mejor control de la infección (9,15). Lo anterior es debido a que estos HLA-B reconocen proteínas virales como nef y gag para presentarlas a los linfocitos TCD8 con el objetivo de realizar una respuesta dirigida. Se encontró una relación inversa entre la replicación viral y las mutaciones escape virales en Gag, lo cual significa que hay un efecto de “presión inmunológica” que obliga al virus a realizar mutaciones en estas proteínas costándole en algunos casos la efectividad de estas (15,16,44).

Por otro lado, se observaron alelos relacionados con rápida progresión del VIH tales como HLA-B\*35 y HLA-B\*27:05. También se ha visto individuos que son capaces de controlar el VIH por medio de otros mecanismos en los cuales los HLAs protectores no tuvieron ninguna relevancia (45). Sin embargo, según un estudio hay una relación significativa entre el subtipo de VIH o “clado” y la efectividad de los HLAs al momento de reconocer epítopes virales. Eso debido a que ciertos HLAs tienden a reconocer proteínas específicas del VIH, como por ejemplo Gag, las cuales pueden tener varios polimorfismos según el tipo de VIH. Esto puede variar entre poblaciones ya que suele haber una prevalencia distinta tanto de HLAs como de subtipos de virus, explicando en parte aquellos casos en los que un HLA protector no es efectivo en la progresión del VIH (44). Además, cabe resaltar que

no todos los ECs son iguales y por ende, evolucionan diferente debido a sus características inmunes y virológicas individuales (10).

#### 7.1.3.2 Otros factores del sistema inmune innato

En cuanto al sistema inmune de los ECs se observaron varios aspectos. Estos presentan una mayor cantidad de células inmunes innatas y una mayor actividad de citoquinas tales como TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha$ , IL-2, e IL-4. Sin embargo, también presentan una mayor activación de los LTR2 y TLR4 los cuales se observaron llevaban a inflamación crónica generando una deprecio más rápida de linfocitos TCD4. Por otro lado, la activación de TLR7 y TLR8 contribuyen a la inhibición de la replicación viral, ayudando así a controlar el progreso de la enfermedad (46).

### *7.1.4 Factores asociados al sistema inmune humoral*

#### 7.1.4.1 Super anticuerpos contra VIH

La respuesta humoral había sido poco estudiada debido a que en ECs se encuentran menores títulos de anticuerpos neutralizantes (NAb). A pesar de esto, se empezó a observar que en individuos que progresaban en la enfermedad se encontraban una mayor cantidad de anticuerpos activados con mayor diversidad para neutralización. Lo anterior se debía a los largos tiempos de exposición antigénica, la alta variabilidad y carga viral, significando así que los ECs tenían menores títulos debido a la baja exposición hacia antígenos (47). Sin embargo, en contraste a los individuos que progresaban en la infección, los ECs a pesar de presentar bajos títulos de anticuerpos, estos tenían un espectro mucho más amplio de reconocimiento y neutralización frente a diferentes cadenas o tipos de VIH-1, denominándose así “anticuerpos ampliamente neutralizantes” o bNAbs (31). También se encontraron diferencias en la cantidad de células B presentadas en los ECs, puesto que estos tenían mayor cantidad de células B en reposo, las cuales contribuyen al control de la infección, a pesar de bajos niveles de

exposición a antígenos. En cambio, los progresores presentaban mayores títulos de células B de memoria activadas, sin embargo estas presentaban signos de deterioro por largos periodos de activación (31,47).

#### *7.1.5 Factores genéticos asociados*

Según análisis de factores moleculares y genéticos se encontró que TGF- beta 1 se encuentra sobreexpresado en ECs. Esta es una citoquina antiinflamatoria y antiimmunogenica que inhibe la replicacion viral por medio de la inhibición de la transcriptas reversa del VIH-1 en asociacionismo con otro inhibidor, BLIMP-1. Adicionalmente, TGF-beta 1 actualmente sobre el ciclo celular promoviendo la detención de este en la fase G1/S (48). Otros factores son CCNK, un regulador de la transcripcion que inhibe a la proteina viral nef, impidiendo la replicacion/transcripcion, y los complejos CDK9- CCNT1 que tambien se unen a nef inhibiendo la replicacion. (48)

En un metanálisis se encontraron 14 expresiones diferenciales de genes relacionados con la expresión inmune, movilidad celular y regulación de la muerte celular de VIH con una sobreexpresión de estos genes THBS1, SERPINB2, NR4A2, DYNLL1, FPR1, JUNB, HLA-DQB1, MS4A6A, ACTB, and ACTG1, cuyas funciones son poco conocidas. Por ejemplo, se ha observado que THBS1 media la adherencia celular frente al VIH-1 afectando la unión con la proteína viral gp-120, estando sobre expresada en ECs. Por otro lado, ACTG1 y ACTB alteran la producción y fusión en el VIH-1, encontrándose disminuida en su expresión en ECs (49).

En una secuenciacion de genes en ECs se encontró una asociación entre una disfunción de la vida de señalización NOD2, una expresión disminuida de TLR y una reducción de la producción de citoquinas proinflamatorias y genes estimulados por IFN (ISGs), por ende, contribuyendo a una

disminución de la inflamación crónica. No obstante estos ISGs y respuestas inflamatorias son positivas en el control de la infección en etapas iniciales (50). En cambio, vías de señalización de PI3K-AKT y MAPK, las cuales interactúan con linfocitos TCD4 y TCD8 respectivamente, se encuentran sobreexpresadas (51,52). En relación con lo anterior, se observaron altos niveles de IFNs en progresores rápidos de VIH, lo cual influye en la depleción de los linfocitos TCD4 al generar un sistema inmune que se activa crónicamente (53). Por otro lado también se encontraron miRNAs disminuidos en ECs los cuales están involucrados en vías de señalización de mTOR, ERK e IKK, relacionadas con la respuesta inmune mejorada (54).

#### *7.1.6 Otros factores genéticos asociados*

El receptor de citocinas CCR5 es un receptor de citocinas compuesto por 352 aminoácidos, que reacciona a estímulos de citocinas redireccionando a otros leucocitos, participando en la angiogénesis y respuesta inmune además (55,56).

En 1996 se describió una delección de 32 aminoácidos la cual afectaba la conformación del segundo loop extracelular del receptor CCR5 la cual impedía que éste se expresara en la superficie de las células quedando confinado al interior de la membrana (55). Si bien se sabe que este correceptor es clave en la entrada del VIH a la célula blanco hay que tener en cuenta que no siempre se usa. Esto es debido a que existen dos diferentes tropismos de VIH, la cepa M-VIH y la cepa T-VIH. La primera se refiere a la cepa de VIH- Macrófago que utiliza el receptor CCR5 para entrar, la cual además suele estar presente en etapas tempranas de la infección teniendo una disminución menos rápida del conteo de linfocitos CD4-positivos mientras que la segunda cepa infecta los linfocitos CD4 utilizando el correceptor CXCR4 apareciendo generalmente en etapas más tardías de la infección y causando una disminución más agresiva del conteo de linfocitos CD4-positivos (56).

Por otro lado, la mutación delta 32 puede estar en uno o en los dos alelos de un individuo siendo así este heterocigoto y homocigoto para la mutación respectivamente. La heterocigosidad se

ha asociado con una progresión más lenta del VIH hacia SIDA, por lo que a algunos pacientes se les llaman “progresores lentos o controladores viremicos” mientras que la homocigosidad está más asociada con una resistencia a la infección por VIH. (56,57)

Una de las teorías sobre el origen de esta mutación refiere que es una mutación única que sobrevivió a lo largo de las generaciones gracias a la presión de la selección natural y que surgió entre 275 a 1875 años atrás. La mutación se cree que tuvo un origen en Europa, pero se diseminó a lo largo de varias partes del mundo siendo la prevalencia de esta en Europa del 10% aproximadamente (55).

Aunque hay estudios que muestran que la mutación de CCR5 delta 32 no confiere resistencia frente al VIH, esto es parcialmente cierto ya que esto ocurre dependiendo del tipo de cepa de VIH que infecta al individuo con la mutación delta 32. Puesto que, si infecta una cepa M, la cual usa receptores CCR5, la mutación delta 32 sí confiere resistencia, mientras que, si la cepa que infecta al huésped es una que usa los receptores CXCR4, así el receptor CCR5 no se exprese, el virus de VIH igual entrará a la célula. Cabe resaltar que la cepa que infecta por receptores CCR5 es más prevalente entre la población.

Esto significa que un individuo con mutación delta 32 podría contagiarse por esta última cepa debido a que es susceptible que ésta entre por otro tipo de receptor (58). Todo lo anterior nos podría indicar que la mutación delta 32 confiere una resistencia parcial al VIH puesto que depende de la cepa a la cual exponga el individuo que posea esta mutación.

Hay evidencia de que una variante de CCR2, que se conoce como CCR2-64I, se relaciona estrechamente con la ralentización en el avance de la infección por VIH, sin importar la condición de CCR5D32 (59). Por otro lado, se conoce que un polimorfismo A/G en la región promotora de CCR5 interfiere también en la evolución del VIH/SIDA. Siendo la progresión de la enfermedad 3.8 veces más lenta en los individuos con el genotipo G/G que las personas que poseen el genotipo A/A (59).

Existen además otro tipo de moléculas que en los últimos años han sido reportadas como factores que ralentizan de manera importante la progresión del VIH, un ejemplo importante sería el receptor de vitamina D (VDR) y su polimorfismo rs2228570, el cual se demostró su acción protectora en pacientes infectados con VIH en la progresión a SIDA en Europa (60).

Por otro lado, en un estudio de una población de 570 cameruneses entre 1 a 19 años se estudiaron 5 mutaciones asociadas a resistencia en la adquisición y en la progresión del VIH en 168 de estos participantes: TRIM 5 alpha, CCR5 promoter 59029 G, CCR2 64I y SDF1-3'A (TRIM 5<sup>a</sup>) (61). Se encontró TRIM5 alpha Q al ser un modulador del sistema innato del huésped puede restringir ciertos factores impidiendo así la replicación del VIH lo cual conlleva a que dificulte tanto la infección en el huésped como la progresión ya que en el estudio se encontró que el genotipo heterocigoto estuvo más presente en los progresores lentos que en los progresores rápidos con diferencias significativas (61). En cuanto a la mutación de CCR5 promoter 59029 G se encontró que estaba más presente en su variante de genotipo homocigoto en los progresores lentos y en los no progresores a largo plazo en comparación a los progresores rápidos; aunque en no se hayan obtenido los mismos resultados con los individuos con el genotipo heterocigoto (TRIM 5<sup>a</sup>). En cambio, la mutación CCR2 64I estuvo más presente en individuos progresores lentos y no progresores a largo plazo en su variante de genotipo heterocigota ya que un solo individuo, el cual fue progresor rápido, presentó el genotipo homocigoto (61). Finalmente, el alelo homocigoto protector SDF1-3'A (3'A/3'A) no estuvo presente en el grupo de estudio y el "tipo salvaje" (3'G/3'G) se encontró distribuido uniformemente en los progresores rápidos, lentos y no progresores a largo plazo por lo que no se concluyó asociación significativa a resistencia a infección o progresión por VIH-1 en este estudio. (61)

## *7.2 Casos de evidencia de resistencia al VIH*

### *7.2.1 El Paciente de Berlín*

En el año 2009 se presenta el caso de un paciente denominado “el paciente de Berlín” a quien se le hizo un trasplante de células hematopoyéticas de un paciente donante que contenían la mutación delta 32 (62). Cabe resaltar que el paciente era heterocigoto para delta 32 (63). El paciente tenía 40 años y padecía de una leucemia mieloide aguda FAB M4 (Leucemia mielomonocítica aguda) que no tenía alteraciones genéticas que se le había diagnosticado en 2007 mientras que el VIH que padecía se le había diagnosticado hace más de 10 años (62,64). El VIH había sido tratado con terapia HAART por 4 años y no presentaba progresión a SIDA. Su recuento de linfocitos TCD4+ era de 415 por cm<sup>3</sup> y no tenía ARN detectable de VIH-1. El paciente se sometió a dos regímenes de quimioterapia con radiación total corporal para su acondicionamiento. En el primer régimen presentó eventos adversos de toxicidad hepáticos y renales por lo cual se le discontinuó la HAART lo que llevó a un rebote viral. Debido a esto se reanuda la terapia HAART y al cabo de tres meses ya no tenía ARN de VIH-1 detectable. Siete meses después de la presentación de la leucemia el paciente tuvo una recaída. Por lo que se decidió hacer el trasplante de médula ósea. Para este se encontró a un donante que tenía un HLA idéntico al del receptor con la mutación CCR5 delta 32. Para esto se sometió el receptor de nuevo a un régimen de quimioterapia (62).

Una vez hecho el régimen de acondicionamiento se le trasplanta tejido y este se adaptó a los 13 días. Cabe resaltar que se administró terapia HAART hasta el día del primer trasplante. Luego de este trasplante se presentaron efectos adversos hepatotóxicos y renales además de rechazo al tejido. La leucemia reincidió una segunda vez a los 332 días haciendo que el ‘quimerismo’ quedara al 15% lo cual se trató con un nuevo régimen de quimioterapia más irradiación y al día 391. El quimerismo completo luego de este segundo trasplante se alcanzó a los 61 días. A pesar de esto según otros estudios se observó que la eliminación completa de células TCD4+ periféricas del receptor se dio a los 2 años retornando a niveles normales en una persona adulta saludable de esa edad (62,65,66).

Se analizaron las variantes virales que poseía el paciente según el tipo de receptor que usaba el VIH-1 de este y se encontró que usaba el receptor CCR5 en mayor proporción y solo en un 2.9% para las variantes X4 y combinadas (X4 y R5). (62)

La respuesta humoral de células T específicas contra VIH era alta antes del trasplante de células hematopoyéticas mientras que posterior a este se redujeron hasta volverse negativas. En otros estudios realizados en diferentes laboratorios 3 años más tarde se evaluaron de nuevo estas respuestas celulares en comparación con pacientes no infectados por VIH, pacientes tratados crónicamente con HAART además de pacientes infectados crónicamente con VIH pero controlados, también llamados “controladores elite”; y observo que la respuesta de citoquinas del paciente de Berlín fue comparable con los niveles en pacientes no infectados pero también más bajo que pacientes tratados con HAART controlados además de mucho más bajo que los controladores elite (62,64). Los resultados de los anticuerpos a los 625 días fueron positivos para proteínas de la envoltura como gp120 y gp41 mientras que proteínas de gag como p24 disminuyeron marcadamente. En otro estudio posterior se hizo un nuevo análisis por western blot en donde se obtuvo + 2 (fuertemente positivo) para anticuerpos contra gp160, +/- para p24 y negativo para otras bandas. Además, se utilizó el ensayo VIH-1/2 VITROS sin diluir con el cual los anticuerpos específicos para VIH fueron fácilmente detectables en 4 puntos a través del tiempo. Sin embargo, se observó que estos estaban muy por encima de los anticuerpos de un individuo negativo, pero por debajo de aquellos individuos infectados antes y después de terapia ART. (62,64)

La cuantificación de la viremia se hizo por medio de ensayos PCR de ADN y ARN los cuales después del trasplante permanecieron a niveles indetectables. También se cuantificó ADN proviral el cual se mantuvo indetectable en un año de seguimiento exceptuando en el día 20 en el cual se evidencio para los locus de *env* LTRs además del día 61 también para el locus de *env* (62). En los resultados de años posteriores se detectó ARN VIH plasmático en 2 de los 4 laboratorios (64). En el



primer laboratorio se detectó 3 de 10 réplicas a 1-2 copias en la primera muestra. En la segunda muestra se detectó 1 de 24 réplicas a 70 copias. En la 3 muestra se detectó 0 de 24 réplicas. En otro laboratorio se hizo una única medición y se detectó 2 de 6 réplicas cada una a 4-5 copias. En cambio, en células mononucleares sanguíneas periféricas no se detectó ADN o ARN de VIH (64). Por otro lado, se detectó ADN de VIH-1 en biopsias intactas de intestino y recto. El ARN no se detectó en estas mismas. En un segundo tiempo se tomaron muestras para analizar en 2 laboratorios por secuenciación completa de transcriptoma y no se encontró ARN o ADN. Se analizaron también tejido de ganglio inguinal por secuenciación completa de transcriptoma y LCR cuyos resultados dieron negativos para ADN de VIH-1. (62,64)

La expresión de CCR5 en mucosa de intestino y rectal a los 159 días en macrófagos CD3+/CD4+ aún se observaba mientras que esta estaba ausente en linfocitos TCD4+ (62). En años posteriores se estudió la expresión de CCR5 por medio de secuenciación completa de transcriptoma de ganglios linfáticos, células mononucleares periféricas sanguíneas, células ileales y células rectales dentro de las cuales las lecturas fueron consistentes con la mutación delta 32. Sin embargo, se detectó ARNm de CCR5 en células mononucleares periféricas sanguíneas que en últimas puede reflejar que las células no estaban expresando el gen o que la transcripción de los genes es inestable (64)

Se estudiaron células mononucleares periféricas sanguíneas por PCR en 4 laboratorios diferentes cada una en un tiempo diferente y no se detectó ARN o ADN de VIH. Además, no se encontró ningún virus competente para la replicación en células TCD4 + periféricas obtenidas de leucoféresis y flebotomía venosa en un segundo tiempo (62). Existen dos hipótesis, la primera es que los resultados positivos de los laboratorios son falsos-positivos por dos posibles razones, la primera es que haya una amplificación del virus inespecífica y cruzada con otros virus como por ejemplo retrovirus endógenos; y la última es que haya una contaminación de la muestra por otros virus de laboratorio. La segunda hipótesis es que los niveles persisten puede ser que sí se encontraron verdaderos niveles positivos. Pero estos dependen de la homogeneidad de la muestra y la detección

de estos dependen de la sensibilidad del ensayo, del lugar de la muestra, del tamaño de la muestra, etc. Sin embargo, la existencia de estos niveles positivos no es de mucha relevancia puesto que la mayoría pueden ser ARN o ADN proviral que permanece en estado silencioso y/o es defectuoso. (62–64)

Otro factor a tener en cuenta es que con las muestras obtenidas no se pudieron obtener cultivos con virus competentes para la replicación como si se obtienen de los individuos con ART. En cambio, los ensayos no son muy sensibles para los pacientes “controladores elite” (62). Cabe resaltar que solo se hicieron cultivos de las células linfocitos TCD4 + periféricos para luego analizar ADN de VIH, dejando por fuera al plasma o intestino, lugares en los que si se detectó VIH. (64)

Las respuestas de linfocitos T bajas y el número decreciente de anticuerpos contra el VIH al estar menores a los pacientes crónicamente tratados con ART y a los “controladores elite” indican niveles bajos o ausentes de antígeno. Respecto a esto hubo preocupación y fue que la producción de linfocitos B y T se hubiera interrumpido de manera irreversible. Sin embargo, a los 9 meses después del trasplante el paciente de Berlín presentaba anticuerpos a niveles normales contra otras infecciones incluyendo algunas infecciones latentes virales. (62,64,66)

Dada a las múltiples señales negativas y bajas respuestas celulares al VIH existe la posibilidad de que las muestras positivas fueran falsos positivos. No obstante, no se puede confirmar esto puesto que existen limitaciones tanto para la detección como para la amplificación de secuencias raras. Además, hay que recordar que no se hizo amplificación de los sitios en los que sí se encontraron muestras positivas (62). Es controversial que se obtengan una o más señales positivas de PCR, pero en las muestras anteriores no se detectó el VIH. Esto puede ser porque al estar el VIH en niveles tan bajos puede haber focos raros que son pasados por alto en la detección. La sobreinfección por la cepa X4 se consideró, pero hay argumentos en contra como lo son que su progresión es sostenida y rápida, es infrecuente en individuos con mutación delta 32 y además la propagación ocurre por un número bajo de viriones que se propagan por CCR5. (64)

Este año el paciente lleva 12 años en remisión y algunos autores afirman que este es el primer caso “curado” de VIH (64). Por último, se ha propuesto en anteriores estudios tres (3) principios para la remisión . El primero es el régimen de acondicionamiento que produce hablamiento de los linfocitos del hospedador y promueve la adherencia del tejido del donante. Habla del régimen FLAMSA combinado con agentes citotóxicos (ciclofosfamida) y TBI; y el LACE usado especialmente para el linfoma de Hodking del paciente Londres. El segundo es el efecto que produce la enfermedad hospedador versus tejido en eliminar los reservorios tanto de células malignas como de VIH. Finalmente, el quimerismo rápido y de alto porcentaje de delta 32 y los efectos de esta mutación en la progenie del sistema inmune de los pacientes. (64,66)

### *7.2.2 Paciente de Londres*

En Londres se expone lo que sería el segundo paciente curado de VIH-1, siendo el caso más reciente, pues su reporte de caso fue publicado inicialmente en 2019 (67). Se trata de un hombre quien fue diagnosticado con infección por VIH-1 en el año 2003 quien no fue tratado ni recibió medicación hasta el año 2012, donde se le inició su terapia antirretroviral que constó de efavirenz, emtricitabina, tenofovir y disoproxil fumarato. A finales de ese mismo año, fue diagnosticado con un linfoma de Hodgkin, del tipo esclerosante nodular, en ese momento en estadio IVb, lo que significó haber sido diagnosticado en una etapa avanzada y con afectación a otros órganos extralinfáticos. Por lo tanto, fue tratado con quimioterapia para su cáncer y, al iniciar su medicación, tuvo que ser modificado el esquema antirretroviral para adecuarse a sus necesidades, siendo raltegravir, emtricitabina, disoproxil fumarato y tenofovir los fármacos de elección (67). Posteriormente, se documentó una suspensión de 5 días de duración de la medicación, en la cual no se evidenció un aumento preocupante de la carga viral, siendo de 1500 copias/ml. Se documentó luego una resistencia de la terapia antirretroviral, por lo que se reemplazó con un nuevo esquema: lamivudina, dolutegravir y rilpivirina, siendo efectivo logrando una supresión del virus. Adicionalmente, en marzo del año 2016, se logró una remisión

metabólica exitosa de sus patologías, por lo que fue considerado como candidato para trasplante de células madre hematopoyéticas (67). En este punto, el paciente recibió con éxito el trasplante de células madre, de otra persona que, si bien no contaba con una compatibilidad total, fue la mejor opción y tenía la mutación CCR5Δ32. Para no desarrollar enfermedad injerto vs huésped, entró en tratamiento con ciclosporina-A y metrotexato, continuando su terapia antirretroviral durante todo el proceso. Llegado el día 77 pos-trasplante, el paciente desarrolló un cuadro fe fiebre y síntomas gastrointestinales difusos que no requirieron tratamiento para su remisión. Luego, en el día 85 pos-trasplante, recibió medicación por una reactivación del CMV y Epstein-Barr que resolvió sin problemas. (68)

Su esquema antirretroviral se mantuvo mucho tiempo después hasta el día 510 pos-trasplante que fue el punto en que se interrumpió. En este momento, septiembre del 2017, se describe una ausencia de carga viral, ADN del VIH-1 y ARN del VIH-1 indetectable en el tejido del paciente. Existiendo una aceptación completa del injerto con mutación CCR5Δ32, los linfocitos TCD4 y CD8, perdían el correceptor CCR5, imposibilitando la infección con la partícula viral con afinidad este correceptor. Se describe que, el reservorio del VIH-1 antes del trasplante, mostró 0,286 unidades infecciosas por millón de células T. Luego del trasplante, correspondiendo al día 876 sin terapia antirretroviral, la carga viral es menor de 0,063 unidades por millón de células T. (67,68)

### *7.2.3 Paciente de Duesseldorf*

Como fue mencionado previamente, se reporta que los pacientes de Berlín y Londres son los únicos casos curados de VIH luego de trasplante de células madre hematopoyéticas [42][51]. Sin embargo, en la literatura se halla evidencia de un aparente tercer caso en remisión de VIH, también después del trasplante de células hematopoyéticas con la mutación de CCR5-d32, el llamado “paciente de Duesseldorf” (11).

En la Conferencia sobre Retrovirus y Enfermedades Oportunistas (o CROI, por sus siglas en inglés), realizada en febrero del año 2016, la Universidad de Duesseldorf presentó un caso sobre un paciente masculino de 41 años infectado con VIH desde el año 2010, el cual también se le diagnosticó leucemia mieloide aguda en el año 2011. Estuvo con un esquema antirretroviral inicial con tenofovir/emtricitabina + darunavir, el cual fue modificado en varias ocasiones, ya sea por evitar la interacción al comienzo de sus quimioterapias en 2011, por una recaída de su leucemia mieloide aguda en 2012, o al momento de prepararse para el trasplante de células madre (11). El último cambio de su terapia antirretroviral constó de fludarabina y treosulfán como preparación al momento de recibir  $8,74 \times 10^6$  / kg de células madre de sangre periférica no modificadas de una donante femenina con mutación CCR5-d32. No hubo complicaciones relacionadas con el trasplante y, desde este procedimiento hasta el día de la conferencia, este paciente ha recibido su terapia antirretroviral con Abacavir/Dolutegravir/Lamivudina. Desde entonces, la carga viral ha permanecido indetectable en plasma, así como una biopsia rectal realizada en 2015 y una biopsia de médula ósea realizada también en 2015. (11)

Se concluyó con este caso que, similar que, en el paciente de Berlín y el paciente de Londres, las pruebas microbiológicas realizadas reportan que la infección por VIH-1 parece haber sido suprimida, pudiendo ser este el tercer caso de un paciente curado de VIH luego de un trasplante de células madre hematopoyéticas con mutación CCR5-D32. (11)

## 8. Discusión

El gran obstáculo para la cura del VIH son sus reservorios almacenados en forma provirus en células blanco, estas muchas veces están inactivas por lo cual no pueden ser eliminadas fácilmente por el sistema inmune puesto que este estado de inactividad o latencia dificulta el reconocimiento del sistema inmune encargado de eliminarlo en personas sin mutaciones genéticas asociadas (14). Este aspecto es de especial importancia porque se puede permanecer años en esta fase de latencia e incluso en una multiplicación silenciosa. Por otro lado, no solo dificulta al sistema inmune el reconocimiento, sino que también obstruye el alcance de terapias farmacológicas como lo son la terapia HAART (7,8,14,27,30).

Si bien esta terapia ha mejorado la calidad de vida, la mortalidad y las complicaciones, presenta ciertos inconvenientes. El principal inconveniente es la significativa resistencia que se produce en los pacientes a esta terapia (19). A pesar de que son 25 los fármacos usados en esta terapia, varios pertenecen a varios grupos por lo que cuando se adquiere resistencia a un grupo dejan de estar disponibles varios fármacos para el tratamiento. Sumado a lo anterior, la resistencia puede ser antes del tratamiento o adquirida y no solamente la falta de adherencia es la causa de está. Es por esto que se deben buscar nuevos blancos terapéuticos para el control de la enfermedad, dando así alternativas a los regímenes conservadores de tratamiento ya establecidos actualmente. Esto permitirá a un grupo significativo de pacientes que no han tenido éxito con la terapia HAART tener una mejor calidad de vida (7,26) .

En relación a esto, se ha estudiado un grupo de pacientes llamados “controladores elite” (ECs) los cuales son capaces de controlar la infección por periodos de tiempos prolongados sin necesidad de terapia antiretroviral (14,15). Esto debido a que los ECs presentan mecanismos por los cuales logran evadir, reconocer y eliminar la infección por VIH permitiendo así un control de esta (16,17). Es por esto que se han vuelto objeto de estudio, ya que sus múltiples mecanismos que permiten el

control de la enfermedad podrían convertirse en futuros blancos terapéuticos alternativos a la terapia HAART.

Dentro de los principales problemas encontrados en las personas infectadas por VIH se encuentran los reservorios virales de este, los cuales se encuentran en forma de provirus en células infectadas, ya sea integradas o no al ADN, en estado de latencia haciendo difícil su reconocimiento y consecuentemente su eliminación. Esto no necesariamente es un problema en los ECs, en los cuales encontramos ciertas características diferentes como lo son una menor cantidad de provirus, la inserción de estos en sitios del ADN reprimidos y una expansión clonal de los linfocitos TCD4 infectados en estado de latencia (14,27,28). Esto implica una menor replicación de productos del virus y por lo tanto un entorpecimiento en la progresión de este. Además de esto, la expansión clonal se puede interpretar como un mecanismo de tolerancia inmunológica “propio” de los ECs, ya que se les permite a los linfocitos TCD4 infectados sin replicación activa llevar a cabo división celular puesto que no suponen una amenaza para el huésped ya que los provirus están en regiones génicas muy reprimidas (14).

En relación con lo anterior, se ha observado con frecuencia mutaciones en varias proteínas virales cruciales para la progresión de la enfermedad por VIH como lo son Gag, Nef y Env en los ECs. Estas mutaciones en las proteínas virales junto con los sitios de inserción de los provirus si bien pueden ocurrir por la alta tasa de variabilidad de la polimerasa (14), son más bien producto de una “presión inmunológica” llevada a cabo por el sistema inmune tanto innato como adaptativo de los ECs.

Otro cambio importante asociado al control de la infección en los ECs es el sistema inmune adaptativo e innato. Los ECs mostraron linfocitos TCD8 más polifuncionales (9,35), capaces de reconocer con mayor efectividad proteínas virales importantes como aquellas codificadas por Gag al punto de que está genera “mutaciones de escape” para evadir su detección. Eso implica que existe un reconocimiento frecuente de estas proteínas por parte de los ECs el cual ha forzado al virus a mutar

como medida salvadora, sugiriendo así que esta respuesta llevada a cabo por los linfocitos TCD8 es efectiva y no es nueva. Además, en algunos ECs cuando existe una asociación de los linfocitos TCD8 con TNF- $\alpha$  estos son incluso capaces de reconocer a células infectadas en estado de latencia, de lo cual se puede inferir que existe una respuesta más coordinada o efectiva entre citoquinas y células citotóxicas como los linfocitos TCD4 en los ECs (26). Esta respuesta específica también se puede observar en los tejidos linfoides, ya que a diferencia de los individuos progresores de VIH, los ECs son capaces de dar respuestas citotóxicas más dirigidas e incluso no citotóxicas por medio de la secreción de citoquinas como CCL5, IL31 y RNASE1 llevando a cabo así un control de la infección en una zona donde este es deficiente (36). Lo anterior significa que los linfocitos TCD8 de los ECs no solo tienen mayor espectro de reconocimiento frente a epítopes antigénicos, mayor potencia en la respuesta citotóxica sino que también contribuyen en respuestas no citotóxicas, pudiendo así alcanzar sitios en los cuales es muy difícil llevar a cabo un control. Esta hiperfuncionalidad de los linfocitos TCD8 se ha asociado a un “Inmunometabolismo” diferente a los demás individuos infectados por VIH ya que en los ECs, estos utilizan energía obtenida de metabolismo de lípidos contrario a los progresores, los cuales utilizan energía a base de vías glicolíticas (31,38). Esto implica una activación de vías de señalización diferentes entre estas diferentes poblaciones.

Por el contrario, en los linfocitos TCD4 se ha encontrado un mayor número de regiones con metilaciones en los ECs frente a individuos tratados con terapia antirretroviral e individuos no tratados progresivamente. Lo cual sugiere que una menor expresión de estos podría llevar a un mejor control de la infección. Además, a diferencia de los linfocitos TCD8, los TCD4 no se ven beneficiados de la activación de TNF- $\alpha$ . Esto pues debido a que una activación crónica mediada por TNF- $\alpha$ , si bien mejora la respuesta TCD8, conlleva a una depleción de los linfocitos TCD4. Esto puede ser beneficioso en etapas tempranas para obtener un control rápido de la infección, sin embargo, una activación sostenida de este conlleva a estados de inflamación crónica que llevan a una depleción de los TCD4 (39,40).



En cuanto al sistema inmune se han asociado polimorfismos del HLA predominantemente el HLA-B en los ECs que confieren un control de la infección. Estos en sinergia con el sistema inmune adaptativo presentan respuestas muy efectivas, ya que son la primera línea de ataque y reconocimiento frente al virus del VIH (9,15). No obstante, estos alelos protectores no siempre son efectivos. Eso está dado por los diferentes subtipos de virus además de la variabilidad en los HLAs entre las distintas poblaciones, lo cual puede dar combinaciones que no sean favorables incluso para los ECs (16,44).

Sin embargo, los HLAs no fueron los únicos factores del sistema inmune innato asociados a un control de la infección. También se observó una mayor cantidad de células inmunes innatas, una mayor actividad de citoquinas y receptores TLR. Esto se encuentra en estrecha relación con la expresión de TNF- $\alpha$  y conlleva de igual manera a estados de inflamación crónica afectando las poblaciones celulares de TCD4, a pesar de una buena respuesta inicial frente al control de la infección (46).

Producto de una respuesta citotóxica e innata efectiva se encuentra un mayor control de la infección, por ende, llevando a una menor disposición de antígenos en los ECs. Esto puede evidenciarse por una menor cantidad de títulos de anticuerpos, lo cual tendía a considerarse como algo negativo. Sin embargo esto es algo positivo, ya que los pocos títulos de anticuerpos disponibles en los ECs se veían obligados a tener un mayor espectro de reconocimiento de antígenos debido a la poca oportunidad que tenían de estar en contacto con estos, razón por la cual se les denomina “superantígenos”. Sumado a lo anterior, se puede también considerar como marcador positivo en los ECs, el mayor número de células B en reposo, lo cual evita tiempos de activación prolongados produciendo un desgaste indicando así que estos individuos presentan respuestas más dirigidas y controladas frente al virus.

Cabe resaltar que existen otras proteínas o factores de transcripción implicados en el control de la infección los cuales no son tan comunes y están descritos en la literatura pero no de una manera

tan amplia (48–50,52,69). No obstante existe una mutación en ciertos ECs que consiste en una delección de pares de bases que hacen que se de una expresión fallida de un receptor, que entre otras funciones, tiene como relevante en este caso, la internalización de ciertas cepas de VIH (55,56). Aun así, al igual que con mecanismos previos, está mutación no confiere un control absoluto de la infección frente a todas las cepas. Esto debido a que hay cepas de VIH que utilizan otras vías de señalización para la internalización en la célula (58).

Sin embargo, es de especial importancia mencionar esta mutación ya que existen 2 casos descritos de individuos en remisión luego de haberles realizado un trasplante de médula ósea, en el cual el donante, contiene la mutación genética “delta 32” (11,62,64,66,67). Si bien, este procedimiento no está indicado sino en poblaciones específicas, sirve de blanco para futuras terapias, pues estos individuos llevan una cantidad considerable de años sin recibir terapia antirretroviral pero sin presentar rebotes (62–65). Aun así, se realizaron estudios en distintos tejidos de estos individuos, los cuales mostraron que aún tenían niveles detectables de VIH, ya sea en forma de anticuerpos para proteínas específicas, provirus integrados en regiones reprimidas o copias virales muy bajas. Esto es importante puesto que genera incertidumbre a la hora de interpretar los resultados como una cura ya que se podría hablar de una remisión o cura funcional más no una cura completa al no obtener resultados más precisos por falta de sensibilidad en los ensayos realizados. Es por esto que sugerimos la creación de nuevos ensayos con mayor sensibilidad a los actuales, puesto que estas poblaciones de individuos controladores de la infección no son iguales a aquellos que progresan y por lo tanto no será preciso la realización de pruebas en estos primeros con ensayos no tienen una sensibilidad adecuada en su contexto.

De lo anterior se puede inferir que los ECs no presentan una sola vía por la cual logran un control de la infección por VIH sino que existen, múltiples factores que condicionan el curso de la enfermedad en estos individuos, como lo son los genéticos del huésped, epigenéticos, inmunológicos y propios del virus. Esto tiene un impacto positivo en futuros estudios, ya que implica que existe una

diversidad de mecanismos que podrían ser futuros blancos terapéuticos y que en caso de no lograrse un control por medio de uno, existirían más alternativas para el control de la infección por VIH. Desafortunadamente, aún queda mucho por descubrir acerca de los mecanismos exactos por los cuales los ECs logran un control de la infección por VIH sin la presencia de polimorfismos conocidos.

Resulta pertinente darle una mayor importancia al estudio de la transcriptómica y proteómica en estos pacientes, puesto que una limitación de esta investigación fue la baja cantidad de artículos relacionados con esta área. Esto debido a que la expresión génica en estos individuos juega un papel fundamental en la progresión de la enfermedad, ya que es la base para la realización de múltiples procesos efectores que se pudieron evidenciar en los múltiples estudios.

Adicionalmente, los ECs son individuos que son modelos de una “cura funcional” más no una cura absoluta. Esto no necesariamente tiene una connotación negativa, puesto que como se observó, estos individuos son capaces de convivir por años con estos virus en varios casos sin mayor repercusión llevando a cabo respuestas inmunes más dirigidas y controladas en lugar de respuestas radicales. Teniendo en cuenta esto, se considera que se debe optar por buscar una “cura funcional” en las nuevas investigaciones que se realicen y no una cura definitiva, la cual es más difícil de llevar a cabo y podría tener mayores efectos adversos.

## **9. Conclusiones**

Existe un gran obstáculo que existe para encontrar una cura contra el VIH son los reservorios inactivos de este o provirus. Si bien la terapia HAART ha mejorado el pronóstico de los pacientes infectados con VIH presenta aún problemas que han venido creciendo como lo son la resistencia de las cepas de VIH frente a ciertos grupos de medicamentos. Frente a esto se han buscado alternativas a lo largo de los años. Es por esto que se ha venido estudiando en años recientes una población de

individuos capaces de controlar la infección por tiempos prolongados sin terapia antiretroviral. Cabe resaltar que estos individuos logran el control de la infección no solo por un único mecanismo sino múltiples, los cuales varían entre poblaciones y regiones. Esto los hace modelos de estudios prometedores para futuros blancos terapéuticos que puedan ya sea sustituir o complementar la terapia HAART.

Por otro lado, es de resaltar que hay dificultades en la medición de muestras de estos pacientes puesto que los ensayos y pruebas que se utilizan hoy no tienen suficiente sensibilidad para pacientes con niveles de antígeno y anticuerpos por debajo de los límites de detección actuales, lo que significa que estos estén en remisión según los ensayos actuales pero esto puede variar con pruebas más sensibles. El uso de ensayos o pruebas más sensibles podría en un futuro establecer nuevos puntos de corte para establecer una definición de “remisión” más precisa.

Estos reportes de caso nos permiten mirar hacia el futuro en busca de nuevas alternativas basadas en la resistencia natural de algunas mutaciones genéticas para el desarrollo de fármacos que impidan la progresión del VIH o incluso técnicas de edición genética para impedir la absorción y replicación de este.

## 10. Glosario

**Controladores élite:** como individuos que llevan más de 30 meses sin terapia antirretroviral con mediciones con ensayos convencionales en los cuales tiene menos de 50 copias/ml de VIH y elevados conteos de células CD4 (14).

**Controlador virémico:** individuo que lleva más de 30 meses sin terapia antirretroviral con mediciones con ensayos convencionales en los cuales tiene menos de 2.000 copias/ml de VIH (14–17).

**Provirus:** estado del genoma de un virus ADN o ARN cuando se está replicando en sincronía con la célula hospedadora, en cuyo genoma suele integrarse. (32)

**HLA:** HLA proviene de las siglas en inglés Human Leukocyte Antigens, el cual encierra un conjunto numeroso de genes que se expresan en células nucleadas, siendo el complejo mayor de histocompatibilidad en la raza humana. Este sistema se localiza en el brazo corto del cromosoma 6 y su función es principalmente asegurar la respuesta inmune, diferenciando los tejidos, por ejemplo, los tejidos propios y lo ajeno. (70)

**Repetición terminal larga:** Conocido en inglés como LTR (Long Terminal Repeat), se define como la secuencia de nucleótidos que está en los extremos del material genético de un retrovirus que ya hace parte de la célula infectada del individuo afectado. (4)

## 11. Bibliografía

1. Dybul M, Attoye T, Baptiste S, Cherutich P, Dabis F, Deeks SG, et al. The case for an HIV cure and how to get there. *The Lancet HIV*. 2021 Jan;8(1):e51–8.
2. Montana JF, Ferreira GRON, Cunha CLF, de Queiroz AAR, Fernandes WAA, Polaro SHI, et al. The HIV epidemic in Colombia: spatial and temporal trends analysis. *BMC Public Health*. 2021 Dec 21;21(1):178.
3. Ghosn J, Taiwo B, Seedat S, Autran B, Katlama C. HIV. *The Lancet*. 2018 Aug;392(10148):685–97.
4. Engelman A, Cherepanov P. The structural biology of HIV-1: mechanistic and therapeutic insights. *Nature Reviews Microbiology*. 2012 Apr 16;10(4):279–90.
5. Eggleton JS, Nagalli S. Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). 2022.
6. McCluskey SM, Siedner MJ, Marconi VC. Management of Virologic Failure and HIV Drug Resistance. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(3):707–42.
7. Lu DY, Wu HY, Yarla NS, Xu B, Ding J, Lu TR. HAART in HIV/AIDS Treatments: Future Trends. *Infect Disord Drug Targets*. 2018;18(1):15–22.
8. Tamalet C, Devaux C, Dubourg G, Colson P. Resistance to human immunodeficiency virus infection: a rare but neglected state. *Ann N Y Acad Sci*. 2021;1485(1):22–42.
9. Gonzalo-Gil E, Ikediobi U, Sutton RE. Mechanisms of Virologic Control and Clinical Characteristics of HIV+ Elite/Viremic Controllers. *Yale J Biol Med*. 2017;90(2):245–59.
10. Navarrete-Muñoz MA, Restrepo C, Benito JM, Rallón N. Elite controllers: A heterogeneous group of HIV-infected patients. *Virulence*. 2020;11(1):889–97.
11. Knops E, Kobbe G, Kaiser R, Luebke N, Dunay G, Fischer J, et al. Treatment of HIV and acute myeloid leukemia by allogeneic CCR5-d32 blood stem cell transplantation. *Journal of Clinical Virology*. 2016 Sep;82:S86.
12. Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoj B, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*. 2010;46(1):5–14.
13. Sengupta S, Siliciano RF. Targeting the Latent Reservoir for HIV-1. *Immunity*. 2018;48(5):872–95.
14. Woldemeskel BA, Kwaa AK, Blankson JN. Viral reservoirs in elite controllers of HIV-1 infection: Implications for HIV cure strategies. *EBioMedicine*. 2020 Dec;62:103118.
15. Lopez-Galindez C, Pernas M, Casado C, Olivares I, Lorenzo-Redondo R. Elite controllers and lessons learned for HIV-1 cure. *Curr Opin Virol*. 2019;38:31–6.
16. Boppana S, Goepfert P. Understanding the CD8 T-cell response in natural HIV control. *F1000Res*. 2018;7.
17. Caetano DG, de Paula HHS, Bello G, Hoagland B, Villela LM, Grinsztejn B, et al. HIV-1 elite controllers present a high frequency of activated regulatory T and Th17 cells. *PLoS One*. 2020;15(2):e0228745.
18. Shivaraj Nagalli JSE. Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). StatPearls Publishing. 2021.
19. Lu DY, Wu HY, Yarla NS, Xu B, Ding J, Lu TR. HAART in HIV/AIDS Treatments: Future Trends. *Infect Disord Drug Targets*. 2018;18(1):15–22.
20. Johnson SC. Antiretroviral Therapy for HIV Infection: When to Initiate Therapy, Which Regimen to Use, and How to Monitor Patients on Therapy. *Top Antivir Med*. 23(5):161–7.
21. European AIDS Clinical Society Guidelines v10.0. November 2019.

22. McCluskey SM, Siedner MJ, Marconi VC. Management of Virologic Failure and HIV Drug Resistance. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(3):707–42.
23. Guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance, July 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CCBY-NC-SA 3.0 IGO. .
24. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy, July 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
25. Boyd MA, Boffito M, Castagna A, Estrada V. Rapid initiation of antiretroviral therapy at HIV diagnosis: definition, process, knowledge gaps. *HIV Med.* 2019;20 Suppl 1:3–11.
26. Taylor BS, Tieu HV, Jones J, Wilkin TJ. CROI 2019: advances in antiretroviral therapy. *Top Antivir Med.* 2019 Apr;27(1):50–68.
27. Jiang C, Lian X, Gao C, Sun X, Einkauf KB, Chevalier JM, et al. Distinct viral reservoirs in individuals with spontaneous control of HIV-1. *Nature.* 2020;585(7824):261–7.
28. Kwaa AK, Garliss CC, Ritter KD, Laird GM, Blankson JN. Elite suppressors have low frequencies of intact HIV-1 proviral DNA. *AIDS.* 2020;34(4):641–3.
29. Borrell M, Fernández I, Etcheverry F, Ugarte A, Plana M, Leal L, et al. High rates of long-term progression in HIV-1-positive elite controllers. *J Int AIDS Soc.* 2021;24(2):e25675.
30. Kwaa AK, Garliss CC, Ritter KD, Laird GM, Blankson JN. Elite suppressors have low frequencies of intact HIV-1 proviral DNA. *AIDS.* 2020 Mar 15;34(4):641–3.
31. Hartana CA, Yu XG. Immunological effector mechanisms in HIV-1 elite controllers. *Curr Opin HIV AIDS.* 2021;16(5):243–8.
32. Lian X, Gao C, Sun X, Jiang C, Einkauf KB, Seiger KW, et al. Signatures of immune selection in intact and defective proviruses distinguish HIV-1 elite controllers. *Sci Transl Med.* 2021;13(624):eabl4097.
33. Casado C, Galvez C, Pernas M, Tarancon-Diez L, Rodriguez C, Sanchez-Merino V, et al. Permanent control of HIV-1 pathogenesis in exceptional elite controllers: a model of spontaneous cure. *Scientific Reports.* 2020 Dec 5;10(1):1902.
34. Jin SW, Markle TJ, Anmole G, Rahimi A, Kuang XT, Brumme ZL, et al. Modulation of TCR-dependent NFAT signaling is impaired in HIV-1 Nef isolates from elite controllers. *Virology.* 2019;530:39–50.
35. Gebara NY, el Kamari V, Rizk N. HIV-1 elite controllers: an immunovirological review and clinical perspectives. *J Virus Erad.* 2019 Sep 18;5(3):163–6.
36. Nguyen S, Deleage C, Darko S, Ransier A, Truong DP, Agarwal D, et al. Elite control of HIV is associated with distinct functional and transcriptional signatures in lymphoid tissue CD8+ T cells. *Sci Transl Med.* 2019;11(523).
37. Chowdhury FZ, Ouyang Z, Buzon M, Walker BD, Lichterfeld M, Yu XG. Metabolic pathway activation distinguishes transcriptional signatures of CD8+ T cells from HIV-1 elite controllers. *AIDS.* 2018;32(18):2669–77.
38. Tarancon-Diez L, Rodríguez-Gallego E, Rull A, Peraire J, Viladés C, Portilla I, et al. Immunometabolism is a key factor for the persistent spontaneous elite control of HIV-1 infection. *EBioMedicine.* 2019 Apr;42:86–96.
39. Moron-Lopez S, Urrea V, Dalmau J, Lopez M, Puertas MC, Ouchi D, et al. The Genome-wide Methylation Profile of CD4+ T Cells From Individuals With Human Immunodeficiency Virus (HIV) Identifies Distinct Patterns Associated With Disease Progression. *Clin Infect Dis.* 2021;72(9):e256–64.
40. Zhang X, Hu Y, Justice AC, Li B, Wang Z, Zhao H, et al. DNA methylation signatures of illicit drug injection and hepatitis C are associated with HIV frailty. *Nat Commun.* 2017;8(1):2243.

41. Claireaux M, Robinot R, Kervevan J, Patgaonkar M, Staropoli I, Brelot A, et al. Low CCR5 expression protects HIV-specific CD4+ T cells of elite controllers from viral entry. *Nature Communications*. 2022 Dec 26;13(1):521.
42. Noyan K, Nguyen S, Betts MR, Sönnnerborg A, Buggert M. Human Immunodeficiency Virus Type-1 Elite Controllers Maintain Low Co-Expression of Inhibitory Receptors on CD4+ T Cells. *Front Immunol*. 2018;9:19.
43. Zhang W, Ambikan AT, Sperk M, van Domselaar R, Nowak P, Noyan K, et al. Transcriptomics and Targeted Proteomics Analysis to Gain Insights Into the Immune-control Mechanisms of HIV-1 Infected Elite Controllers. *EBioMedicine*. 2018 Jan;27:40–50.
44. Lunardi LW, Bragatte MA de S, Vieira GF. The influence of HLA/HIV genetics on the occurrence of elite controllers and a need for therapeutics geotargeting view. *Braz J Infect Dis*. 25(5):101619.
45. Isnard S, Royston L, Lin J, Fombuena B, Bu S, Kant S, et al. Distinct Plasma Concentrations of Acyl-CoA-Binding Protein (ACBP) in HIV Progressors and Elite Controllers. *Viruses*. 2022;14(3).
46. Shi Y, Su J, Chen R, Wei W, Yuan Z, Chen X, et al. The Role of Innate Immunity in Natural Elite Controllers of HIV-1 Infection. *Front Immunol*. 2022;13:780922.
47. Moris A, Pereira M, Chakrabarti L. A role for antibodies in natural HIV control. *Curr Opin HIV AIDS*. 2019;14(4):265–72.
48. Lee D, Yoon CH, Choi SY, Kim JE, Cho YK, Choi BS, et al. Transcriptome Analysis Identifies Altered Biological Processes and Novel Markers in Human Immunodeficiency Virus-1 Long-Term Non-Progressors. *Infect Chemother*. 2021 Sep;53(3):489–502.
49. Lee SY, Park YK, Yoon CH, Kim K, Kim KC. Meta-analysis of gene expression profiles in long-term non-progressors infected with HIV-1. *BMC Medical Genomics*. 2019 Dec 9;12(1):3.
50. Oriol-Tordera B, Berdasco M, Llano A, Mothe B, Gálvez C, Martínez-Picado J, et al. Methylation regulation of Antiviral host factors, Interferon Stimulated Genes (ISGs) and T-cell responses associated with natural HIV control. *PLoS Pathog*. 2020;16(8):e1008678.
51. Nissen SK, Christiansen M, Helleberg M, Kjær K, Jørgensen SE, Gerstoft J, et al. Whole Exome Sequencing of HIV-1 long-term non-progressors identifies rare variants in genes encoding innate immune sensors and signaling molecules. *Scientific Reports*. 2018 Dec 15;8(1):15253.
52. Zhang LL, Zhang ZN, Wu X, Jiang YJ, Fu YJ, Shang H. Transcriptomic meta-analysis identifies gene expression characteristics in various samples of HIV-infected patients with nonprogressive disease. *J Transl Med*. 2017;15(1):191.
53. Ding J, Ma L, Zhao J, Xie Y, Zhou J, Li X, et al. An integrative genomic analysis of transcriptional profiles identifies characteristic genes and patterns in HIV-infected long-term non-progressors and elite controllers. *Journal of Translational Medicine*. 2019 Dec 21;17(1):35.
54. Ayala-Suárez R, Díez-Fuertes F, Calonge E, de La Torre Tarazona HE, Gracia-Ruíz de Alda M, Capa L, et al. Insight in miRNome of Long-Term Non-Progressors and Elite Controllers Exposes Potential RNAi Role in Restraining HIV-1 Infection. *J Clin Med*. 2020 Jul 31;9(8).
55. Le AQ, Taylor J, Dong W, McCloskey R, Woods C, Danroth R, et al. Differential evolution of a CXCR4-using HIV-1 strain in CCR5wt/wt and CCR5 $\Delta$ 32/ $\Delta$ 32 hosts revealed by longitudinal deep sequencing and phylogenetic reconstruction. *Scientific Reports*. 2015 Dec 3;5(1):17607.



56. Solloch U v, Lang K, Lange V, Böhme I, Schmidt AH, Sauter J. Frequencies of gene variant CCR5-Δ32 in 87 countries based on next-generation sequencing of 1.3 million individuals sampled from 3 national DKMS donor centers. *Hum Immunol*. 2017 Nov;78(11–12):710–7.
57. Qi C, Jia X, Lu L, Ma P, Wei M. HEK293T Cells Are Heterozygous for CCR5 Delta 32 Mutation. *PLoS One*. 2016;11(4):e0152975.
58. Gornalusse GG, Mummidi S, Gaitan AA, Jimenez F, Ramsuran V, Picton A, et al. Epigenetic mechanisms, T-cell activation, and CCR5 genetics interact to regulate T-cell expression of CCR5, the major HIV-1 coreceptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Aug 25;112(34):E4762–71.
59. Tan X hua, Zhang J yu, Di C hong, Hu A rong, Yang L, Qu S, et al. Distribution of CCR5-Δ32, CCR5m303A, CCR2-64I and SDF1-3'A in HIV-1 infected and uninfected high-risk Uighurs in Xinjiang, China. *Infection, Genetics and Evolution*. 2010 Mar;10(2):268–72.
60. Jiménez-Sousa M, Jiménez J, Fernández-Rodríguez A, Brochado-Kith O, Bellón J, Gutierrez F, et al. VDR rs2228570 Polymorphism Is Related to Non-Progression to AIDS in Antiretroviral Therapy Naïve HIV-Infected Patients. *Journal of Clinical Medicine*. 2019 Mar 5;8(3):311.
61. Dambaya B, Nkenfou CN, Mekue L, Tété G, Ngoufack N, Ambada G, et al.  $\alpha$ TRIM5α 136Q, CCR5 Promoter 59029G And CCR264I Alleles Impact The Progression Of HIV In Children And Adolescents. *The Application of Clinical Genetics*. 2019 Nov;Volume 12:203–11.
62. Hütter G, Nowak D, Mossner M, Ganepola S, Müssig A, Allers K, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2009 Feb 12;360(7):692–8.
63. Li J. Advances toward a cure for HIV: getting beyond n=2. *Top Antivir Med*. 2020 Jan;27(4):91–5.
64. Yukl SA, Boritz E, Busch M, Bentsen C, Chun TW, Douek D, et al. Challenges in detecting HIV persistence during potentially curative interventions: a study of the Berlin patient. *PLoS Pathog*. 2013;9(5):e1003347.
65. Ding J, Liu Y, Lai Y. Knowledge From London and Berlin: Finding Threads to a Functional HIV Cure. *Frontiers in Immunology*. 2021 May 27;12.
66. Allers K, Hütter G, Hofmann J, Loddenkemper C, Rieger K, Thiel E, et al. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5Δ32/Δ32 stem cell transplantation. *Blood*. 2011 Mar 10;117(10):2791–9.
67. Gupta RK, Abdul-Jawad S, McCoy LE, Mok HP, Peppia D, Salgado M, et al. HIV-1 remission following CCR5Δ32/Δ32 haematopoietic stem-cell transplantation. *Nature*. 2019;568(7751):244–8.
68. Gupta RK, Peppia D, Hill AL, Gálvez C, Salgado M, Pace M, et al. Evidence for HIV-1 cure after CCR5Δ32/Δ32 allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation 30 months post analytical treatment interruption: a case report. *The Lancet HIV*. 2020 May;7(5):e340–7.
69. Ni J, Wang D, Wang S. The CCR5-Delta32 genetic polymorphism and HIV-1 infection susceptibility: a meta-analysis. *Open Medicine*. 2018 Oct 16;13(1):467–74.
70. Messner F, Etra JW, Dodd-O JM, Brandacher G. Chimerism, Transplant Tolerance, and Beyond. *Transplantation*. 2019;103(8):1556–67.

