

## Controladores de élite: grupo clave en la lucha contra el VIH

De Arcos-Jiménez Judith Carolina, Sánchez-Reye Karina, Álvarez-Zavala Monserrat, González-Hernández Luz Alicia, Ramos-Solano Moisés, Andrade-Villanueva Jaime F.

### Autor para correspondencia

Moisés Ramos-Solano, Instituto de Inmunodeficiencias y VIH, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, México. Sierra Mojada #800, Colonia Independencia Oriente, C.P. 44340. Teléfonos: 3336189410, 3336683000.

Contacto al correo electrónico: [biolog.moises@gmail.com](mailto:biolog.moises@gmail.com)

**Palabras clave:** CCR5-Δ32, Controladores de élite (ECs), Tratamiento antirretroviral, Progresores lentos (NPLP), VIH

**Keywords:** Antiretroviral therapy (ART), CCR5-Δ32, Elite controllers (ECs), HIV, Long term non-progressor (LTNP).



## Controladores de élite: grupo clave en la lucha contra el VIH

De Arcos-Jimenez JC<sup>a,b</sup>, Sánchez-Reye K<sup>a</sup>, Alvarez-Zavala M<sup>a</sup>, González-Hernández LA<sup>a</sup>, Ramos-Solano M<sup>a</sup>, Andrade-Villanueva JF<sup>a</sup>.

### Resumen

El curso natural de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) está caracterizada por altas tasas de replicación y depleción continua de los linfocitos T CD4+, principales células diana, presentándose como consecuencia el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) estadio donde aparecen diversas enfermedades oportunistas y como desenlace final la muerte. Existe un grupo minoritario de infectados por VIH que espontáneamente controla la infección, llamados Controladores de Élite (ECs), los cuales ha sido objeto de intensas investigaciones con el objetivo de dilucidar los mecanismos por los cuales controlan naturalmente la infección. Es relevante mencionar que el estatus de controlador de élite no es permanente, ya que algunos de ellos pueden perder el control virológico e inmunológico y progresar a SIDA, por lo que, es importante conocer los mecanismos asociados a los ECs, así como los factores que llevan a la pérdida de este control virológico con el objetivo de desarrollar estrategias que lleven a la cura del VIH.

**Palabras clave:** CCR5-Δ32, Controladores de élite (ECs), Tratamiento antirretroviral, Progresores lentos (NPLP), VIH

## Elite controllers: key in the fight against HIV infection

### Abstract

*The natural infection course by the Human Immunodeficiency Virus (HIV) is characterized by the high rates of replication and continuous depletion of CD4+ T lymphocytes, the main target cells, with the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) as a consequence, where opportunistic diseases are present and death is the final outcome. There is a minority group of HIV-infected people who spontaneously control the infection called Elite Controllers (ECs), which has been the subject of intense investigations, with the objective of elucidating the mechanisms by which they naturally control the infection, it is important to mention that the elite controller status is not permanent, some of them can lose virological and immune control and progress to AIDS, so it is important to know the mechanisms associated with the ECs, as well as the factors that lead to the loss of this virological control with the aim of developing strategies that lead to the cure of HIV.*

**Key words:** Antiretroviral therapy (ART), CCR5-Δ32, Elite controllers (ECs), HIV, Long term non-progressor (LTNP).

a. Instituto de Inmunodeficiencias y VIH (InIVIH), Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México.

b. Doctorado en Ciencias en Biología Molecular en Medicina (DCBMM), Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México.

#### Autor para correspondencia

Moisés Ramos-Solano, Instituto de Inmunodeficiencias y VIH, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, México. Sierra Mojada #800, Colonia Independencia Oriente, C.P. 44340. Teléfonos: 3336189410, 3336683000.

Contacto al correo electrónico: biolog.moises@gmail.com

## Introducción

Los primates del viejo mundo en África son reservorios de más de 40 especies de Virus de la Inmunodeficiencia Simianiana (SIV), incluidos los virus que originaron al virus de inmunodeficiencia humana (VIH)-1 y VIH-2 tras realizar los saltos zoonóticos. Estudios filogenéticos sugieren la idea que los ancestros lentivirales de estos virus comenzaron a colonizar el linaje de los primates africanos hace aproximadamente 16 millones de años y que la distribución generalizada entre estos primates, así como la falta de patogénesis grave en muchos de estos reservorios, es una evidencia de la coevolución a largo plazo entre los SIVs y sus hospedadores primates; esto basado en el hecho que, a través del tiempo estos primates desarrollaron un mecanismo de adaptación convirtiéndose en sus reservorios naturales, es decir son portadores, sin embargo, no presentan síntomas ni riesgo de desarrollar la infección<sup>1,2</sup>.

Así como en el caso de los primates, en humanos existe un grupo poco común de personas infectadas con el VIH denominados Controladores de élite (EC), los cuales se caracterizan por controlar la replicación viral sin la administración de tratamiento antirretroviral y mantener niveles estables de linfocitos T CD4<sup>+</sup>.

## Virus de la Inmunodeficiencia Humana

La infección por el VIH es considerado uno de los mayores problemas de salud pública con 36.7 millones de personas infectadas en todo el mundo, de las cuales sólo 20.9 millones reciben Tratamiento Antirretroviral (TAR), según cifras de UNAIDS, 2017. En México son 194, 407 casos de VIH-SIDA reportados por el Registro Nacional de Casos de SIDA hasta 2017, concentrados principalmente en CDMX, Edo. de México, Veracruz y Jalisco, ocupando este último el 4to lugar con 7% del total de casos a nivel nacional. El rango de edad de 15 - 29 años presenta una mayor prevalencia, así como el sexo masculino con 81% de los casos de acuerdo a CENSIDA, 2017.

### Curso natural de la infección por VIH

En el curso natural de la infección las personas infectadas por el VIH son diagnosticadas muchos años después de adquirida la infección, ya que el síndrome retroviral agudo (primera manifestación) presenta síntomas inespecíficos tales como: fiebre, faringitis, linfadenopatías, dolor de cabeza, náuseas, diarrea, entre otros, además de ser auto-limitado, lo que hace que pase inadvertido. Sin embargo, la infección sigue su curso y se presenta la fase aguda (2-6 semanas), en donde ocurre un rápido descenso de los LT CD4<sup>+</sup> y replicación viral como consecuencia de la activación y proliferación inmunológica. Durante estos ciclos de replicación viral que se producen procesos patogénicos importantes como el establecimiento de reservorios celulares (linfocitos T CD4<sup>+</sup>, monocitos, macrófagos, células dendríticas) y tisulares en el sistema nervioso central (SNC) y tracto genitourinario<sup>3</sup>. En esta fase no hay anticuerpos detectables contra el VIH, por lo que la infección aguda es identificada por altos niveles de carga viral en plasma (PCR) y ELISA anti-VIH-1 de cuarta generación (detección de Ac y/o p24). La fase crónica es asintomática (8-10 años), los niveles

de viremia se reducen a menos del 1% de su valor máximo alcanzado, lo que indica que el huésped genera una respuesta inmune que puede controlar parcialmente la replicación viral, llevando a un estado de activación crónico, y continuando con lenta pero constante depleción de LT CD4<sup>+</sup>, estos eventos favorecen la presencia de comorbilidades<sup>4</sup>. Por último, la presencia de la fase del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), caracterizada por un incremento de la replicación del virus y la disminución de células T CD4<sup>+</sup> por debajo de 200 cel/L de sangre, favorece la presencia de enfermedades oportunistas<sup>5</sup>.

Las personas que siguen este curso de la infección son llamados progresores naturales (80% de la población infectada) en los cuales, la combinación de potentes antirretrovirales ha mostrado ser efectiva en la supresión de la replicación del VIH prolongando la esperanza de vida y reduciendo la probabilidad de transmisión.

No todas las personas infectadas con el VIH-1 cursan de la misma manera la infección, existen ciertos grupos de personas que se comportan de forma diferente (Cuadro 1)<sup>6-8</sup>.

Dentro de estos grupos los controladores de élite tienen una especial relevancia, ya que los mecanismos que los ECs utilizan naturalmente para controlar la infección, podrían dar la pauta para el desarrollo de vacunas o medicamentos que lleven al control inmunológico o cura del VIH.

## Epidemiología y fenotipo de los ECs

Los controladores de élite son una subpoblación de individuos que representan menos del 1% de la población total infectada por el VIH-1 (aprox 3/1000 infectados). Son demográficamente heterogéneos con una diversidad tanto racial, como de vías de transmisión y aunque se ha observado una mayor prevalencia en mujeres (49%) que en hombres (46%) y en raza negra (62%) con respecto a la raza blanca (32%) los pocos estudios realizados debido a la baja prevalencia de este grupo no son definitorios<sup>9</sup>. A pesar que, este grupo tiene características inmunológicas similares que los distinguen de los pacientes virémicos, siguen considerándose como genética e inmunológicamente heterogéneos<sup>10,11</sup>.

Algunos estudios de diversidad genética han identificado diferentes fenotipos del Antígeno Leucocitario Humano (HLA) en los ECs, presentándose con mayor frecuencia el HLA-B\*57 (44%), mientras que otra proporción tiene al menos uno de estos fenotipos HLA-B\*5801, HLA-B\*27, HLA-B\*1503, HLA-B B13 y HLA-B B51; con respecto a la presencia de la mutación CCR5-Δ32 que hace a los controladores de élite resistentes a la infección por el virus con tropismo R5, contrario a lo que se esperaría, la proporción de heterocigotos CCR5-Δ32 es menor, representa solo el 14%<sup>10</sup>.

Con respecto al fenotipo celular en este grupo, se observan elevados conteos de LT CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> que secretan mayores niveles de IL-2, así como interferón (IFN)-γ que ayudan al control del virus y además presentan bajos niveles de activación de células T con un fenotipo peculiar donde hay baja expresión de CD38 y HLA-DR<sup>11-13</sup>.

Este fenotipo de LT CD4<sup>+</sup> es caracterizado por una mayor secreción de quimiocinas como RANTES, que compite con

**Cuadro 1.** Clasificación de los diferentes tipos de Progresores y controladores

| Tipo de Progresor-Controlador         |  |
|---------------------------------------|--|
| <b>Progresor Rápido</b>               | No pueden controlar la viremia en ausencia de TAR y desarrollan SIDA dentro de los 3 primeros años de la infección.  |
| <b>Progresores o No controladores</b> | Representan el 80% de los pacientes VIH-1+, no controlan la viremia en ausencia de TAR y desarrollan SIDA de 8-10 años después de la infección.  |
| <b>Progresores Lentos</b>             | Representan el 1-5% de los pacientes VIH-1+, mantienen niveles de linfocitos T CD4 <sup>+</sup> estables arriba de 500 cel/μL y cargas virales bajas sin embargo hay una replicación viral lenta pero constante. |
| <b>Controladores</b>                  | Controlan la viremia espontáneamente sin TAR, conteos estables de linfocitos T CD4 <sup>+</sup> por tiempo prolongado. Con base al nivel de carga viral éstos pueden ser   |
| <i>Controlador virémico</i>           | Tienen niveles entre 200 y 2000 copias por mL de ARN del VIH-1 en plasma y mantienen niveles >500 cel/μL de linfocitos T CD4 <sup>+</sup> .  |
| <i>Controlador de Élite</i>           | Mantienen niveles indetectables del ARN del VIH-1 en plasma (<50 copias/mL) por más de 12 meses y conteos estables de linfocitos T CD4 <sup>+</sup> (entre 200 a 1000 células /μL).                              |

gp120 por el receptor CD4, bloqueando la entrada del VIH a la célula; otras características de este fenotipo es que tienen niveles reducidos de integración viral y una mayor cantidad de ADN episomal *2-Long Terminal Repeat* (2-LTR) del VIH, sugiriendo que son capaces de bloquear la integración después de la entrada al núcleo<sup>11,13</sup>.

#### Mecanismos asociados al control virológico de los ECs

Los mecanismos por los que los EC controlan espontáneamente la replicación viral, no han sido completamente caracterizados, ya que el control viral es un fenómeno complejo que combina tanto factores virales como factores intrínsecos de la célula huésped, estos son algunos:

##### *Factores genéticos y epigenéticos del hospedador*

El factor genético juega un papel muy importante. Puede llegar a conferir una resistencia natural contra la infección, como es el caso de la presencia del alelo *CCR5-Δ32* el cual otorga protección contra la cepa del VIH con tropismo R5 en aquellos que son homocigotos, debido a que se produce una delección de 32pb en el gen estructural *CCR5* que cambia el marco de lectura generando una proteína trunca, no funcional que permanece en el citosol y no está disponible para participar en la fase de entrada del VIH a la célula.

En cambio, los heterocigotos (presentan solo un alelo *CCR5-Δ32*) muestran niveles normales de expresión de *CCR5* en la superficie de LT CD4<sup>+</sup> sin embargo, aun cuando pueden ser infectados, estos tienen una progresión más lenta de la infección comparados con los que no presentan dicho alelo<sup>13</sup>.

Hasta el momento han sido identificados más de 300 polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en los ECs, los cuales han mostrado una asociación significativa con el control virológico, estos se encuentran principalmente en el cromosoma 6 en donde están localizados los genes de la familia de HLA. Diversos estudios genéticos han demostrado la existencia de secuencias específicas de aminoácidos en la región de unión del péptido sobre todo de HLA-B, que modifica el tipo de interacción con el VIH, considerándose

HLAs protectores, particularmente HLA-B\*5701 que es el más prevalente entre los ECs (44-85%), B27\*05, B14\*/Cw0802 y A\*25, mientras que B\*35 y C\*w07 confieren un mayor riesgo a la infección<sup>11,13</sup>.

También se ha descrito la presencia de modificaciones epigenéticas en la región promotora del VIH aislado de los ECs, particularmente mayores niveles de metilación en 5'-LTR que genera un silenciamiento génico debido a la presencia de represores transcripcionales dependientes de ADN metilado, que reclutan a su vez un complejo de correpresores, compuesto por deacetilasas de histonas (HDACs) entre otros elementos, modificando la compactación de la cromatina y generan consecuentemente un impedimento estérico para la unión de diversos factores transcripcionales y de la *ARN pol II*, evitando la transcripción del VIH, este mecanismo podría estar contribuyendo al control virológico generado en los ECs.

##### *Inmunidad celular en ECs*

Diversos estudios muestran que el control viral presente en los ECs está fuertemente relacionado con la inmunidad celular y humoral, particularmente con la respuesta de los LT CD8<sup>+</sup> específicos contra *Gag* los cuales correlacionan inversamente con los niveles de carga viral. Estos LT CD8<sup>+</sup> son polifuncionales con una fuerte actividad antiviral, ya que secretan una mayor cantidad de citocinas inflamatorias y quimiocinas, tales como TNF-α, MIP-1β, además de perforinas y granzima B facilitando la lisis de las células infectadas con el VIH<sup>12,13</sup>.

En base a la capacidad de los LT CD8<sup>+</sup> de suprimir el VIH ex vivo los ECs pueden comportarse como respondedores fuertes y débiles (*strong* y *weak responders*; SRs y WRs), en donde este nivel de respuesta está relacionado con el tamaño del reservorio viral y la probabilidad de una reactivación<sup>11</sup>.

##### *Factores intrínsecos virales y celulares*

La diversidad genética del VIH-1 es una característica relevante, de hecho, las teorías iniciales acerca de cómo los ECs controlaban la viremia planteaban la idea que el virus era



defectuoso y debido a ello no había una progresión de la infección, ya que el virus no podía replicarse, sin embargo, esta teoría fue descartada al demostrarse que los virus aislados de ECs son competentes para su replicación in vitro. Incluso, los análisis realizados en cuanto a genotipificación, replicación y evolución de los virus aislados han mostrado que estos son idénticos entre los ECs y los NCs; basado en esto, se cree que los factores celulares intrínsecos tienen un papel muy importante en el control de la replicación del VIH-1, por ejemplo, la proteína TRIM5- $\alpha$  que es una proteína celular que promueve el desensamblaje prematuro de la cápside del lentivirus, bloqueando la transcripción reversa, la entrada nuclear y la integración<sup>10,13</sup>.

#### Pérdida del estatus "Controlador de Élite"

Los ECs también son un grupo heterogéneo desde el punto de vista clínico, ya que una proporción de ellos pueden perder el control virológico (hasta el 30 %) y declinar el conteo de LT CD4<sup>+</sup> (aprox. 20%) progresando eventualmente a SIDA<sup>14</sup>.

Durante la pérdida del estado de EC se observaron 3 comportamientos relevantes<sup>11,15</sup>: Bajos niveles de células T polifuncionales específicos de *Gag*, una alta diversidad viral (principalmente en la región *gag* y *env*) y niveles elevados de citocinas pro-inflamatorias y quimiocinas. Estos eventos llevan a la pérdida de la homeostasis en los ECs, que permitían mantener la viremia indetectable por largos periodos de tiempo<sup>15,16</sup>.

Se ha reportado que el biomarcador RANTES puede ser un potencial marcador de control transitorio de la infección en los ECs<sup>13</sup>.

#### Causas más comunes de hospitalización en ECs

A pesar del persistente control virémico en niveles indetectables, una cantidad importante de alteraciones relacionadas a un estado de inflamación crónica han sido reconocidas en los ECs comparadas con personas sanas o con un control virológico por la administración de TAR, esto a su vez, se ha visto asociado a un incremento de la tasa de morbimortalidad en los pacientes controladores de élite<sup>16</sup>.

Si bien es cierto que este ambiente inflamatorio en donde hay una mayor cantidad de citocinas pro-inflamatorias circulantes contribuye al control virológico, también tiene un

efecto desfavorable a largo plazo, ya que esta una inflamación crónica deriva en la disfunción vascular en etapas tempranas. Se ha observado que los ECs tienen mayores tasas de hospitalización que los NCs bajo TAR, siendo las causas más frecuentes las infecciones no relacionadas a SIDA, eventos cardiovasculares (EVCs), enfermedades respiratorias y psiquiátricas<sup>13,17</sup>.

#### Tratamiento Antirretroviral en los ECs

El uso de la TAR en los ECs y VC resulta beneficioso ya que se ha observado que, al administrarla durante 6 meses, los niveles de marcadores de activación crónica disminuyen beneficiando de esta manera la presencia de comorbilidades no asociadas a SIDA.

Sin embargo, sigue habiendo incertidumbre sobre el manejo óptimo de los ECs que han mantenido la viremia indetectable en ausencia de TAR, por lo que la replicación del VIH, aunque en niveles bajos ocurre incluso en los ECs, el uso de la TAR es recomendado para los ECs con evidencia de progresión de la infección, identificada por la disminución del conteo de linfocitos T CD4<sup>+</sup> o el desarrollo de complicaciones relacionadas a VIH<sup>13</sup>.

Actualmente, no es claro el impacto clínico de la TAR ya que debido a la baja prevalencia de la población de ECs, existen pocos ensayos controlados que aborden esta cuestión, es decir, si el beneficio inmunológico por el uso de TAR en los ECs supera los efectos de la toxicidad de la misma.

De acuerdo a las guías DHHS, TAR en ECs es una decisión individualizada; todos los VCs deberían estar en TAR dado sus cargas virales altas y detectables; por lo que existe una lógica en prescribir TAR a los ECs, aún en ausencia de niveles detectables de cargas virales<sup>18</sup>.

## Conclusión

Los ECs continúan siendo una fuente valiosa de información ya que los mecanismos de control virológico que se han asociado a este grupo, han dado la pauta para generar intensas investigaciones que puedan llevar a mejorar la calidad y esperanza de vida de las personas infectadas, así como mantener la esperanza de encontrar una cura para la infección por VIH.

## Referencias bibliográficas

1. K. R. McCarthy, A. Kirmaier, P. Autissier, and W. E. Johnson, "Evolutionary and Functional Analysis of Old World Primate TRIM5 Reveals the Ancient Emergence of Primate Lentiviruses and Convergent Evolution Targeting a Conserved Capsid Interface," *PLoS Pathog.*, vol. 11, no. 8, pp. 1–26, 2015.
2. P. M. Sharp and B. H. Hahn, "Origins of HIV and the AIDS pandemic," *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 1, no. 1, pp. 1–22, 2011.
3. J. B. Whitney *et al.*, "viraemia in rhesus monkeys," *Nature*, vol. 512, no. 7512, pp. 74–77, 2014.
4. F. Edalat, "NIH Public Access," vol. 40, no. 6, pp. 1301–1315, 2012.
5. P. An and C. A. Winkler, "Host genes associated with HIV / AIDS: advances in gene discovery," pp. 119–131, 2010.
6. L. Genovese, M. Nebuloni, and M. Alfano, "Cell-mediated immunity in elite controllers naturally controlling hiv viral load," *Front. Immunol.*, vol. 4, no. APR, pp. 1–12, 2013.
7. J. Madec *et al.*, "Early Control of HIV-1 Infection in Long-Term Nonprogressors Followed Since Diagnosis in the ANRS SEROCO / HEMOCO Cohort," vol. 50, no. 1, pp. 25–28, 2009.
8. F. Pereyra *et al.*, "relationship to immunologic parameters," vol. 200, no. February 2008, pp. 984–990, 2013.
9. O. O. Yang, W. G. Cumberland, R. Escobar, D. Liao, and K. W. Chew, "Demographics and natural history of HIV-1-infected spontaneous controllers of viremia," *AIDS*, vol. 31, no. 8, pp. 1091–1098, 2017.
10. J. F. Okulicz and O. Lambotte, "Epidemiology and clinical characteristics of elite controllers," *Curr. Opin. HIV AIDS*, vol. 6, no. 3, pp. 163–168, 2011.
11. E. Canoui *et al.*, "A subset of extreme human immunodeficiency virus (HIV) controllers is characterized by a small HIV blood reservoir and a weak T-cell activation level," *Open Forum Infect. Dis.*, vol. 4, no. 2, pp. 1–8, 2017.
12. F. Pereyra *et al.*, "Genetic and Immunologic Heterogeneity among Persons Who Control HIV Infection in the Absence of Therapy," *J. Infect. Dis.*, vol. 197, no. 4, pp. 563–571, 2008.
13. E. Gonzalo-gil, U. Ikediobi, and R. E. Sutton, "Mechanisms of Virologic Control and Clinical Characteristics of HIV + Elite / Viremic Controllers," *Yale J. Biol. Med.*, vol. 90, pp. 245–259, 2017.
14. A. Leon *et al.*, "Rate and predictors of progression in elite and viremic HIV-1 controllers," *AIDS*, vol. 30, no. 8, pp. 1209–1220, 2016.
15. M. Pernas *et al.*, "Factors Leading to the Loss of Natural Elite Control of HIV-1 Infection," *J. Virol.*, vol. 2, no. December, p. JVI.01805-17, 2017.
16. J. M. Benito *et al.*, "Class-modeling analysis reveals T-cell homeostasis disturbances involved in loss of immune control in elite controllers," *BMC Med.*, vol. 16, no. 1, pp. 1–12, 2018.
17. T. A. Crowell *et al.*, "Hospitalization rates and reasons among HIV elite controllers and persons with medically controlled HIV infection," *J. Infect. Dis.*, vol. 211, no. 11, pp. 1692–1702, 2015.
18. UNAIDS, "Adults and Adolescents Living with HIV Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults."