



Artículo de revisión

Sitio web: [www.igbmgenetica.com](http://www.igbmgenetica.com)

## La era -ómica de la inmunología: La inmunogenética de enfermedades infecciosas, el VIH como modelo

### Omics era of the immunology: Immunogenetic of infectious diseases, the HIV as model

Jacqueline María Valverde-Villegas, Ph.D.

Laboratorio de Inmunogenética, Universidad Federal de Rio Grande del Sur (UFRGS), Brasil  
Programa de Post-graduación en Genética y Biología Molecular (PPGGBM, UFRGS) Brasil

\* Correspondencia: Laboratorio de Inmunogenética. Instituto de Biociencias. Departamento de Genética. Universidad Federal de Rio Grande del Sur, Porto Alegre, Rio Grande del Sur-Brasil. Av. Bento Gonçalves – 9500, Campus do Vale. 91501970. Caja postal 15053. Teléfono: +55 51 3308 6740; Fax: +55 51 3308 7311  
[jacquelin0203@gmail.com](mailto:jacquelin0203@gmail.com)

Recibido 12 noviembre 2016, Aceptado 10 enero 2017.

© 2017 Todos los derechos reservados

## Resumen

Los estudios de asociación genética caso-control en enfermedades infecciosas son cada vez más desafiantes debido a la diversidad genética del hospedero y la diversidad de los patógenos. A través de las técnicas moleculares de genotipificación de variantes genéticas candidatas y el estudio de asociación del genoma completo (en inglés GWAS, Genome-Wide Association Studies), polimorfismos en genes del sistema inmunológico han sido asociados con la susceptibilidad, resistencia, progresión de la infección y respuesta al tratamiento. Así, los diferentes fenotipos clínicos entre los individuos frente a una infección han sido blanco de estudio en la inmunogenética durante los últimos años. Tales estudios han señalado que la etnia de las poblaciones es un factor importante a ser considerado en la interpretación de los resultados. En este artículo de revisión se describen algunos estudios de asociación genética en genes candidatos del sistema inmune innato y adaptativo tomando como modelo la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Avances y limitaciones en los estudios de asociación genética también son discutidos, así también son destacados algunos ejemplos de la aplicación de la inmunogenética en el campo de la medicina.

**Palabras clave:** Inmunogenética, enfermedades infecciosas, etnia, VIH.

## Abstract

Case-control genetic association studies on infectious diseases are increasingly challenged by the genetic diversity of both hosts and pathogens. In the case of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection, through molecular genotyping and Genome-Wide Association Studies (GWAS), polymorphisms on genes of the immune system have extensively been associated with susceptibility, resistance, progression and response to treatment. In this sense, the search of clinical phenotypes predisposing or protecting individuals to infection diseases have been a main area of interest in the immunogenetic studies during the last years. These studies have revealed that the ethnic origin of a given individual (and therefore its genetic background as a whole) is a pivotal factor to be considered in the interpretation of the results. In this review, genetic association studies involving candidate genes from innate and adaptive immune response are approached in the HIV context, taking it as an infection model. Advances and limitations of the genetic association studies are discussed and some examples highlighting the potential application of immunogenetics in the medical/clinical field.

**Key words:** immunogenetics, infectious diseases, ethnicity, HIV.

## Introducción

Los estudios de asociación genética caso-control analizan la influencia de variantes genéticas del genoma humano sobre una determinada enfermedad. La mayoría de estas variaciones analizadas son polimorfismos de base única (en inglés SNPs, *single nucleotide polymorphisms*), además de deleciones e inserciones. Aunque los genes que codifican los antígenos leucocitarios humanos (en inglés HLA, *human leucocyte antigen*) sean los alelos más comúnmente evaluados en estos estudios, un amplio espectro de otros genes también es objeto de análisis. De esta manera, aquellos estudios que analizan la diversidad de genes del sistema inmunológico corresponden al área de la inmunogenética. Dicha área ha contribuido enormemente al entendimiento de la base genética del sistema inmune. Sin embargo este entendimiento se hace aún más complejo cuando se trata de enfermedades multifactoriales, como son las infecciosas, debido a la existencia de miles de genes que actúan en diferentes vías frente a una respuesta específica del sistema inmunológico. Además, estudios de evolución molecular han demostrado que ante esa complejidad se suma la influencia del origen étnico de las poblaciones y la diversidad genética de los patógenos (1).



Con el auge del desarrollo de las técnicas moleculares para la genotipificación de variantes genéticas, los estudios independientes de asociación genética caso-control se incrementaron en el campo de las enfermedades infecciosas. Además, estudios de asociación del genoma completo (en inglés GWAS, *Genome-Wide Association Studies*) han permitido replicar asociaciones ya reportadas por estudios independientes e identificar nuevas variaciones. Estos estudios han puesto en evidencia que variaciones en genes del sistema inmune innato y adaptativo influyen en la susceptibilidad, resistencia, progresión de la infección y respuesta al tratamiento en varias enfermedades, incluyendo la infección por VIH (2–4). Sin embargo, se ha observado una falta de reproducibilidad de las asociaciones genéticas reportadas y esto puede deberse a varios factores como: el origen étnico, el tamaño de la muestra, diversidad en la caracterización de la progresión, momento de la infección, diversidad del patógeno, tratamiento, factores ambientales, entre otros.

Entre las enfermedades infecciosas que se conocen en el mundo, la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es la que más ha llamado la atención en el campo de la inmunogenética. Los estudios de asociación genética se incrementaron con el descubrimiento del papel de la delección de 32 pares de bases en el gen *CCR5* (*CCR5Δ32*) y su asociación con resistencia a la infección por el VIH tipo 1 y una progresión más lenta a la fase del Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) (5–7). Posteriormente se observaron diferentes respuestas frente a la infección por el VIH-1 y fenotipos extremos entre los individuos VIH-1+ comenzaron a identificarse. Así, los progresores rápidos se caracterizan por llegar a la fase del SIDA en un periodo máximo de 3 años luego de la seroconversión (8,9). El otro grupo extremo es representado por los progresores lentos, los cuales llegan a la fase del SIDA después de convivir con el virus por más de 8-10 años y estar bien inmunológicamente en ausencia del tratamiento antirretroviral (9,10). Además, hay otro grupo especial, compuesto por individuos que son llamados controladores de elite, que en ausencia del tratamiento antirretroviral mantienen naturalmente niveles estables de linfocitos T CD4+ y controlan la carga viral en bajos niveles y en muchos casos dicha carga viral llega a ser indetectable (10,11). Con la clasificación de estos grupos, los investigadores comenzaron a estudiar los factores genéticos del hospedero que podrían estar influenciando en las diferentes respuestas de estos individuos frente al virus.

En este artículo se describen los genes candidatos que están siendo más comúnmente analizados en las enfermedades infecciosas, tomando como modelo la infección por el VIH. Se aborda el papel del origen étnico como factor importante a ser considerado en estudios de asociación genética. Además, se comenta sobre algunos avances y limitaciones de estos estudios y se destacan algunas aplicaciones que la inmunogenética ha venido contribuyendo en los últimos años en el campo clínico de la medicina.

## Genes candidatos asociados a enfermedades infecciosas: El VIH como modelo

### 1.1 Genes del sistema inmune innato

El sistema inmune innato es la primera línea de defensa contra las infecciones. Consta de mecanismos celulares y moleculares que ya existen antes de la infección y que están listos para responder rápidamente a las infecciones (13). Los receptores tipo Toll (en inglés TLRs, *toll-like receptors*) han sido bastante estudiados porque reconocen diversos patrones moleculares asociados a patógenos (en inglés PAMPs, *pathogen-associated molecular patterns*). Cuando los TLRs reconocen estos PAMPs inician una cascada de señalización intracelular y activan leucocitos, los cuales, vía la activación y la síntesis de factores de transcripción, como el NF- $\kappa$ B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas), van a producir generalmente citocinas y quimiocinas pro-inflamatorias (14). En las infecciones virales se destacan los TLRs 3, 7, 8 y 9, que se expresan en los endosomas de las células del hospedero y reconocen ácidos nucleicos de simple y doble cadena los cuales pueden provenir de los virus que infectan las células (15). Variantes genéticas que puedan comprometer la función de los genes que codifican estos TLRs han sido analizadas en estudios de asociación genética caso-control. Por ejemplo, polimorfismos localizados en los genes *TLR3*, *TLR7*, *TLR8* y *TLR9* han sido asociados con susceptibilidad a infección por VIH, con la progresión a la fase del SIDA y con transmisión vertical del virus que se da de la madre al hijo durante la gestación, el parto o la lactancia (16–20).

En nuestro grupo de investigación hemos encontrado asociaciones genéticas de los TLRs endosomales con la susceptibilidad/resistencia a infección por el VIH y la progresión al SIDA. Fue encontrada una asociación genética del polimorfismo rs5743836 del gen *TLR9* con susceptibilidad a infección por el VIH-1 en individuos VIH-1+ euro-descendientes, e interesantemente esta misma variante alélica fue asociada con resistencia a infección en los individuos VIH-1+ afro-descendientes (21). Ya el polimorfismo funcional rs179008 del gen *TLR7* ha sido asociado con progresión rápida a la fase del SIDA en mujeres adultas VIH-1+ (de Medeiros RM et al. 2016, comunicación personal). Otros estudios, también relacionados con la inmunidad innata, se han centrado en polimorfismos de genes que codifican la lectina de unión a manosa (en inglés MBL, *mannose-binding lectin*). Así, da Silva GK et al. (2011) observaron una frecuencia aumentada de los genotipos del MBL2 (el cual lleva a bajos niveles de la proteína) en individuos VIH+ cuando comparados con individuos controles VIH-, sugiriendo que individuos VIH-1+ con bajos niveles de esta proteína son más susceptibles a infección por VIH (22).

### 1.2 Genes del sistema inmune adaptativo

El sistema inmune adaptativo se caracteriza por reconocer moléculas distintas (propias y no propias) y su capacidad de recordar y responder con mayor intensidad en exposiciones repetidas al mismo patógeno (13). La región génica más estudiada del sistema inmune adaptativo, y por ser la más polimorfa entre los mamíferos, corresponde al complejo mayor de histocompatibilidad (en inglés MHC, *Major Histocompatibility Complex*). En los humanos este complejo es denominado HLA (en inglés HLA, *human leucocyte antigen*) y los genes de esa región codifican moléculas HLA de clase I, II que participan en la presentación de antígenos propios (del individuo) y no propios (de los patógenos) a los linfocitos T CD8 (clase I) y CD4 (clase II) (13).



Los métodos actuales de secuenciamiento del ADN han permitido definir con más precisión subtipos de alelos *HLA* y sus diferencias entre los individuos, y los métodos moleculares de genotipificación han permitido realizar estudios de asociación genética de alelos específicos de *HLA* con enfermedades infecciosas. A pesar de la alta variabilidad del *HLA-B*, varios estudios de asociación genética han observado una relación de los alelos *HLA-B\*27* y *HLA-B\*57* con progresión lenta al SIDA, control de la carga viral, altos niveles de linfocitos T CD4 y ausencia de síntomas en la fase aguda de la infección (23,24). Por otro lado, el *HLA-B\*35* parece estar asociado con la progresión rápida al SIDA (25,26). Mientras que la molécula *HLA-G*, considerada como una molécula no clásica de *HLA*, se destaca por su papel inmunosupresor en las infecciones virales y la diversidad genética del gen *HLA-G* ha sido bastante estudiada en nuestro grupo en diferentes contextos. En la infección por el VIH, se observó la alta frecuencia del polimorfismo de 14pb inserción/delección del gen *HLA-G* que fue asociada a susceptibilidad a infección por el VIH-1 en individuos seropositivos afro-descendientes (27).

### 1.3 Genes que vinculan el sistema inmune innato y adaptativo.

Citocinas, quimiocinas y sus receptores.

La comunicación entre el sistema inmune innato y adaptativo es realizada por una interacción compleja entre las células del sistema inmune y proteínas plasmáticas solubles como las citocinas y quimiocinas (28). Frente a una infección o señal de tejido dañado, la primera respuesta del sistema inmunológico es la inducción de una fase aguda, que viene a ser la acumulación de leucocitos del sistema inmune innato (por ejemplo, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, células NK (*natural killers*)) los cuales producen citocinas y quimiocinas en el sitio de infección desencadenando un proceso inflamatorio (29). En el caso que la infección no haya sido eliminada se da paso a la fase crónica de la infección, la cual involucra el reclutamiento, migración y activación de leucocitos del sistema inmune adaptativo (por ejemplo, monocitos y linfocitos T CD4, CD8) llevado a cabo por citocinas y quimiocinas (13). Las citocinas cuando ligadas a sus receptores estimulan la proliferación y diferenciación de las células T y activan otras subpoblaciones de células (13). Ya las quimiocinas, cuando están ligadas con sus receptores, son las principales responsables del reclutamiento y migración de estas células al local de infección donde se lleva a cabo la activación de linfocitos y monocitos los cuales, a su vez, también van a producir citocinas y quimiocinas (30).

Varios estudios han observado que polimorfismos genéticos de citocinas y quimiocinas están asociados con la susceptibilidad, progresión de la infección y respuesta al tratamiento en diversas infecciones virales. En nuestro grupo hemos analizado 8 variantes en genes de citocinas (*IL-2*, *IL-4*, *IL-6*, *IL-10*, *IL-17*, *Interferón- $\alpha$* ) y 15 variantes en genes de quimiocinas y sus receptores (*CCR3*, *CCR4*, *CCR5*, *CCR6*, *CCR8*, *CXCR3*, *CXCR6*, *CCL20*, *CCL22* y *CXCL10*), en el contexto de infección por el VIH-1. Los análisis de interacción genética evidenciaron que los polimorfismos rs1800872 de *IL-10* y rs8193036 de *IL-17A* fueron asociados con susceptibilidad a infección por el VIH-1 en individuos brasileños euro-descendientes (de Medeiros RM et al. 2016, comunicación personal). Así también, los polimorfismos rs3091250 de *CCR3*, rs5606198 de *CXCL10* y rs4359426 de *CCL22* fueron asociados con susceptibilidad a infección por el VIH-1 en una cohorte de individuos VIH-1+ del Sur del Brasil. Y en ese mismo trabajo, los polimorfismos rs13034664 de *CCL20* y rs4359426 de *CCL22* fueron asociados con progresión rápida al SIDA (31).

El papel inmunoregulador de citocinas y quimiocinas se da solo cuando éstas están ligadas a sus respectivos receptores, los cuales son expresados en la superficie de las células. Los receptores de quimiocinas son usados para caracterizar diferentes fenotipos de linfocitos T CD4+ y además algunos de ellos son utilizados por los virus para entrar a la célula e infectarlas. El receptor *CCR5* es utilizado preferencialmente por el VIH-1 como co-receptor para entrar a las células blanco. Entre las variaciones genéticas de estos receptores, la delección de 32 pares de bases en el gen *CCR5* (*CCR5 $\Delta$ 32*) ha sido ampliamente estudiada. Esta mutación, que hace no funcional al receptor *CCR5*, ha sido asociada con resistencia a infección por el VIH y con progresión lenta al desarrollo de la fase del SIDA en poblaciones europeas (5–7). Desde ese descubrimiento muchos investigadores comenzaron a analizar la frecuencia de esa mutación en diferentes poblaciones humanas con distinto origen étnico y su asociación en diferentes contextos de infección viral. A diferencia del papel protector de esta mutación en la infección por el VIH-1, un estudio de meta-análisis observó que individuos de los EEUU portadores homocigotos del alelo *CCR5 $\Delta$ 32* tienen un alto riesgo a desarrollar síntomas por la infección del virus del Nilo occidental (West Nile Virus, WNV) (32). Con ello, observamos que el papel de este polimorfismo, sea de protección o susceptibilidad a una infección, puede depender del patógeno, origen étnico de la población, del momento de la infección o factores ambientales, entre otros.

## Influencia del origen étnico en los estudios de asociación inmunogenética

Las diferentes respuestas de los individuos frente a un mismo patógeno se deben en parte a la influencia de la diversidad genética entre las poblaciones humanas. Estudios de inmunogenética realizados en Brasil, y específicamente de nuestro grupo, demuestran la influencia del factor étnico, puesto que este país es altamente mixogenizado. Los análisis son estratificados de acuerdo a la ascendencia étnica, generalmente en euro-descendientes y afro-descendientes (22,33,34) o caso contrario los cálculos estadísticos son corregidos por la variable etnia en la regresión logística. Más interesante aún, recientemente algunos estudios han observado que esa diversidad genética puede ser diferente inclusive dentro de un mismo grupo étnico (35). Existen muchos estudios de asociación genética realizados en cohortes europeas, seguido de las asiáticas y en los últimos años se han incrementado los estudios en poblaciones de origen africana, pero son pocos los estudios de asociación genética en cohortes de origen indígena y mixogenizadas.





Los diferentes estudios que han sido referidos a lo largo de este manuscrito evidenciaron asociaciones que son específicas al origen étnico. Como se ha citado, Valverde-Villegas JM et al. (2016) observaron que el efecto del polimorfismo rs5743836 del *TLR9* dependía del origen étnico (21). Este SNP fue asociado con protección a infección en individuos VIH-1+ de origen afro-descendiente, mientras que el mismo fue asociado a susceptibilidad a infección en los euro-descendientes VIH-1+. Comúnmente observamos que las frecuencias alélicas y genotípicas de los genes se distribuyen de una forma diferente entre las poblaciones étnicas, y polimorfismos genéticos asociados a susceptibilidad, resistencia, progresión o característica clínica de una enfermedad tendrán un papel diferente (para bien o para mal) de acuerdo a su distribución en una población específica. A pesar que cada vez más parece ser complicado clasificar a los individuos de acuerdo a su origen étnico utilizando los marcadores informativos de ancestría (en inglés, AIMS, *ancestry-informative markers*), y esto es un tema que no se aborda aquí, los esfuerzos deben continuar para refinar los paneles de los AIMS, así, como otras estrategias deben ser utilizadas para conseguir realizar esta clasificación e interpretar los resultados de asociación genética de una forma más adecuada.

## Avances y limitaciones de los estudios de asociación inmunogenética

Con la disponibilidad de la secuencia completa del genoma humano el International SNP Consortium y el HapMap Project fueron mapeando variaciones genéticas comunes en distintas poblaciones con ancestría europea, africana y asiática usando como referencia la secuencia completa original (36,37). Esas variaciones genéticas son almacenadas en bases de datos especializadas como HapMap (36), Immuno Polymorphism Database (38), International Immunogenetics Information System (39), Ensembl (40), entre otras, las cuales son de libre disponibilidad. Con la aplicación inmediata de estas bases de datos comenzaron a surgir estudios de asociación genética con el objetivo de identificar variantes genéticas asociadas a un fenotipo, generalmente un rasgo clínico. Los estudios independientes caso-control de asociación de genes candidatos analizan cohortes de individuos representativos de un solo lugar y como consecuencia un tamaño de muestra relativamente pequeño. Este tipo de estudio generalmente consigue analizar pocas variantes genéticas. Por otro lado, los GWAS barren todo el genoma y analizan entre miles o millones de variaciones genéticas, entre ellos las ya reportadas por los estudios independientes. Muchas veces un GWAS analiza cohortes de individuos de diferentes países llegando a obtener cientos o miles de individuos para el estudio. Estas cohortes generalmente pertenecen a consorcios, producto de las colaboraciones entre diferentes centros de investigación.

En la actualidad existen más estudios independientes de asociación genética que aquellos realizados por consorcios/GWAS. Al mismo tiempo que se incrementaron los estudios independientes también se observó una falta de reproducibilidad entre los estudios de replicación para verificar la asociación genética. Este estudio de replicación implica repetir el estudio en otra cohorte de individuos para confirmar la asociación genética del (o los) polimorfismo (s) identificado (s) en el estudio original. Sin embargo, para que este estudio de replicación sea interpretado correctamente, la muestra a ser analizada debe tener características similares a la cohorte original (41). La reproducibilidad de los estudios por GWAS también ha sido incongruente en el contexto de las enfermedades infecciosas, en comparación con otras enfermedades genéticas humanas, en donde los resultados han sido más consistentes (42). Se ha sugerido que esa falta de reproducibilidad de los estudios independientes de asociación genética y de GWAS en las enfermedades infecciosas, puede ser debida al tamaño de la muestra, origen étnico de las poblaciones humanas, diversidad genética de los patógenos, y a los diferentes criterios clínicos utilizados para definir el "caso"; por ejemplo, la edad del diagnóstico de la enfermedad o de la progresión, diferencias en la gravedad, entre otros. A ello se suma, el uso de un adecuado grupo control, el cual es altamente difícil de obtener debido a que la información de individuos expuestos al patógeno pero no infectados, es limitada (42,43).

Frente a ello, para una mejor comprensión del papel real de estas variantes genéticas en las enfermedades infecciosas, los investigadores se han visto en la necesidad de: a) aumentar el número de la muestra, b) incrementar la robustez de los análisis estadísticos, c) estandarizar el diagnóstico de la enfermedad, gravedad o fase clínica, d) montar cohortes de grupos expuestos infectados y expuestos no infectados, d) realizar estudios meta-análisis y multicéntricos. Los estudios de meta-análisis, son un método estadístico que combina los resultados de estudios independientes de asociación genética sobre un mismo tópico (aumentando, por lo tanto, el tamaño de la muestra), explora las fuentes de heterogeneidad e identifica subgrupos asociados con el factor de interés (44). Esta herramienta está demostrando ser eficaz para una mayor comprensión del papel real de los polimorfismos genéticos asociados a enfermedades complejas, como son las infecciosas.

Es importante señalar que a veces es inevitable analizar una cohorte de pacientes con un número pequeño, pues existen grupos raros de pacientes que deben ser analizados. Como ya se mencionó, por ejemplo, los controladores de elite, que son individuos que controlan naturalmente la carga del VIH y se mantienen estables inmunológicamente en ausencia de la terapia, representan apenas el 1% de la población de individuos VIH-1+ (12). A pesar de los pequeños grupos que se consiga analizar, los estudios independientes de asociación genética son necesarios para la identificación de polimorfismos con efecto pequeño o modesto, los cuales difícilmente se identificarían por los estudios de GWAS debido a la robustez de su estadística (en donde variaciones genéticas con un efecto grande generalmente son detectados por este método) (45). Con la ayuda de estudios de meta-análisis es posible corroborar el papel de estas variantes con efecto pequeño o modesto, o se identificarían asociaciones no observadas previamente. Además, nuevos métodos estadísticos también están siendo utilizados para la identificación de efectos epistáticos (interacción de variantes genéticas en donde el efecto de una variante alélica depende de la presencia o ausencia de otra variante alélica) o interacción de redundancia (como por ejemplo el desequilibrio de ligación) (46), y las herramientas bioinformáticas cada vez más están siendo utilizadas para inferir el efecto de las variantes genéticas sobre el papel funcional de las proteínas.



## Aplicaciones de la inmunogenética en el tratamiento de enfermedades infecciosas

Hay algunos ejemplos que nos demuestran la importancia y la necesidad de generar conocimientos sobre la diversidad genética del hospedero y su relación con la diversidad genética de los patógenos en las diferentes poblaciones humanas. Tales conocimientos han sido direccionados a mejorar el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Por ejemplo, el uso del antagonista Maraviroc en el tratamiento a los individuos VIH-1+. La función de este fármaco es bloquear el receptor CCR5 (47). Como ya se dijo, este receptor es preferencialmente usado por el virus como co-receptor para entrar e infectar a la célula. Y de no haberse conocido el papel de la delección delta $\Delta$ 32 del CCR5 y su asociación con resistencia a la infección del VIH-1, no estaríamos hablando de Maraviroc. Sin embargo, es importante señalar que el papel natural del receptor CCR5, cuando interactúa con sus ligandos (RANTES, MIP1 $\alpha$  y  $\beta$ ), es de regular la quimiotaxis de leucocitos específicos ante una determinada respuesta del sistema inmune. Así, el bloqueo del CCR5, además de impedir la entrada del VIH-1 a la célula, puede perjudicar una adecuada respuesta inmune frente a otros patógenos. Con ello también observamos que es importante realizar los test de genotipificación de esta mutación a los individuos que van a tratarse con Maraviroc, pues estos podrían ser heterocigotos del alelo delta $\Delta$ 32 y por lo tanto se tendría que evaluar el uso de este antagonista como parte del tratamiento. Por otro lado, se sabe que el VIH de tipo 2 (VIH-2) usa el CXCR4 (48) u otros receptores de quimiocinas alternativos como co-receptor de entrada para infectar a las células (49), así el tratamiento con Maraviroc en individuos infectados con el VIH-2 tendría que evaluarse. Interesantemente, diferentes estudios han observado que los individuos infectados por el VIH-2 progresan de una forma lenta a SIDA o simplemente no llegan a la fase SIDA (50).

Entre los medicamentos utilizados en el tratamiento a individuos VIH-1+, también se incluye el Abacavir (ABC). Este es un análogo de nucleósido, inhibidor de la transcriptasa inversa, una enzima importante para la replicación del virus en la célula. Se ha observado que esta droga tiene un alto efecto adverso generando una reacción de hipersensibilidad en el 5-8% de individuos VIH-1+ euro-descendientes que lo consume. Estudios de inmunogenética han observado que la hipersensibilidad por Abacavir está fuertemente asociada a la susceptibilidad genética dada por la presencia del alelo HLA-B\*5701 en las diferentes poblaciones (51–53). Con ello, observamos la importancia de conocer la frecuencia de este alelo en las poblaciones y/o el *screening* genético individual para reducir la incidencia de hipersensibilidad en los pacientes que se tratan con Abacavir.

Finalmente, otro ejemplo a destacar es uno generado por el GWAS en la respuesta al tratamiento a la infección por el virus de la hepatitis C (VHC). La variación genética rs12979860 en el locus *IL28B* (codificante del interferón- $\lambda$ -3, IFN- $\lambda$ -3) ha sido fuertemente asociada con una sostenida respuesta virológica al tratamiento con interferón alfa pegilado (PEG-IFN- $\alpha$ ) y ribavirina en pacientes con infección crónica por VHC. Los individuos portadores de este polimorfismo tienen de 2 a 3 veces más posibilidades de erradicar el virus (54). Además, se observó que el efecto de este polimorfismo parece ser aún más fuerte en pacientes infectados por el subtipo G1 del VHC, pero que tal efecto depende de la ancestría (55), destacando así la importancia de la acción conjunta de factores virales y del hospedero. Hoy en día la genotipificación de esta variante en los pacientes VHC+ es una práctica común en el manejo del tratamiento contra la infección por el VHC.

## Conclusiones

La inmunogenética ha puesto en evidencia que la base genética de las enfermedades infecciosas es muy compleja y que principalmente se debe a la alta diversidad de multiloci del sistema inmune innato y adaptativo. Esta alta diversidad del hospedero es influenciada por el origen étnico y la diversidad de los patógenos, y los estudios de asociación genética pueden verse afectados ante esta complejidad. Sin embargo, para lidiar con ello, avances como estudios de meta-análisis, GWAS, estudios funcionales, análisis de interacción génica y estudios bioinformáticos se están realizando para dilucidar el papel de las variantes genéticas sobre las enfermedades infecciosas en las diferentes poblaciones.

## Agradecimientos

Un agradecimiento especial al Dr. José Artur Bogo Chies por la valiosa revisión crítica y las sugerencias realizadas en esta revisión. Así también, otro agradecimiento especial a Mariela Luján Escribano y William Valverde Espinoza por la lectura y las revisiones del español.



## Referencias bibliográficas

1. Barreiro LB, Ben-Ali M, Quach H, Laval G, Patin E, Pickrell JK, et al. Evolutionary dynamics of human toll-like receptors and their different contributions to host defense. *PLoS Genet.* 2009;5(7).
2. Fellay J, Shianna KV, Ge D, Colombo S, Ledergerber B, Weale M, et al. A Whole-Genome Association Study of Major Determinants for Host Control of HIV-1. *Science* (80- ) [Internet]. 2007 Aug 17 [cited 2012 Nov 19];317(5840):944–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1991296&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
3. Pelak K, Goldstein DB, Walley NM, Fellay J, Ge D, Shianna KV., et al. Host determinants of HIV-1 control in African Americans. *J Infect Dis* [Internet]. 2010 Apr 15 [cited 2012 Dec 11];201(8):1141–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2838940&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. van Manen D, van 't Wout AB, Schuitemaker H. Genome-wide association studies on HIV susceptibility, pathogenesis and pharmacogenomics. *Retrovirology* [Internet]. 2012 Aug 24;9(1):70. Available from: <http://www.retrovirology.com/content/9/1/70>
5. Romiti ML, Colognesi C, Cancrini C, Mas A, Berrino M, Salvatori F, et al. Prognostic value of a CCR5 defective allele in pediatric HIV-1 infection. *Mol Med* [Internet]. 2000 Jan;6(1):28–36. Available from: [http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L31318656%5Cnhttp://sfx.hul.harvard.edu/sfx\\_local?sid=EMBASE&issn=10761551&id=doi:&title=Prognostic+value+of+a+CCR5+defective+allele+in+pediatric+HIV-1+infection.&stitle=Mol.+Med.&](http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L31318656%5Cnhttp://sfx.hul.harvard.edu/sfx_local?sid=EMBASE&issn=10761551&id=doi:&title=Prognostic+value+of+a+CCR5+defective+allele+in+pediatric+HIV-1+infection.&stitle=Mol.+Med.&)
6. Rappaport J, Cho Y-Y, Hendel H, Schwartz EJ, Schachter F, Zagury J-F. 32 bp CCR-5 gene deletion and resistance to fast progression in HIV-1 infected heterozygotes. *Lancet* [Internet]. 1997 Mar;349(9056):922–3. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673605626979>
7. Hendel H, Hénon N, Lebuane H, Lachgar A, Poncelet H, Caillat-Zucman S, et al. Distinctive effects of CCR5, CCR2, and SDF1 genetic polymorphisms in AIDS progression. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* [Internet]. 1998 Dec 1;19(4):381–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9833747>
8. Olson AD, Guiguet M, Zangerle R, Gill J, Perez-Hoyos S, Lodi S, et al. Evaluation of rapid progressors in HIV infection as an extreme phenotype. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2014 Sep 1;67(1):15–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24872130>
9. Langford SE, Ananworanich J, Cooper DA. Predictors of disease progression in HIV infection: a review. *AIDS Res Ther* [Internet]. 2007 May 14;4:11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1887539/?report=abstract>
10. Casado C, Colombo S, Rauch A, Martínez R, Günthard HF, Garcia S, et al. Host and viral genetic correlates of clinical definitions of HIV-1 disease progression. Vartanian J-P, editor. *PLoS One* [Internet]. 2010 Jun 11 [cited 2012 Nov 7];5(6):e11079. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2884031&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
11. Deeks SG, Walker BD. Human Immunodeficiency Virus Controllers: Mechanisms of Durable Virus Control in the Absence of Antiretroviral Therapy. *Immunity* [Internet]. 2007 Sep;27(3):406–16. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1074761307004141>
12. Hubert JB, Burgard M, Dussaix E, Tamalet C, Deveau C, Le Chenadec J, et al. Natural history of serum HIV-1 RNA levels in 330 patients with a known date of infection. The SEROCO Study Group. *AIDS* [Internet]. 2000 Jan 28;14(2):123–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10708282>
13. Abbas AK, Litchman AH PS. *Imunología Celular e Molecular*. Saunders. Elsevier Editora Ltda; 2012.
14. Kawai T, Akira S. TLR signaling. *Cell Death Differ* [Internet]. 2006 May 20 [cited 2012 Nov 7];13(5):816–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16410796>
15. Takeuchi O, Akira S. Innate immunity to virus infection. *Immunol Rev* [Internet]. 2009 Jan;227(1):75–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19120477>
16. Oh D-Y, Baumann K, Hamouda O, Eckert JK, Neumann K, Kücherer C, et al. A frequent functional toll-like receptor 7 polymorphism is associated with accelerated HIV-1 disease progression. *AIDS* [Internet]. 2009 Jan 28 [cited 2012 Nov 7];23(3):297–307. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19114863>
17. Oh D-Y, Taube S, Hamouda O, Kücherer C, Poggensee G, Jessen H, et al. A functional toll-like receptor 8 variant is associated with HIV disease restriction. *J Infect Dis* [Internet]. 2008 Sep 1 [cited 2012 Apr 17];198(5):701–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18605904>
18. Ricci E, Malacrida S, Zanchetta M, Mosconi I, Montagna M, Giaquinto C, et al. Toll-like receptor 9 polymorphisms influence mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Transl Med* [Internet]. 2010 May 25 [cited 2013 Jan 24];8(1):49. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2887426&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
19. Soriano-Sarabia N, Vallejo A, Ramírez-Lorca R, Rodríguez M del M, Salinas A, Pulido I, et al. Influence of the Toll-like receptor 9 1635A/G polymorphism on the CD4 count, HIV viral load, and clinical progression. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2008 Oct 1 [cited 2013 Jan 24];49(2):128–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18769358>
20. Sironi M, Biasin M, Cagliani R, Forni D, De Luca M, Saulle I, et al. A common polymorphism in TLR3 confers natural resistance to HIV-1 infection. *J Immunol* [Internet]. 2012 Jan 15;188(2):818–23. Available from: <http://www.jimmunol.org/content/188/2/818.full>





## Referencias bibliográficas

21. Valverde-Villegas JM, dos Santos BP, de Medeiros RM, Mattevi VS, Lazzaretti RK, Sprinz E, et al. Endosomal toll-like receptor gene polymorphisms and susceptibility to HIV and HCV co-infection – Differential influence in individuals with distinct ethnic background. *Hum Immunol* [Internet]. 2017 Jan;6–11. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0198885917300010>
22. da Silva GK, Guimarães R, Mattevi VS, Lazzaretti RK, Sprinz E, Kuhmmer R, et al. The role of mannose-binding lectin gene polymorphisms in susceptibility to HIV-1 infection in Southern Brazilian patients. *AIDS* [Internet]. 2011 Feb;25(4):411–8. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002030-201102200-00002>
23. Magierowska M, Theodorou I, Debré P, Sanson F, Autran B, Rivière Y, et al. Combined genotypes of CCR5, CCR2, SDF1, and HLA genes can predict the long-term nonprogressor status in human immunodeficiency virus-1-infected individuals. *Blood* [Internet]. 1999 Feb 1;93(3):936–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9920843>
24. Migueles SA, Sabbaghian MS, Shupert WL, Bettinotti MP, Marincola FM, Martino L, et al. HLA B\*5701 is highly associated with restriction of virus replication in a subgroup of HIV-infected long term nonprogressors. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2000 Mar 14;97(6):2709–14. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0034646143&partnerID=tZOtx3y1>
25. Carrington M. HLA and HIV-1: Heterozygote Advantage and B\*35-Cw\*04 Disadvantage. *Science* (80- ) [Internet]. 1999 Mar 12;283(5408):1748–52. Available from: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.283.5408.1748>
26. Gao X, Nelson GW, Karacki P, Martin MP, Phair J, Kaslow R, et al. Effect of a single amino acid change in MHC class I molecules on the rate of progression to AIDS. *N Engl J Med*. 2001;344(22):1668–75.
27. da Silva GK, Vianna P, Veit TD, Crovella S, Catamo E, Cordero EAA, et al. Influence of HLA-G polymorphisms in human immunodeficiency virus infection and hepatitis C virus co-infection in Brazilian and Italian individuals. *Infect Genet Evol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2014 Jan;21(June 2012):418–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24389119>
28. Altfeld M, Gale Jr M. Innate immunity against HIV-1 infection. *Nat Immunol* [Internet]. 2015 May 19;16(6):554–62. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/ni.3157>
29. McMichael AJ, Borrow P, Tomaras GD, Goonetilleke N, Haynes BF. The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. *Nat Rev Immunol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2010 Jan 11;10(1):11–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nri2674>
30. Luther S a, Cyster JG. Chemokines as regulators of T cell differentiation. *Nat Immunol* [Internet]. 2001 Feb 1;2(2):102–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11175801>
31. Valverde-Villegas JM, de Medeiros RM, de Andrade KP, Jacovas VC, dos Santos BR, Simon D, et al. Novel genetic associations and gene–gene interactions of chemokine receptor and chemokine genetic polymorphisms in HIV/AIDS. *AIDS* [Internet]. 2017 Jun;31(9):1235–43. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00002030-201706010-00005>
32. Lim JK, Louie CY, Glaser C, Jean C, Johnson B, Johnson H, et al. Genetic deficiency of chemokine receptor CCR5 is a strong risk factor for symptomatic West Nile virus infection: a meta-analysis of 4 cohorts in the US epidemic. *J Infect Dis* [Internet]. 2008 Jan 15;197(2):262–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18179388>
33. dos Santos B, Valverde J, Rohr P, Monticelo O, Brenol J, Xavier R, et al. TLR7/8/9 polymorphisms and their associations in systemic lupus erythematosus patients from Southern Brazil. *Lupus* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2012 Mar 17];21(3):302–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22065095>
34. Willie B, Hall NB, Stein CM, Jurevic RJ, Weinberg A, Mehlotra RK, et al. Association of Toll-like receptor polymorphisms with HIV status in North Americans. *Genes Immun* [Internet]. Nature Publishing Group; 2014 Dec 25;15(8):569–77. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/gene.2014.54>
35. Martínez-Robles E, Yebra-Bango M, Mellor-Pita S, Tutor-Ureta P, Vargas JA, Citores MJ. Genotypic distribution of common variants of endosomal toll like receptors in healthy Spanish women. A comparative study with other populations. *Gene* [Internet]. Elsevier B.V.; 2016 Mar;578(1):32–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378111915014754>
36. Gibbs RA, Belmont JW, Hardenbol P, Willis TD, Yu F, et al. The International HapMap Project. *Nature* [Internet]. 2003 Dec 18;426(6968):789–96. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nature02168>
37. Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, Kakol JM, Stein LD, Marth G, et al. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* [Internet]. 2001 Feb 15;409(6822):928–33. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/35057149>
38. Robinson J, Halliwell JA, McWilliam H, Lopez R, Marsh SGE. IPD--the Immuno Polymorphism Database. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2013 Jan 1;41(Database issue):D1234–40. Available from: <http://nar.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/nar/gks1140>
39. Lefranc M-P, Giudicelli V, Duroux P, Jabado-Michaloud J, Folch G, Aouinti S, et al. IMGT®, the international ImMunoGeneTics information system® 25 years on. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2015 Jan 28;43(Database issue):D413–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25378316>



## Referencias bibliográficas

40. Flicek P, Amode MR, Barrell D, Beal K, Billis K, Brent S, et al. Ensembl 2014. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2014 Jan;42(D1):D749–55. Available from: <http://nar.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/nar/gkt1196>
41. NCI-NHGRI Working Group on Replication in Association Studies, Chanock SJ, Manolio T, Boehnke M, Boerwinkle E, Hunter DJ, et al. Replicating genotype-phenotype associations. *Nature* [Internet]. 2007 Jun 7;447(7145):655–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17554299>
42. Ko DC, Urban TJ. Understanding Human Variation in Infectious Disease Susceptibility through Clinical and Cellular GWAS. Heitman J, editor. *PLoS Pathog* [Internet]. 2013 Aug 1;9(8):e1003424. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.ppat.1003424>
43. Lewis CM, Knight J. Introduction to genetic association studies. *Cold Spring Harb Protoc* [Internet]. 2012 Mar 1;2012(3):297–306. Available from: <http://www.cshprotocols.org/cgi/doi/10.1101/pdb.top068163>
44. Lee YH. Meta-analysis of genetic association studies. *Ann Lab Med* [Internet]. 2015 May;35(3):283–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25932435>
45. Stringer S, Wray NR, Kahn RS, Derks EM. Underestimated effect sizes in GWAS: fundamental limitations of single SNP analysis for dichotomous phenotypes. Timpson NJ, editor. *PLoS One* [Internet]. 2011 Nov 28;6(11):e27964. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0027964>
46. Niel C, Sinoquet C, Dina C, Rocheleau G. A survey about methods dedicated to epistasis detection. *Front Genet* [Internet]. 2015 Sep 10;6(September). Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fgene.2015.00285/abstract>
47. Lieberman-Blum SS, Fung HB, Bandres JC. Maraviroc: A CCR5-receptor antagonist for the treatment of HIV-1 infection. *Clin Ther* [Internet]. 2008 Jul;30(7):1228–50. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149291808800483>
48. Endres MJ, Clapham PR, Marsh M, Ahuja M, Turner JD, McKnight A, et al. CD4-independent infection by HIV-2 is mediated by fusin/CXCR4. *Cell* [Internet]. 1996 Nov 15;87(4):745–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8929542>
49. Azevedo-Pereira JM, Santos-Costa Q, Mansinho K, Moniz-Pereira J. Identification and characterization of HIV-2 strains obtained from asymptomatic patients that do not use CCR5 or CXCR4 coreceptors. *Virology* [Internet]. 2003 Aug 15;313(1):136–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12951028>
50. Berry N, Ariyoshi K, Jaffar S, Sabally S, Corrah T, Tedder R, et al. Low peripheral blood viral HIV-2 RNA in individuals with high CD4 percentage differentiates HIV-2 from HIV-1 infection. *J Hum Virol* [Internet]. 1(7):457–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10195267>
51. Rauch A, Nolan D, Thurnheer C, Fux CA, Cavassini M, Chave J-P, et al. Refining abacavir hypersensitivity diagnoses using a structured clinical assessment and genetic testing in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther* [Internet]. 2008;13(8):1019–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19195327>
52. Baniyadi S, Shokouhi SB, Tabarsi P, Alehashem M, Khalili H, Fahimi F, et al. Prevalence of HLA-B\*5701 and Its Relationship with Abacavir Hypersensitivity Reaction in Iranian HIV-Infected Patients. *Tanaffos* [Internet]. 2016;15(1):48–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27403179>
53. Zucman D, Truchis P De, Majerholc C, Stegman S, Caillat-Zucman S. Prospective screening for human leukocyte antigen-B\*5701 avoids abacavir hypersensitivity reaction in the ethnically mixed French HIV population. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2007 May 1;45(1):1–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17356469>
54. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* [Internet]. Nature Publishing Group; 2009 Sep 17;461(7262):399–401. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature08309>
55. Shi K-Q, Liu W-Y, Lin X-F, Fan Y-C, Chen Y-P, Zheng M-H. Interleukin-28B polymorphisms on the SVR in the treatment of naïve chronic hepatitis C with pegylated interferon- $\alpha$  plus ribavirin: a meta-analysis. *Gene* [Internet]. Elsevier B.V.; 2012 Oct 1;507(1):27–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2012.07.026>