UDS
UNIVERSIDAD DEL SURESTE

Biología Molecular

Cuadro sinóptico: HIV

Q.F.B Hugo Nájera Mijangos

4to semestre

Dara Pamela Muñoz Martínez

10 de diciembre 2021

HIV

Origen VIH:

Lentivirus: se clasifica en dos tipos: VIH-1 y VIH-2 que tienen un 40-50% de homología genética y una organización genómica similar.

- VIH-1 es el causante de la pandemia mundial de SIDA
  - Las cepas del VIH-1 en tres grandes grupos según su homología genética y se piensa que representan diferentes episodios de salto inter-especies.
- VIH-2 menos patogénico y menos transmisible.
  - El VIH-2 está muy cercano filogenéticamente al SIVsm, virus de la inmunodeficiencia del *Sooty mangabey*, una variedad de mono muy frecuente en Africa occidental.

Diseminación más probable del VIH-1: se piensa que el SIVcpz pasó del chimpancé a la especie humana alrededor de 1900.

- La infección en humanos por el VIH-1 probablemente se mantuvo inicialmente limitada a pequeños grupos de población hasta que alcanzó
- VIH se diseminó por el continente por contacto sexual, y muy probablemente por prácticas sanitarias con material contaminado
- Se introdujo en el mundo desarrollado durante los años setenta, causando los primeros casos de sida detectados inicialmente en EE.UU. a principios de los ochenta.

Características estructurales del VIH

Envoltura del VIH: El VIH-1 tiene forma de esfera con un diámetro de 100-120nm.

- Bicapa lipídica tomada de la membrana de la célula humana durante el proceso de gemación de nuevas partículas.
- Env, la glicoproteina de envoltura del VIH.
  - Env se encuentra anclada en la membrana y consiste en un hetero-trímero formado por tres moléculas llamadas glicoproteína 120 (gp120), en la zona más externa, y un tronco de una estructura transmembrana que consta a su vez de tres moléculas llamadas glucoproteína 41 (gp41)
- Cada partícula de VIH-1 tiene una cantidad de estas estructuras de Env (spikes) relativamente pequeña: 14±7
- Gp120 interacciona con las moléculas CD4 y CCR5 o CXCR4 (B) y se produce un cambio conformacional secuencial que activa los dominios fusogénicos de gp41 que median la fusión entre las membranas del virus y la célula

Otras proteínas del VIH

- El gen *gag* codifica las principales proteínas estructurales: la proteína de matriz p17, anclada en el interior de la membrana y la proteína de la cápside p24, que forma por polimerización una estructura nuclear cónica que contiene en su interior un complejo proteína-ácido nucleico formado por dos copias del ARN genómico del VIH-1 a nucleoproteína p7 y la transcriptasa inversa p66 (RT).
- El gen pol codifica los tres enzimas necesarios para el ciclo infectivo del virus: la proteasa (PR), la transcriptasa inversa (RT) y la integrasa (IN)
- Accesorios: *tat, rev, nef, vif, vpu y vpr*, que dan lugar a sus correspondientes proteínas con un papel muy importante en el ciclo biológico del virus
  - Tat es un potente activador de la transcripción y es esencial para la replicación del virus.
  - Rev es un factor de exportación nuclear que facilita la salida al citoplasma de los ARN mensajeros largos antes de ser procesados en el núcleo y permite así la traducción y expresión de las proteínas estructurales.
  - Nef induce regulación negativa de CD4 y moléculas HLA de clase I en la superficie de las células infectadas
  - Vpr es importante para el transporte al núcleo del complejo viral pre-integración, inmediatamiente después de la entrada del virus a la célula lo que permite al VIH-1

Entrada, tropismo y ciclo infectivo

Entrada: Linfocito CD4, célula diana y un receptor de quimiocinas, generalmente CCR5 en las primeras fases de la infección.

Primera partícula: se transmite principalmente por contacto sexual a través de la gran concentración de partículas en semen y fluidos genitales.. La utilización de CCR5 o CXCR4 depende fundamentalmente de la secuencia de la tercera región variable de la envuelta, V3, y dentro de esta de los aminoácidos en las posiciones 11 y donde la incorporación de aminoácidos básicos, como R o H, determinaría el tropismo X4.

Replicación y variabilidad: El proceso de retrotranscripción tiene una relativa alta tasa de error (1 de cada 104 nucleótidos) a lo que se añade la facilidad para la recombinación de fragmentos genómicos si varías partículas infectan la misma célula.

- Un paciente infectado se producen 10^{10}-10^{12} partículas diarías, las posibilidades de que ocurra un cambio en una posición determinada son muy alta
- VIH-1 se caracteriza por una elevada heterogeneidad genética lo que favorece que en la población de virus de un mismo individuo existan genomas relacionados entre sí, pero no idénticos y que se conocen como cuasiespecies víricas.
- La existencia de cuasiespecies es la consecuencia del proceso continuo de mutación, competición y selección de los genomas mejor adaptados a las condiciones que rodean al virus como puede ser la presión selectiva ejercida por el sistema inmune o la presencia de fármacos
- Todas estas variantes circulantes pueden integrarse en forma de provirus en las células y estar representadas en el reservorio de células latentemente infectadas

Latencia celular y viremia residual

- Reservorios de VIH
  - El linfocito T CD4+ infectado se destruye en 24 horas al completar el virus un ciclo infeccioso, sin embargo unas pocas células infectadas no son destruidas y pueden revertir al estado quiescente después de la infección albergando al virus latente durante periodos muy prolongados, en lo que se conoce como reservorio.
  - El reservorio celular latente de VIH-1 consiste principalmente en linfocitos T CD4+ memoria en estado de reposo.
  - Este reservorio de células latentemente infectadas tiene una vida media de más de 4 años
- Viremia residual
  - Viremia residual es el producto de la liberación de partículas de forma estocástica por un pequeño número de células latentemente infectadas
  - La presencia de concentraciones efectivas de anti-retrovirales impediría que infectasen nuevas células susceptibles.