

Inmunidad innata frente a retrovirus

Lucía González¹, Natalia Ibañez¹, Marcelo Mateus¹, Karina Romero¹, Otto Pritsch^{2*}

Resumen

Los retrovirus son un diverso grupo de virus que se encuentran en los vertebrados. Su importancia biomédica radica en que son capaces de infectar humanos, produciendo importantes problemas de salud. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es capaz de producir un estado de inmunodeficiencia en el huésped determinando el desarrollo de enfermedades oportunistas en estadios avanzados de la enfermedad. Frente a la entrada de un retrovirus al organismo, nuestro sistema inmune presenta como primera línea de defensa a la inmunidad innata. El resultado de esta respuesta es la inducción de interferones de tipo I (IFN tipo I) quienes generan un estado antiviral en la célula. Recientemente se ha ampliado la investigación sobre diferentes factores de restricción del huésped que forman parte de la inmunidad innata antiviral determinando la inhibición de la replicación de los retrovirus. En esta revisión abordaremos las distintas vías de señalización implicadas en la función de estos factores. Dentro de ellos, se mencionarán; el SAMHD1 que determina un agotamiento del *pool* celular de dNTP inhibiendo los pasos tempranos de la retrotranscripción en células infectadas; TREX1 que es considerado un factor de restricción del huésped antagónico ya que la ausencia del mismo resulta en la activación de una respuesta de interferón; APOBEC3 que media la restricción viral principalmente por un mecanismo de edición del DNA; TRIM5 α que puede formar una estructura hexagonal por encima de la cápside, lo cual desestabilizaría el core viral; Tetherin que es capaz de bloquear la liberación de viriones de VIH.

Palabras clave

Factores de restricción viral innatos, retrovirus, SAMHD1, Trex1, Trim5 α , Tetherin.

Title

Innate immune response against retrovirus.

Abstract

Retrovirus are a diverse group of viruses that can be founded in vertebrates. Its biomedical significance is that they are able to infect humans, causing significant health problems. The human immunodeficiency virus (HIV) generates progressive failure of the immune system and allows opportunistic diseases to settle in advanced stages of the infection. The innate immune response is the first line of defense against the entrance of retrovirus. The result of this response is the induction of type I interferon which establish an antiviral state in the host cell. Recently, research has been widened to different host restriction factors that are part of the innate immune antiviral response which are able to suppress

1. Estudiante de Medicina, Ciclo de Metodología Científica II, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay. La contribución en la realización del trabajo fue equivalente a la de los demás estudiantes.

2. Docente supervisor. Departamento de Inmunobiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

* Contacto: Otto Pritsch. E-mail: opritsch@fmed.edu.uy

retrovirus replication. In this review we discuss different signaling pathways involved in the function of these factors. We mention, the SAMHD1 which determines a cell depletion dNTP pool inhibiting early steps of reverse transcription in cells infected by retrovirus; TREX1 which is considered a restriction factor of the antagonistic host as the absence thereof results in the activation of an interferon response; APOBEC3 that mediates viral restriction mainly by an edition of DNA mechanism; TRIM5 α which can form a hexagonal structure above the capsid, which would destabilize the viral core; and finally Tetherin which is able to block the liberation of HIV virions.

Key Words

Innate viral restriction factors, retrovirus, SAMHD1, Trex1, Trim5 α , Tetherin.

Introducción

Retrovirus

La familia de retrovirus es un diverso grupo de virus que se encuentran en los vertebrados. En la naturaleza, pueden encontrarse en dos formas, como viriones que contienen ARN, capaces de infectar una nueva célula y como provirus con ADN, que pueden ser silentes o activados [1]. Luego de entrar en la célula huésped, el ARN viral es retrotranscrito a ADN quedando este integrado al ADN del huésped. Esta forma de replicación es lo que define a los retrovirus [2] (Figura 1).

En su parte externa presentan una envoltura que contiene una doble membrana lipídica y glicoproteínas. En su interior se encuentra una cápside, proteínas de la matriz y una nucleocápside. Su genoma está constituido por dos moléculas idénticas de ARN de polaridad positiva. Hay tres proteínas con actividad enzimática que son codificadas por el gen pol. La transcriptasa reversa

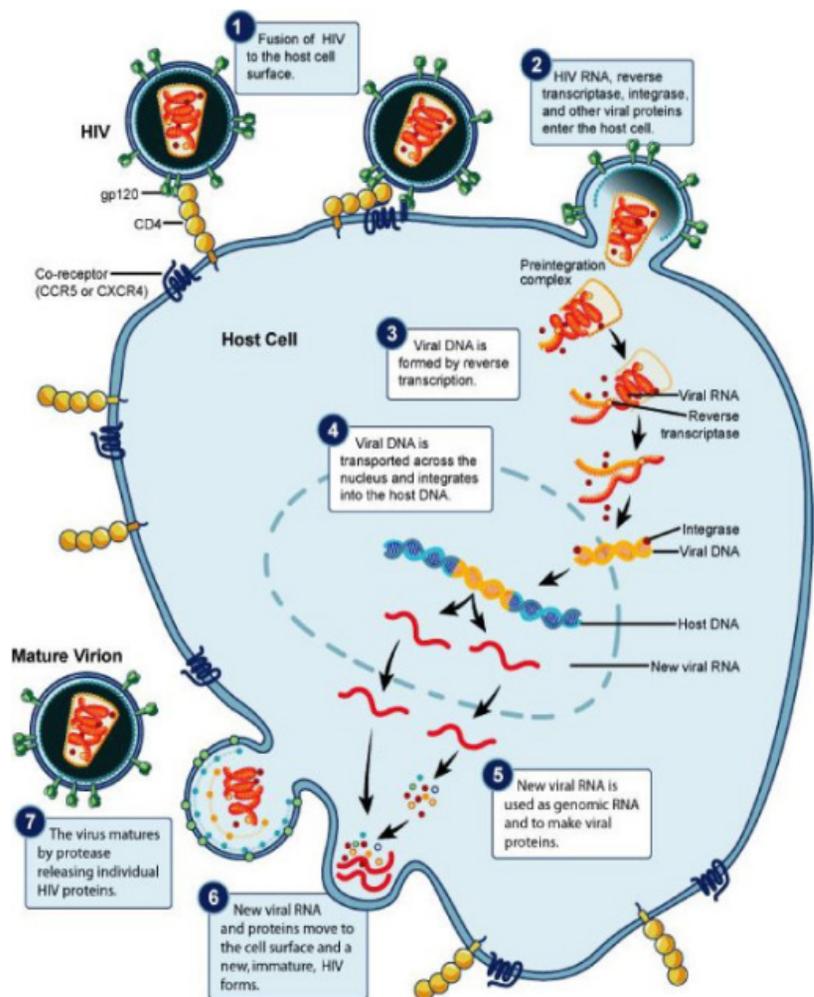


Figura 1. Ciclo de replicación de los retrovirus. Esta figura ilustra el camino que siguen los retrovirus durante la infección de la célula huésped. (1) Unión del virus a un receptor específico, (2) entrada del virus, (3) transcripción viral reversa, (4) entrada al núcleo del DNA de doble cadena viral, (5) integración viral al genoma del huésped, (6) replicación viral genómica, (7) ensamblaje viral y (8) salida. Cortesía de: National Institute of Allergy and Infectious Diseases.

(polimerasa que copia ARN a ADN); La endonucleasa de ADN o integrasa (integra el genoma viral al genoma hospedero); Una proteasa (rompe las poliproteínas traducidas del mRNA del gen gag y del pol) [3].

Importancia de su estudio

Algunos retrovirus han evolucionado hasta ser capaces de transmitirse de animal a animal y de persona a persona, y son los que suelen causar las enfermedades en el ser humano.

En el hombre, tres de estos retrovirus exógenos se han relacionado con la producción de enfermedad. El HTLV-I (Virus linfotrópico de células T humanas) se ha relacionado con la leucemia de células T del adulto y la paraparesia espástica tropical. El HTLV-II se ha relacionado con la leucemia de células pilosas, aunque hoy en día esto es objeto de controversia [4]. Así como el (VIH) virus de la inmunodeficiencia humana es el agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida [1].

Inmunidad innata

Definición y Generalidades

El sistema inmune innato provee una forma universal de protección del huésped contra las enfermedades infecciosas. La detección microbiana innata mejor caracterizada se basa en el mecanismo de los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs). Estos receptores detectan estructuras compartidas por clases enteras de microorganismos [5].

En la inmunidad innata, los receptores reconocen estructuras altamente conservadas presentes en un gran grupo de microorganismos. Estas estructuras son designadas patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) [6].

PAMPs y PRRs

Las familias de PRR incluyen los *Toll-like receptors* (TLRs), *RIG-I-like receptors* (RLRs) y *Nod-like receptors* (NLRs). Una característica en común de la señalización de PRR es la inducción

de la producción de interferones. Los interferones se unen al receptor de interferón de tipo I para inducir cientos de genes estimulados por interferones (ISGs) en el tejido local no infectado y en las células infectadas, creando un estado antiviral que suprime la infección viral y sirve para promover la activación de la inmunidad adaptativa [7].

TLRs

Todos los TLRs son proteínas transmembrana que se componen de un ectodominio rico en leucinas en el extremo amino terminal, responsable del reconocimiento de los PAMPs; un dominio transmembrana y un dominio carboxi terminal.

Sus vías de transducción de señal también varían, diferenciándose la respuesta MyD88 dependiente, de la vía independiente de MyD88 [8] (Figura 2).

De los TLRs caracterizados hasta la fecha, varios de ellos se han relacionado con la inmunidad antiviral. Entre estos TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9 detectan formas distintas de ácidos nucleicos virales y son críticos en el reconocimiento del material genético viral en compartimientos endosomales, para iniciar respuestas antivirales [9].

RLRs

Los RLRs son expresados en el citosol de células nucleadas. La familia de RLR comprende 3 miembros: RIG-I, MDA5 y LGP2. Todos son *DexD/H box* RNA helicasas que se adhieren al ARN, hidrolizan ATP y escanean substratos de RNA para el reconocimiento de motivos específicos.

RIG-I se une a los ligandos de RNA que contienen 5' trifosfato. Luego de la unión al PAMP, se activan vías de señalización que culminan con la activación de factores de transcripción como NFκB. [7].

NLRs

Los receptores NLRs se expresan en el citosol de diversos tipos de células, representando una diversa familia en la cual todos comparten un

dominio ATPasa y un dominio carboxilo terminal con repeticiones ricas en leucina [7].

Las proteínas presentes en el receptor interactúan con la caspasa 1, induciendo la secreción de la interleucina 1 β para la inducción de la respuesta inflamatoria [10].

Señalización intracelular

La inhibición de la replicación de retrovirus por diferentes factores de restricción del huésped en diferentes pasos del ciclo de vida retroviral ha surgido como un importante componente de la inmunidad innata antiviral [11]. En esta sección describiremos como funcionan estos factores y cuales son sus vías de señalización intracelular.

SAMHD1

El SAMHD1 forma parte de un grupo de factores de restricción del huésped que limitan la replicación retroviral en diferentes etapas del ciclo de vida del virus. El SAMHD1 es una deoxinucleósido trifosfato fosfohidrolasa que hidroliza a los deoxinucleósidos trifosfato (dNTP), obteniendo deoxinucleósidos (dN) y trifosfatos inorgánicos. De este modo agota el *pool* celular de dNTP requerido por la DNA polimerasa celular e inhibe los pasos tempranos de la retrotranscripción. El SAMHD1 degrada deoxinucleósidos trifosfatos incluyendo los que participan en la síntesis de DNA (dATP, dCTP, dTTP, y dGTP) así como el dUTP, pero no es capaz de hidrolizar nucleótidos trifosfatos (NTP) [11].

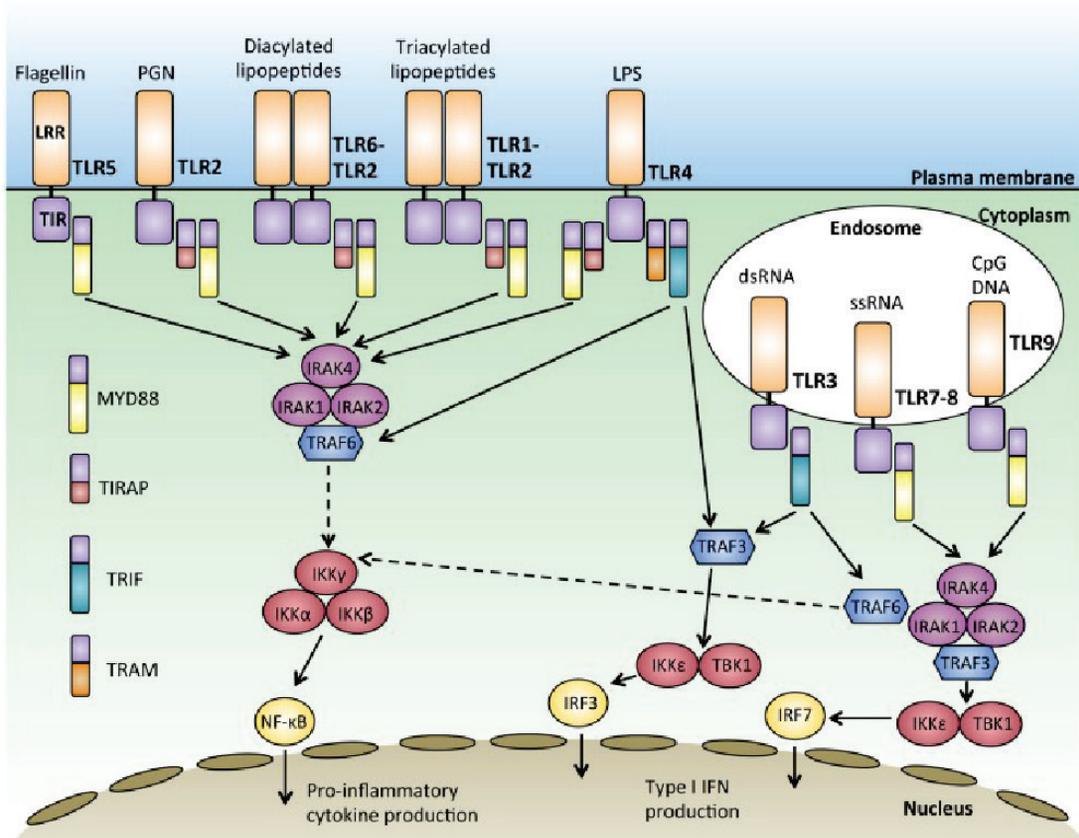


Figura 2. Transducción de señalización de las vías dependiente e independiente de MYD88. La activación de receptores de tipo toll (TLRs) a través de la unión a sus ligandos, lleva a la dimerización y reclutamiento de proteínas adaptadoras como MYD88, TIRAP, TRIF y TRAM. La señalización se propaga mediante la activación de IRAKs-TRAF6 y el complejo IKK, culminando en la activación de factores de transcripción como Nf κ B e IRFs que regulan la producción de citoquinas proinflamatorias e interferones de tipo 1. ©2014 Wang, Jeelall, Ferguson and Horikawa DOI 10.3389/fimmu.2014.00367

El SAMHD1 contiene dos dominios importantes: El “dominio motivo esteril alfa” participa en las interacciones proteína-proteína y contribuye a la unión de ácidos nucleicos por el SAMHD1, aunque no es indispensable para su actividad nucleasa [12]. El dominio HD contiene los sitios enzimáticos cruciales para su actividad trifosfohidrolasa y actividad nucleasa. La expresión únicamente del dominio HD es suficiente para restringir la replicación del VIH-1 [13].

La actividad del SAMHD1 puede ser regulada por diferentes factores tales como el estado de fosforilación y la producción de IFN tipo I [11]. La expresión de SAMHD1 es influenciada por el estado del ciclo celular. Se ha demostrado que cuando la célula se encuentra en un estado de inactividad se encuentran mayores niveles de SAMHD1, mientras que en las células que están proliferando los niveles de SAMHD1 son apenas detectados [14].

Resulta interesante que las células dendríticas no son infectadas efectivamente por el VIH-1. Eso se debe a que estas células expresan SAMHD1, que detiene la infección viral. Los virus HIV-2 y SIV (virus de la inmunodeficiencia en simios) expresan Vpx, que provoca la degradación del SAMHD1. Este es un ejemplo de los mecanismos de evasión que presentan algunos virus. Sin embargo el VIH-1 no codifica Vpx, lo cual parecería la razón de porqué es incapaz de infectar productivamente a las células dendríticas [6].

TREX1 / Sensor de DNA

Dentro de las células infectadas por VIH-1 un sensor de DNA, detecta la presencia de DNA complementario y el DNA intermediario generado por la transcriptasa inversa. Este sensor desencadena la activación del gen del IFN- β a través de STING e IRF-3. La actividad de este sensor de DNA es oculta por Trex1. Trex1 es una 3'-5' DNA exonucleasa que cliva el ssDNA [6]. Este factor forma parte de un complejo ER-asociado llamado SET, que incluye una endonucleasa NM23-H1. Trex1 Y NM23-H1 cooperan para degradar el

DNA, primero cortando la cadena simple por NM23-H1 y luego Trex-1 remueve nucleótidos 3'. La actividad exonucleasa de Trex1 mejora la degradación del DNA dañado. Trex1 puede ser considerado como un factor de restricción del huésped antagónico ya que en realidad permite la propagación de la infección retroviral ya que previene la acumulación de DNA dañado. Si se suprime el complejo SET o Trex1 resulta en la disminución de la replicación del HIV. La disminución de la replicación del HIV ocurre seguido de la transcripción reversa y resulta en la inhibición de los eventos de integración del cromosoma [15].

A diferencia de lo que sucede con los clásicos factores de restricción del huésped inducidos por IFN, es la ausencia de Trex1 que resulta en la activación de una respuesta de IFN, a través de una acumulación de DNA estimulador de IFN [15].

APOBEC3

La familia APOBEC comprende enzimas deaminasas que son capaces de editar secuencias de ADN y/o ARN [16]. Los miembros de esta familia se caracterizan por presentar uno o dos dominios catalíticos conteniendo un motivo de zinc deaminasa, caracterizado por la secuencia de aminoácidos conservada H-X-E-X(23-28)-P-C-X(2-4)-C (X es cualquier aminoácido) [17]. La enzima APOBEC3 (A3) juega un papel importante en la inmunidad innata, actuando en defensa del huésped contra virus exógenos y retroelementos endógenos [18-21]. La restricción viral ocurre principalmente por un mecanismo de edición del DNA, pero A3 también muestra fenotipos diferentes de edición. Las enzimas A3 se localizan en el citoplasma y el núcleo celular, permitiendo la protección de ambos compartimentos a través de la restricción de elementos de replicación nucleares o citoplasmáticos [22].

La hipermutación mediada por la enzima APOBEC en HIV-1 está bien descrita. El virus HIV-1 codifica diversas proteínas accesorias y reguladoras que mejoran la replicación viral, como el VIF (factor infectante viral) [22]. El

VIF representa otro mecanismo de evasión de la inmunidad innata frente a los retrovirus. Este marca a las proteínas APOBEC dirigiéndolas hacia el proteosoma para ser degradadas [15]. En células infectadas por VIH, en ausencia de VIF, moléculas de A3G son incorporadas en las partículas virales que ingresan a la célula. Esta incorporación es mediada por la interacción de A3G

con la nucleocápside de la proteína Gag [23, 24] y ocurre en una forma DNA dependiente [22]. Luego de una nueva infección el proceso de edición ocurre durante la retrotranscripción viral. El A3G deamina residuos dC en la cadena negativa de ADN complementario, originando dU. Estos nucleótidos sirven para la incorporación de dA en la cadena positiva y son evidenciados como

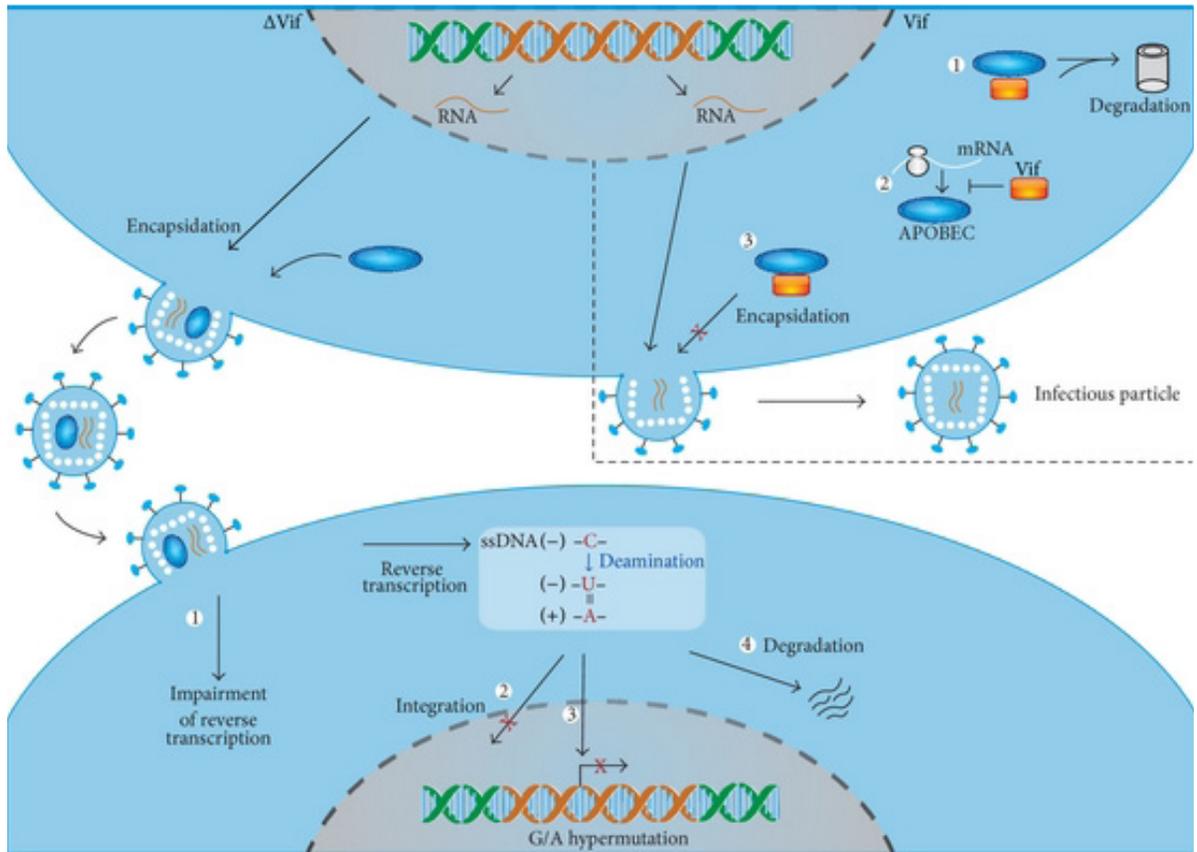


Figura 3. Mecanismos de acción de APOBEC3 (A3) y Vif en el ciclo de vida del HIV-1. En la parte superior se muestra una célula productora de virus en la ausencia (izquierda), o en la presencia (derecha) de una proteína funcional Vif. En la presencia de Vif, A3 es marcada para la destrucción proteosómica (1). Vif puede también bloquear la traducción del mRNA A3 (2) y prevenir el empaquetamiento de A3 al virión de una forma independiente de la degradación. En ausencia de Vif, las moléculas de A3 son empaquetadas en partículas virales recientemente formadas. Luego de una nueva infección (en la parte inferior) A3 ejerce su acción antiviral de diferentes maneras. A3 puede interferir en la transcripción inversa de una forma independiente de deaminación (1). También puede interferir con la integración proviral a través de la formación de terminaciones anormales de ADN (2). En el proceso de hipermutación A3 deamina residuos dC en la cadena negativa del DNA viral complementario, originando dU, que sirve como planilla para la incorporación de dA en la cadena positiva. Si son capaces de integrarse, los provirus hipermutados son defectuosos (3). Como alternativa, el DNA viral que contiene múltiples dU puede ser también degradado antes de su integración (4). Figura extraída de [22] ©2013 VC Vieira and MA. Soares. DOI 10.1155/2013/683095

cambios G – a – A en el DNA proviral. El número excesivo de cambios resulta en la pérdida de información genética y la producción de viriones defectuosos. Una reducción de los productos de la transcripción viral también es observado en la presencia de A3G. Existe una hipótesis de que la presencia de dU's en el DNA retroviral puede ser reconocido como anómalo, conduciendo a su degradación aun antes de su integración dentro del genoma celular del huésped. Esto ocurriría al remover residuos uracilos por uracil-DNA glicosilasas, seguido de degradación mediado por endonucleasas [25, 26]. Sumado a este mecanismo, A3G media mecanismos de restricción independientes de edición [22] (Figura 3).

TRIM5 α

Todas las proteínas TRIM poseen tres motivos, incluyendo un motivo RING N-terminal, seguidos por uno o dos motivos B-box, y por un motivo *coiled-coil*. [27-29] La región C-terminal de estas proteínas varía, pero la mayoría de ellas contiene un motivo SPRY. El dominio RING se une a dos átomos de zinc y usualmente tiene una actividad ubiquitin ligasa E3. El B-box y el dominio *coiled-coil* promueve la oligomerización de la proteína [30]. A diferencia del dominio RING, los dominios B-box, *coiled-coil* y SPRY son requeridos para la actividad antiviral del TRIM5 α .

[31, 32] La proteína TRIM5 humana tiene seis principales isoformas, siendo la isoforma α la más expresada [30].

La proteína TRIM5 α humana es la única isoforma que contiene el dominio SPRY [33] (Figura 4). TRIM5 α se une a determinantes presentes en la cápside retroviral cuando el core viral ingresa al citoplasma [34].

El HIV tiene un core viral en forma de cono, que es soportado por proteínas CA (cápside) que forman entramados pentagonales y hexagonales, donde el dominio N-terminal de CA forma ya sea anillos pentaméricos o hexaméricos y el dominio C-terminal forma homodímeros simétricos que conecta los anillos en entramados [35].

Las proteínas TRIM5 α espontáneamente se ensamblan en entramados hexagonales, que coincide simétricamente con los entramados de CA, y este entramado puede ser mejorado por las proteínas CA recombinantes que tienen ya preformado la estructura cónica [36, 37].

TRIM5 α acelera el recubrimiento viral para bloquear la replicación viral. Después que el HIV-1 entra en la célula, las proteínas CA son detectables en el citosol en dos formas, insoluble y soluble. La forma insoluble puede provenir de los cores intactos que no han sido recubiertos, y la forma soluble puede provenir de cores recubiertos. TRIM5 α acelera la conversión de las

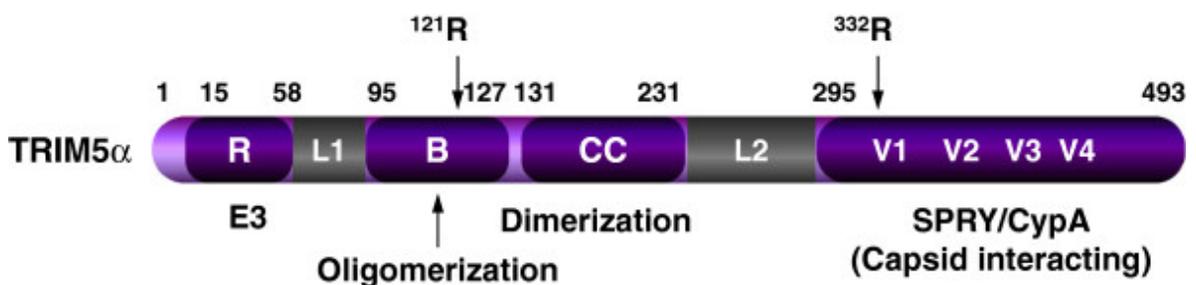


Figura 4. Ilustración esquemática de la proteína humana TRIM5 α . Los números indican la posición de los aminoácidos. El motivo RING finger (R), B-box (B), coiled-coil (CC), dos conectores (L1, L2), y el dominio SPRY están indicados. Cuatro regiones variables en SPRY, el residuo crítico (R121) en el dominio B que determina oligomerización, y el residuo crítico (R332) en la región V1 que determina la unión específica de Gag también se indican en la figura. Figura extraída de [33]. ©2012 Zheng et al.; con licencia de BioMed Central Ltd. DOI 10.1186/1742-4690-9-112

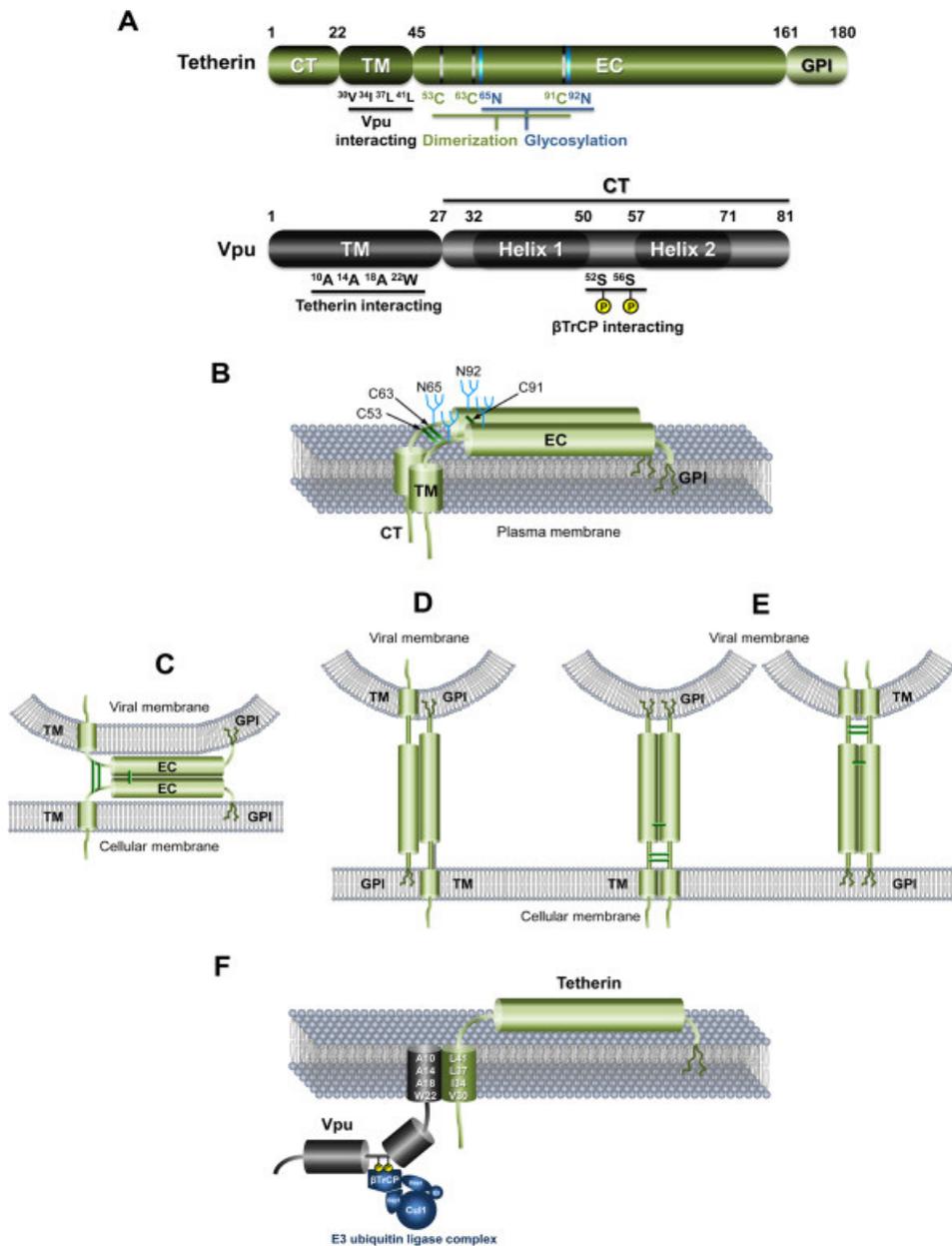


Figura 5. Configuración del modelo de tetherin humano. (A) Ilustración esquemática de tetherin y Vpu. Los números indican las posiciones de los aminoácidos. Los residuos críticos de cada proteína están indicados. (B) Estructura de tetherin. Tetherin está compuesto por una corta cola citoplasmática amino-terminal (CT), seguido por un dominio α -helicoidal transmembranario (TM) y un dominio extracelular *coiled-coil* (EC) que es adherido a la membrana plasmática por un ancla citoplasmática glicofosfatidilinositol (GPI) carboxi-terminal. El dominio EC contiene sitios N-glicosilados y residuos de cisteína involucrados en la formación de puentes disulfuro. (C-F) Modelos de configuración de Tetherin. (C) Modelo de interacción de EC. Los monómeros individuales de Tetherin son anclados a ambas terminaciones de la misma membrana, con interacción entre los ECs del monómero que se enlaza a la célula y del que se enlaza al virion. (D) Los monómeros son anclados en ambas membranas con orientación opuesta. (E) Los monómeros pueden ser anclados en ambas membranas con la misma orientación. (F) Vpu del HIV-1 y tetherin interactúan a través de sus dominios TM. Los aminoácidos clave involucrados en la interacción son representados en las hélices TM. La interacción de CT del Vpu con la ubiquitin ligasa E3 (Ub) mediante la subunidad β TrCP es requerido para la regulación en menos de tetherin inducido por Vpu. Figura extraída de [33]. ©2012 Zheng et al.; con licencia de BioMed Central Ltd. DOI 10.1186/1742-4690-9-112

proteínas CA virales desde la forma insoluble a la forma soluble [38]. Además, la incubación de las proteínas recombinantes CA preensambladas con TRIM5 α resulta en la ruptura de la estructura cónica de CA, probablemente por debilitamiento de las interfases CTD-CTD de CA entre los hexámeros [39]. Por consiguiente, se sugiere que la proteína TRIM5 α podría formar la estructura hexagonal por encima del entramado de la cápside, el cual desestabilizaría el core, produciéndose luego la destrucción de las proteínas virales mediante la maquinaria proteosomal [33].

TETHERIN

Tetherin es una proteína que está formado por una corta cola citoplasmática (CT) amino-terminal, seguida por un dominio transmembrana (TM) α -helicoidal, un dominio coiled-coil extracelular (EC) y un componente carboxy-terminal glicosfosfatidylinositol (GPI) que actúa como un punto de anclaje membranario [40].

En estudios sobre la replicación del VIH-1 fue demostrado que la proteína accesoria viral u (Vpu) es requerida para la eficiente liberación de la partícula viral de una manera dependiente del tipo celular [41, 42]. Fue demostrado también que el Vpu induce una regulación en menos de tetherin de la superficie celular, lo que explica como contrarresta la actividad antiviral que ejerce tetherin [43].

Tetherin efectivamente bloquea la liberación de viriones de VIH-1 con Vpu defectuoso, debido a que los ata a la superficie de la membrana celular. Los viriones capturados son internalizados por endocitosis, y subsecuentemente acumulados dentro de los endosomas CD63-positivos y probablemente degradados en los lisosomas [44, 45]. Estructuralmente las dos proteínas de membrana que actúan como puntos de anclaje, formadas por el dominio N-terminal transmembrana y el dominio C-terminal GPI, junto con la flexibilidad conformacional proporcionada por el dominio homodimerizado EC, son la clave para el mecanismo de anclaje [33] (Figura 5).

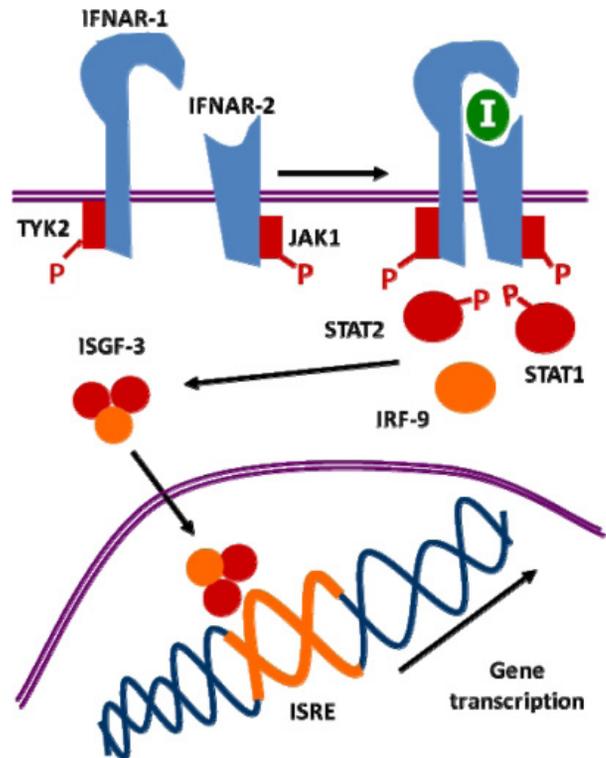


Figura 6. Mecanismos de inducción de genes mediante la estimulación del INF I. IFNAR, receptor IFN- α ; IRF, factor regulador de interferón; ISGF, Factor estimulador del gen de IFN; ISRE, elemento estimulado por la respuesta de interferón; TYK, tirosin quinasa; JAK, Janus quinasa; STAT, Señal de transducción y activación de transcripción. Figura extraída de Gómez Lucía E, et al. [51] DOI 10.3390/v1030545

Interferon de tipo I

El interferon de tipo I (INF I) juega un papel muy importante en la inmunidad antiviral.

El INF I ejerce su acción interfiriendo en la replicación de los virus en las células hospedadoras ya que se une a receptores en la superficie de células infectadas activando diferentes vías de señalización en las que participan diversas proteínas antivirales (como la PKR) para impedir la replicación de una amplia variedad de virus de ARN y ADN.

El INF I comprende una familia de citoquinas que son conocidas por inducir un estado antiviral, (Figura 9) antiproliferativo e inmuno-regulador en las células infectadas por virus [46].

Vías de señalización del IFN I

Tras la estimulación del receptor por el INF I, las dos subunidades del mismo (INF IR1 e INF IR2) se dimerizan, esto resulta en la inducción de señales intracelulares en las cuales se involucran tirosín quinasas y los factores de transducción de señal y activadores de transcripción STAT1 y STAT2 [47] (Figura 6).

Natural killers

Las células *natural killers* (NK) son una población única de células T que tienen la capacidad de reconocer las células infectadas por un virus, o las células tumorales. Las células NK pueden ejercer directamente actividad citolítica a través de mecanismos que involucran a la vía de las perforinas [48].

Las células NK están caracterizadas estructuralmente por la presencia del marcador CD56 y ausencia de CD3. Estas células detectan a la célula diana por reconocimiento del glicocálix anómalo. También las reconocen cuando las células infectadas o tumorales pierden el MHC de clase I (moléculas de histocompatibilidad), las cuales inhiben la acción de las células NK mediante interacción con receptores de tipo inhibitorio (KIR). El reconocimiento de células diana induce a la

movilización de gránulos hacia el sitio de contacto, los cuales contienen granzimas y perforinas. Estas proteínas forman un complejo, junto con una tercera proteína que actúa como *carrier*, el cual es endocitado por el microorganismo. Las perforinas desestabilizan la membrana del endosoma, liberando a las granzimas, que inducen apoptosis celular [49] [50] (Figura 7).

Mecanismos de evasión de los retrovirus frente a respuesta inmune

Mecanismos de evasión frente a IFN de tipo I

Los virus han evolucionado presentando diferentes mecanismos que les permiten evadir la respuesta antiviral por el INF I. Las proteínas supresoras de la expresión génica del INF I son capaces de inhibir los genes de la transcripción, sin embargo también pueden evadir específicamente la acción del INF I. Las principales estrategias incluyen:

- La competencia por la unión a los receptores de INF I.
- La inhibición de la producción de INF I y su secreción.
- El bloqueo de la señal de INF I, que puede ocurrir en distintos niveles

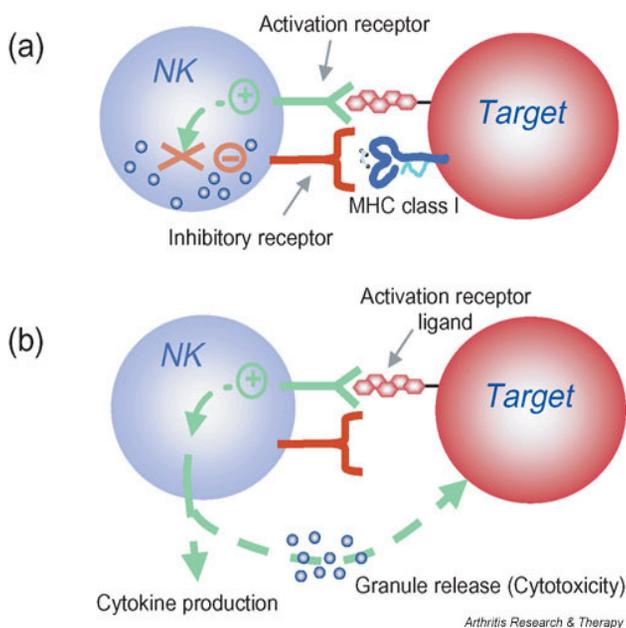


Figura 7. La activación de las células *Natural killer* (NK) es controlada por la integración de señales recibidas de los receptores de activación e inhibición. (a) Los receptores inhibitorios de las células NK reconocen el MHC de clase I y restringen la activación de las células NK. (b) Cuando no están restringidos por los receptores inhibitorios, la unión de los receptores de activación de la célula NK a sus ligandos en células blanco, resulta en la estimulación de células NK. En la ausencia de regulación en menos del MHC de clase I en células blanco, estas señales estimuladoras no son suprimidas, resultando en la respuesta de células NK, incluyendo producción de citoquinas y la liberación de gránulos permitiendo la citotoxicidad. Extraído de French y Yokoyama [50]. ©2004 BioMed Central Ltd. DOI 10.1186/ar1034

- La inhibición de las proteínas antivirales inducidas por INF I o de sus acciones

Los mecanismos por los que los retrovirus evaden el control del INF I pertenecen a la cuarta categoría [51].

Mecanismos de evasión frente a células nk

En el caso de las células NK el virus interfiere con su activación mediante la presentación de antígenos a través de células presentadoras de antígenos bajo la regulación de CD1d, la molécula presentadora de antígenos para células NK. La expresión de CD1d por las células presentadoras de antígenos puede ser dramáticamente reducida cuando las células están infectadas con el virus del VIH, y por consiguiente estas células son menos competentes en la activación de células NK [49].

Conclusiones

Después de la amplia investigación que se ha realizado en lo que se refiere a la inmunidad adaptativa, en los últimos años se ha visto un desarrollo importante sobre los mecanismos de la inmunidad innata. Han habido grandes avances en investigaciones sobre la interacción: retrovirus - inmunidad innata del huésped. Esto ha permitido evolucionar en el conocimiento sobre distintos factores de restricción del huésped. Estos factores, actúan en distintos niveles del ciclo de replicación del virus, determinando su inhibición. Conocer sus vías de señalización, así como sus mecanismos de acción, permitirá detectar blancos moleculares sobre los cuales ejercer una acción terapéutica. Esto tendría una gran implicancia a nivel biomédico para tratar enfermedades con gran impacto en la salud, como el que produce la infección por VIH.

Referencias

1. Nelson PN, Carnegie PR, Martin J, Davari H, Hooley P, Roden D. Demystified. Human endogenous retroviruses. *Mol Pathol*. 2003 Feb;56(1):11-8.
2. Goff SP. Retroviridae. En: Knipe DM, Howley PM. *Fields virology*. 6a ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2013. p.1426-31.
3. Cordeiro N, Taroco R, Ruchansky D. Retrovirus. Virus de la inmunodeficiencia humana. En: Universidad de la República (Uruguay). Facultad de Medicina. Departamento de Bacteriología y Virología. *Temas de bacteriología y virología médica*. Montevideo: Oficina del Libro-FEFMUR; 2008. p. 527-59.
4. Manns A, Hisada M, Grenade L. Human T-lymphotropic virus type I infection. *Lancet*. 1999 Jun;353(9168):1951-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)09460-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)09460-4)
5. Iwasaki A, Medzhitov R. Innate responses to viral infections. En: Knipe DM, Howley PM. *Fields virology*. 6a ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2013. p. 190–210.
6. Iwasaki A. Innate immune recognition of HIV-1. *Immunity*. 2012 Sep;37(3):389–98. <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2012.08.011>
7. Rustagi A, Gale M Jr. Innate antiviral immune signaling, viral evasion and modulation by HIV-1. *J Mol Biol*. 2013 Mar;426(6):1161-77. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmb.2013.12.003>
8. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:335-76.
9. Lester SN, Li K. Toll-like receptors in antiviral innate immunity. *J Mol Biol*. 2014 Mar;426(6):1246-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmb.2013.11.024>
10. Barbé F, Douglas T, Saleh M. Advances in Nod-like receptors (NLR) biology. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014;25(6):681-97. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.07.001>
11. Sze A, Olganier D, Lin R, van Grevenynghe J, Hiscott J. SAMHD1 host restriction factor: a link with innate immune sensing of retrovirus infection. *J Mol Biol*. 2013 Dec;425(24):4981-94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmb.2013.10.022>
12. Beloglazova N, Flick R, Tchigvintsev A,

- Brown G, Popovic A, Nocek B, et al. Nuclease activity of the human SAMHD1 protein implicated in the Aicardi-Goutières syndrome and HIV-1 restriction. *J Biol Chem*. 2013 Mar;288(12):8101-10. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M112.431148>
13. White TE, Brandariz-Nuñez A, Valle-Casuso JC, Amie S, Nguyen L, et al. Contribution of SAM and HD domains to retroviral restriction mediated by human SAMHD1. *Virology*. 2013 Feb;436(1):81-90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2012.10.029>
 14. Franzolin E, Pontarin G, Rampazzo C, Miazzi C, Ferraro P, Palumbo E, Reichard P, Bianchi V. The deoxynucleotide triphosphohydrolase SAMHD1 is a major regulator of DNA precursor pools in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(35):14272-7. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1312033110>
 15. Douville RN, Hiscott J. The interface between the innate interferon response and expression of host retroviral restriction factors. *Cytokine*. 2010;52(1-2):108-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2010.04.010>
 16. Conticello SG, Thomas CJ, Petersen-Mahrt SK, Neuberger MS. Evolution of the AID/APOBEC family of polynucleotide (deoxy) cytidine deaminases. *Mol Biol Evol*. 2005 Feb;22(2):367-77. <http://dx.doi.org/10.1093/molbev/msi026>
 17. Jarmuz A, Chester A, Bayliss J, Gisbourne J, Dunham I, Scott J, et al. An anthropoid-specific locus of orphan C to U RNA-editing enzymes on chromosome 22. *Genomics*. 2002 Mar;79(3):285-96. <http://dx.doi.org/10.1006/geno.2002.6718>
 18. Bogerd HP, Wiegand HL, Doehle BP, Lueders KK, Cullen BR. APOBEC3A and APOBEC3B are potent inhibitors of LTR-retrotransposon function in human cells. *Nucleic Acids Res*. 2006 Jan 10;34(1):89-95. <http://dx.doi.org/10.1093/nar/gkj416>
 19. Kinomoto M, Kanno T, Shimura M, Ishizaka Y, Kojima A, Kurata T, et al. All APOBEC3 family proteins differentially inhibit LINE-1 retrotransposition. *Nucleic Acids Res*. 2007;35(9):2955-64. <http://dx.doi.org/10.1093/nar/gkm181>
 20. Delebecque F, Suspene R, Calattini S, Casartelli N, Saïb A, Froment A, et al. Restriction of foamy viruses by APOBEC cytidine deaminases. *J Virol*. 2006 Jan;80(2):605-14. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.80.2.605-614.2006>
 21. Yu Q, Chen D, König R, Mariani R, Untmazz D, Landau NR. APOBEC3B and APOBEC3C are potent inhibitors of simian immunodeficiency virus replication. *J Biol Chem*; 2004 Dec;279(51):53379-86. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M408802200>
 22. Viera VC, Soares MA. The role of cytidine deaminases on innate immune responses against human viral infections. *Bio Res Int [Internet]*. 2013 [citado 2015 agos 19];2013:ID 683095 <http://dx.doi.org/10.1155/2013/683095>
 23. Cen S, Guo F, Niu M, Saadatmand J, Deflas-sieux J, Kleiman L. The interaction between HIV-1 Gag and APOBEC3G. *J Biol Chem*. 2004 Aug 6;279(32):33177-84. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M402062200>
 24. Douaisi M, Dussart S, Courcoulo M, Bessou G, Vigne R, Decroly E. HIV-1 and MLV Gag proteins are sufficient to recruit APOBEC3G into virus-like particles. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;321(3):566-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.07.005>
 25. Schröfelbauer B, Yu Q, Zeitlin SG, Landau NR. Human immunodeficiency virus type 1 Vpr induces the degradation of the UNG and SMUG Uracil-DNA glycosylases. *J Virol*. 2005 Sep;79(17):10978-87. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.79.17.10978-10987.2005>
 26. Yang B, Chen K, Zhang C, Huang S, Zhang H. Virion-associated uracil DNA glycosylase-2 and apurinic/aprimidinic endonuclease are involved in the degradation of APOBEC3G-edited nascent HIV-1 DNA. *J Biol*

- Chem. 2007 Apr;282(16):11667–75. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M606864200>
27. Nisole S, Stoye JP, Saib A. TRIM family proteins: retroviral restriction and antiviral defence. *Nat Rev Microbiol*. 2005 Oct;3(10):799–808. <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro1248>
 28. Reymond A, Meroni G, Fantozzi A, Merla G, Cairo S, Luzi L, et al. The tripartite motif family identifies cell compartments. *EMBO J*. 2001 May;20(9):2140–51. <http://dx.doi.org/10.1093/emboj/20.9.2140>
 29. Towers GJ. The control of viral infection by tripartite motif proteins and cyclophilin A. *Retrovirology*. 2007 Jun;4:40. <http://dx.doi.org/10.1186/1742-4690-4-40>
 30. Battivelli E, Migraine J, Lecossier D, Matsuoka S, Perez-Bercoff D, Saragosti S, et al. Modulation of TRIM5alpha activity in human cells by alternatively spliced TRIM5 isoforms. *J Virol*. 2011 Aug;85(15):7828–35. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.00648-11>
 31. Ohkura S, Yap MW, Sheldon T, Stoye JP. All three variable regions of the TRIM5alpha B30.2 domain can contribute to the specificity of retrovirus restriction. *J Virol*. 2006 Sep;80(17):8554–65. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.00688-06>
 32. Perez-Caballero D, Hatzioannou T, Yang A, Cowan S, Bieniasz PD. Human tripartite motif 5alpha domains responsible for retrovirus restriction activity and specificity. *J Virol*. 2005 Jul;79(14):8969–78. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.79.14.8969-8978.2005>
 33. Zheng YH, Jeang KT, Tokunaga K. Host restriction factors in retroviral infection: promises in virus-host interaction. *Retrovirology* [Internet]. 2012 Dec [citado 2015 agos 19];9:112. Disponible en: <http://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1002009> <http://dx.doi.org/10.1186/1742-4690-9-112>
 34. Lukic Z, Campbell EM. The cell biology of TRIM5 α . *Curr HIV/AIDS Rep*. 2012 Mar;9(1):73–80. <http://dx.doi.org/10.1007/s11904-011-0102-8>
 35. Pornillos O, Ganser-Pornillos BK, Yeager M. Atomic-level modelling of the HIV capsid. *Nature*. 2011 Jan;469(7330):424–7. <http://dx.doi.org/10.1038/nature09640>
 36. Ganser-Pornillos BK, Chandrasekaran V, Pornillos O, Sodroski JG, Sundquist WI, Yeager M. Hexagonal assembly of a restricting TRIM5alpha protein. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011 Jan;108(2):534–9. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1013426108>
 37. Nepveu-Traversy ME, Berube J, Berthoux L. TRIM5alpha and TRIMCyp form apparent hexamers and their multimeric state is not affected by exposure to restriction-sensitive viruses or by treatment with pharmacological inhibitors. *Retrovirology*. 2009 Nov;6:100. <http://dx.doi.org/10.1186/1742-4690-6-100>
 38. Stremlau M, Perron M, Lee M, Li Y, Song B, Javanbakht H, et al. Specific recognition and accelerated uncoating of retroviral capsids by the TRIM5alpha restriction factor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006 Apr;103(14):5514–9. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0509996103>
 39. Zhao G, Ke D, Vu T, Ahn J, Shah VB, Yang R, et al. Rhesus TRIM5alpha disrupts the HIV-1 capsid at the inter-hexamer interfaces. *PLoS Pathog*. 2011 Mar;7(3):e1002009. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1002009>
 40. Kupzig S, Korolchuk V, Rollason R, Sugden A, Wilde A, Banting G. Bst-2/ HM1.24 is a raft-associated apical membrane protein with an unusual topology. *Traffic*. 2003 Oct;4(10):694–709.
 41. Sakai H, Tokunaga K, Kawamura M, Adachi A. Function of human immunodeficiency virus type 1 Vpu protein in various cell types. *J Gen Virol*. 1995 Nov;76(Pt 11):2717–22.
 42. Geraghty RJ, Talbot KJ, Callahan M, Harper W, Panganiban AT. Cell type-dependence for Vpu function. *J Med Primatol*. 1994 Feb-May;23(2-3):146–50.
 43. Van Damme N, Goff D, Katsura C, Jorgenson R, Mitchell R, Johnson M, et al. The

- interferon-induced protein BST-2 restricts HIV-1 release and is down-regulated from the cell surface by the viral Vpu. *Cell Host Microbe*. 2008 Apr;3(4):245–52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2008.03.001>
44. Neil SJ, Sandrin V, Sundquist WI, Bieniasz PD. An interferon-alpha-induced tethering mechanism inhibits HIV-1 and Ebola virus particle release but is counteracted by the HIV-1 Vpu protein. *Cell Host Microbe*. 2007 Sep;2(3):193–203. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2007.08.001>
45. Neil SJ, Zang T, Bieniasz PD. Tetherin inhibits retrovirus release and is antagonized by HIV-1 Vpu. *Nature*. 2008 Jan;451(7177):425–30. <http://dx.doi.org/10.1038/nature06553>
46. Smith PL, Lombardi G, Foster GR. Type I interferons and the innate immune response—more than just antiviral cytokines. *Mol Immunol*. 2005 May;42(8):869–77. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2004.11.008>
47. Dumoutier L, Lejeune D, Hor S, Ficknscher H, Renaud JC. Cloning of a new type II cytokine receptor activating signal transducer and activator of transcription (STAT)1, STAT2 and STAT3. *Biochem J*. 2003;370(Pt2):391–6. <http://dx.doi.org/10.1042/bj20021935>
48. Van Dommelen SL, Degli-Esposti MA. NKT cells and viral immunity. *Immunol Cell Biol*. 2004 Jun;82(3):332–41. <http://dx.doi.org/10.1111/j.0818-9641.2004.01261.x>
49. Li D, Xu XN. NKT cells in HIV-1 infection. *Cell Res*. 2008 Aug;18(8):817–22. <http://dx.doi.org/10.1038/cr.2008.85>
50. French A, Yokoyama W. Natural killer cells and autoimmunity. *Arthritis Res Ther*. 2004; 6(1): 8–14). <http://dx.doi.org/10.1186/ar1034>
51. Gómez-Lucía E, Collado VM, Miró G, Doménech A. Effect of type I interferon on retroviruses. *Viruses*. 2009 Dec;1(3):545–73. <http://dx.doi.org/10.3390/v1030545>