



UNIVERSIDAD  
DE LA REPUBLICA  
URUGUAY

# ***INMUNIDAD INNATA FRENTE A RETROVIRUS***

***Lucia González***

***Natalia Ibañez***

***Marcelo Mateus***

***Karina Romero***

**Tutor**

Dr. Otto Pritsch

Departamento de Inmunobiología

**ÍNDICE:**

Resumen.....	2
1. Introducción.....	3
1.1. Retrovirus.....	3
1.2. Inmunidad Innata.....	6
1.2.1. Definición y generalidades.....	6
1.2.2. PAMPs y PRR.....	7
2. Señalización intracelular.....	11
2.1. SAMHD1.....	11
2.2. TREX1 / Sensor de DNA.....	13
2.3. APOBEC3.....	13
2.4. TRIM5 $\alpha$ .....	15
2.5. Tetherin.....	16
3. Interferón de tipo I.....	18
3.1. Vías de señalización.....	18
3.2. Efectos del IFN I.....	19
3.3. IFN tipo I en la infección por VIH.....	20
4. Natural killers.....	21
4.1. Células NK en infección por VIH.....	23
4.2. Efectos de la terapia antiretroviral en células NK.....	23
5. Mecanismos de evasión de los retrovirus frente a la respuesta inmune....	24
5.1. Mecanismos de evasión frente a IFN tipo I.....	24
5.2. Mecanismos de evasión frente a células NK.....	25
6. Conclusiones.....	25
7. Referencias bibliográficas.....	26
8. Anexos.....	34

## **RESUMEN**

Los retrovirus son un diverso grupo de virus que se encuentran en los vertebrados. Su importancia biomédica radica en el hecho de que son capaces de infectar humanos, produciendo importantes problemas de salud. Como ejemplo de ellos consideramos al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que genera una enfermedad que se caracteriza por generar un estado de inmunodeficiencia del huésped, permitiendo el desarrollo de enfermedades oportunistas en estadios avanzados de la enfermedad, configurando el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Frente a la entrada de un retrovirus al organismo, nuestro sistema inmune presenta como primera línea de defensa a la inmunidad innata. El resultado final de esta respuesta es la inducción de interferón de tipo I (IFN tipo I) el cual genera 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 por retrovirus; TREX1 que es considerado un factor de restricción del huésped antagónico ya que es la ausencia del mismo que resulta en la activación de una respuesta de interferón; APOBEC3 que media la restricción viral principalmente por un mecanismo de edición del DNA; TRIM5 $\alpha$  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.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. RETROVIRUS

La familia de retrovirus son 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. (Nelson et al 2003). 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. (Kipne et al 2013).

#### **Clasificación taxonómica**

Los retrovirus pertenecen a la familia Retroviridae. Su estructura taxonómica presenta 2 subfamilias (Orthoretrovirinae y Spumaretrovirinae) que a su vez se subdividen en 7 géneros de acuerdo a su relación evolutiva. Cinco de estos grupos tienen potencial oncogénico antiguamente denominados oncovirus, y los otros dos son los lentivirus y spumavirus. (Cordeiro et al 2008) *Ver tabla 1.*

#### **Generalidades morfológicas.**

Tienen un diámetro de 80-120 nm, su forma es esférica con características electrón lucidas en el centro. (Kipne et al 2013) 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 (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). (Cordeiro et al 2008) *Ver figura 1*

#### **Estructura genómica.**

Los retrovirus se dividen en dos categorías, simples y complejos de acuerdo a

su organización genómica. Todos los retrovirus contienen cuatro dominios que codifican proteínas con la siguiente información:

**GAG** grupo antígeno inespecífico, llamado así ya que refleja las propiedades antigénicas de esta proteína. Procesa proteolíticamente proteínas de la matriz, cápside y nucleocápside.

**PRO** codifica el marco de lectura de la región gag.

**POL** (polimerasa) codifica la transcriptasa reversa, la proteasa y la integrasa.

**ENV** (envoltura) codifican glicoproteínas de superficie.

También contienen secuencias no codificantes terminales que incluyen dos repeticiones directas (R), A U5 (5'unique), y una secuencia (3'unique) U3.

Los retrovirus simples usualmente contienen solamente esta información, mientras que los retrovirus complejos codifican adicionalmente otras proteínas reguladoras. (Coffin 1996).

### **Replicación.**

El proceso global de replicación de los retrovirus se sintetiza de la siguiente manera:

- 1) Interacción virus-receptor.
- 2) Penetración.
- 3) Transcripción reversa.
- 4) Integración en el genoma de la célula hospedadora.
- 5) Transcripción.
- 6) Traducción.
- 7) Ensamblaje.
- 8) Liberación.

La entrada a la célula es iniciada por la unión de las glicoproteínas virales a proteínas receptoras específicas de superficie celular. La presencia de receptores para el virus es el determinante inicial del tropismo para tejidos y huéspedes concretos.

La transcripción inversa es llevada a cabo por la enzima transcriptasa reversa que es una ADN polimerasa, que convierte el ARN viral en una copia de ADN lineal y monocatenario en el citoplasma del huésped. Al finalizar este proceso

se sintetiza una hebra de ADN bicatenario con largas repeticiones terminales (LTRs) en cada extremo. Los LTRs contienen promotores transcripcionales y están relacionados en el proceso de la integración. La integración del genoma viral puede ocurrir en cualquier zona del ADN celular (una vez integrado se denomina pro-virus) y pasa a ser un elemento genético estable. El pro-virus puede expresarse o permanecer latente.

Si se activan los promotores de la región TLR se transcribe el ADN pro-viral formándose transcritos que pueden ser encapsidados en partículas víricas o ser procesados y traducidos a proteínas virales.

Cuando las proteínas virales se acumulan en la superficie tiene lugar el ensamblaje de la nucleocápside que luego se desplaza hacia la membrana citoplasmática para constitución final de las partículas víricas con envoltura. (Cordeiro et al, 2008) *Ver figura 2.*

### **Importancia de su estudio.**

Los humanos contenemos secuencias de ADN integradas en nuestro ADN semejantes a las secuencias de los retrovirus. La mayoría de estas secuencias están silentes o forman pseudogenes.

Algunos de estos genes, "retrovirus endógenos", se pueden expresar en determinadas situaciones patológicas como en algunos tipos de leucemias y en determinados trastornos inmunológicos.

Se cree que los retrovirus endógenos han evolucionado a partir de elementos transponibles que hoy en día todavía están presentes en determinadas formas de vida inferior (levaduras y *Drosophila*). (Nelson et al, 2003)

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.

- HTLV-I (Virus linfotrópico de células T humanas) se ha relacionado con la leucemia de células T del adulto y la paraparesia espástica tropical
- HTLV-II se ha relacionado con la leucemia de células pilosas, aunque

hoy en día esto es objeto de controversia (Manns et al, 1999)

- El (VIH) virus de la inmunodeficiencia humana es el agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. (Nelson et al, 2003)

Como todo agente extraño que ingresa a nuestro organismo los retrovirus interactúan con el sistema inmune. La persistencia de su infección será producto del balance entre esta interacción y de los mecanismos de evasión de los retrovirus.

## **1.2. INMUNIDAD INNATA**

### **1.2.1. Definición y Generalidades.**

El sistema inmune innato provee una forma universal de protección del huésped contra las enfermedades infecciosas. Detecta la presencia de patógenos utilizando varias estrategias de reconocimiento. La detección microbiana innata mejor caracterizada se basa en el mecanismo de los receptores de reconocimiento de patrones (RRP). Estos receptores detectan estructuras compartidas por clases enteras de microorganismos. (Iwasaki & Rusland, 2013)

La principal función fisiológica del sistema inmune es proteger al hospedero contra microbios patógenos. Tradicionalmente el sistema inmune ha sido dividido en inmunidad innata e inmunidad adquirida.

Las principales diferencias entre ambas respuestas son los mecanismos y los tipos de receptores usados para el reconocimiento antigénico. En la inmunidad adaptativa, los receptores reconocen a los microorganismos infecciosos e identifican antígenos propios y del medio. En cambio, 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) y los receptores involucrados en identificarlas son llamados receptores de reconocimiento de patrones. (Iwasaki, 2012). Los mecanismos inmunitarios innatos no generan memoria inmunitaria protectora a largo plazo. Sólo si un microorganismo infeccioso puede violar estas líneas de defensa surgirá una respuesta inmunitaria adaptativa, con generación de células efectoras específicas para antígeno, dirigidas al

patógeno específico, y células de memoria que proporcionan inmunidad duradera contra reinfección por el mismo microorganismo.

Los mecanismos de las respuestas inmune innata y adquirida forman un sistema integrado de defensa del hospedero, en el cual numerosas células y moléculas funcionan colectivamente. La naturaleza de la respuesta innata temprana es un factor de suma importancia, ya que influye en el tipo de respuesta específica que se desarrollará subsecuentemente. De igual manera, la inmunidad adaptativa puede intervenir durante la inmunidad innata. En este sentido, los fagocitos mononucleares son importantes participantes en ambas interacciones. Después de haber ingerido al patógeno, los macrófagos muestran sobre su superficie antígenos del microorganismo, los cuales pueden ser reconocidos por los linfocitos T antígeno- específicos. Mientras, las células T y B producen citocinas tales como el IFN- $\gamma$ , con la finalidad de incrementar las funciones microbicidas de los macrófagos, por lo tanto, la interrelación entre la inmunidad innata y adaptativa es bidireccional y está mediada en gran parte por las citoquinas. (Reyes et al, 2013)

### **1.2.2. PAMPs y PRRs.**

Todas las células nucleadas tienen la capacidad de responder frente a la presencia de patógenos, debido a que censan ciertos PAMPs. Estos son reconocidos por una gran variedad de receptores de reconocimiento de patrones (PRR), que son codificados por la línea germinal. Las familias de PRR incluyen los Toll-like receptors (TLRs), RIG-I-like receptors (RLRs) y Nod-like receptors (NLRs). La distribución de los PRR varía; por ejemplo los TLRs están distribuidos dentro de varios tipos celulares y expresados en la superficie celular o dentro de los endosomas. Por otra parte, los RLRs son receptores citosólicos que son ampliamente expresados por la mayoría de los tipos celulares. Una característica en común de la señalización de PRR es la inducción de la producción de interferones. Los interferones se unen al receptor de interferon 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. (Rustagi & Gale, 2013)

### **TLRs.**

Los receptores tipo Toll (TLRs) son moléculas sensoras del sistema inmune innato del huésped, que detectan firmas moleculares conservadas de una amplia gama de patógenos.

Como mecanismo de defensa intrínseco el sistema inmune innato está equipado con los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs). Estos receptores son fundamentales en el reconocimiento de microbios patógenos tales como bacterias, virus y parásitos. Los receptores PRRs distinguen componentes de los patógenos mediante la detección de restos que están conservados, conocidos como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), luego se inician las cascadas de señalización que culminan en la expresión de los productos antimicrobianos y la producción de citoquinas y quimioquinas inflamatorias.

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.

Los receptores TLR se clasifican en seis familias principales: TLR1, TLR3, TLR4, TLR5, TLR7 Y TLR11. La familia TLR1 abarca TLR1, TLR2, TLR6 y TLR10, estos residen en las membranas plasmáticas y reconocen los componentes de las paredes celulares microbianas y membranas tales como lipoproteínas y peptidoglicanos. TLR4 y TLR5 también se localizan en la membrana y reconocen al lipopolisacárido de las bacterias y a la flagelina respectivamente. Por el contrario, miembros de la familia TLR3, TLR7 y TLR11 se expresan en endosomas intracelulares y lisosomas. TLR3 reconoce ARN de doble cadena. TLR7, TLR8 y TLR9 conforman la familia TLR7 y detectan ARN de cadena simple. En la familia TLR11, TLR11 y TLR12 operan como un heterodímero de detección de la profilina del parásito *Toxoplasma Gondii*, mientras que TLR13 detecta ARN ribosomal. (Oldenburg M, et al. 2012).

Los TLRs difieren en su expresión entre los diferentes tipos de células. Sus

vías de transducción de señal también varían, diferenciándose la respuesta MyD88 dependiente, de la vía independiente de MyD88; esta última es activada por todos los TLR excepto TLR3. TLR4 activa tanto vías MyD88 dependientes e independientes. (Takeda K, et al. 2003). Estas vías se especifican en la sección de “interferón de tipo I”.

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. TLR2 y TLR4 son dos miembros de la familia TLR que han sido implicados en el reconocimiento de proteínas virales estructurales y no estructurales, que conducen a la producción de citoquinas inflamatorias. (Lester SN, et al. 2014).

#### **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 presenta una preferencia por estructuras dsRNA más cortas que contienen trifosfato 5' y motivos de secuencia específicos, mientras que MDA5 se adhiere a estructuras dsDNA más largas.

Estructuralmente, RIG-I y MDA5 contienen activación de caspasa N-terminal y dominios de reclutamiento (CARDs) y un dominio helicasa. RIG-I a diferencia de MDA5 contiene un dominio represor C-terminal (RD). LGP2 también contiene un dominio helicasa y un dominio RD pero no posee dominio CARD y funciona como un regulador de la señalización de RIG-I y MDA5.

RIG-I se une a los ligandos de RNA que contienen 5' trifosfato. Luego de la unión al PAMP, el dominio RD de RIG-I es desplazado por el CARDs permitiendo la interacción con TRIM25 y 14-3-3 $\epsilon$ , proteínas que respectivamente modifican a RIG-I y sirven como chaperonas para promover la relocación de RIG-I desde el citosol a la membrana del retículo endoplasmático

asociada a la mitocondria. En esta membrana, la interacción entre el CARD de RIG-I con el CARD localizado en la proteína adaptadora “proteína de señalización antiviral mitocondrial” (MAVS) da lugar al ensamblaje de un complejo de señalización que podría incluir la “proteína adaptadora estimuladora de genes de interferones” (STING). El ensamblaje de este complejo resulta en la activación de NFκB e IRF3/IRF7.

El ligando específico de MDA5 es menos claro, aunque se sabe que la señalización de MDA5 también requiere de MAVS. MAVS es esencial para la señalización requerida para la producción de interferones y la inmunidad antiviral inducida por los RLRs. (Rustagi & Gale, 2013) *Ver figura 3.*

### **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. El dominio amino terminal varía entre los distintos miembros de la familia NLR. Los receptores NOD1 y NOD2 presentan en su dominio amino terminal dominios CARD, lo cuales responden a PAMPs antimicrobianos tales como derivados del peptidoglicano bacteriano o ARN viral simple en el citosol de las células y son activados a través de la señal producida por NFκB e IRF3. (Rustagi et al, 2014)

Las proteínas presentes en el receptor interactúan con la caspasa 1, induciendo la secreción de la interleucina 1B para la inducción de la respuesta inflamatoria. Las señales para la activación incluyen: ácido úrico, el cual representa daño o peligro asociado a las moléculas; ATP, en representación de las células que mueren; oxígeno reactivo, que sugiere la infección bacteriana y la inflamación; y el flujo de iones, sugiriendo la pérdida de la integridad de la membrana, como puede ocurrir durante la infección bacteriana o viral. (Barbe et al, 2014)

Los NLRs cumplen funciones esenciales para detectar los PAMPs y marcan la iniciación de la respuesta inflamatoria, coincidiendo de este modo con la señalización de la inflamación en el sistema inmune innato por RLRs y TLRs

durante la infección aguda.

## **2. 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. Para inducir la expresión de interferones (IFN) las células del huésped reconocen la infección a través de diversas familias de receptores RRP, (Sze et al, 2013) como ya fue descrito. En esta sección describiremos como funcionan estos factores y cuales son sus vías de señalización intracelular.

### **2.1. 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 deoxynucleósido trifosfato fosfohidrolasa que hidroliza a los deoxynucleósidos trifosfato (dNTP), obteniendo deoxynucleósidos (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 deoxynucleósidos 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). (Sze et al, 2013).

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 (Beloglazova et al, 2013). 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. (White et al, 2013).

La actividad del SAMHD1 puede ser regulada por diferentes factores tales como el estado de fosforilación y la producción de IFN tipo I. (Sze et al. 2013) 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. (Franzolin et al, 2013) Es así que la actividad antiretroviral del SAMHD1 es regulado por fosforilación en un modo dependiente del ciclo celular. (Cribier et al. 2013; White et al, 2013; Welbourne et al, 2013) El SAMHD1 es fosforilado a treonina 592 (T592) por una kinasa 1 dependiente de ciclina (CDK1) y ciclina A2 “in vivo” (Cribier et al, 2013) o por ciclina B “in vitro” (White et al, 2013). La fosforilación T592 del SAMHD1 fue detectada en células permisivas como linfocitos T CD4+, mientras que las células resistentes al HIV como las células mieloides expresan predominantemente el SAMHD1 no fosforilado. Esta observación implica una relación inversa entre la forma fosforilada T592 y el estado antiretroviral. (Sze et al, 2013)

La inactivación del SAMHD1 por la ciclina A2 probablemente ocurre durante la fase S del ciclo celular, cuando la ciclina A2 es altamente expresada (Koseoglu et al, 2010) y existe un requerimiento de dNTP durante la replicación cromosomal del ADN. Se ha demostrado una disminución de la fosforilación T592 en células tratadas con IFN- $\alpha$ , implicando una conexión entre la señalización de IFN de tipo I y la activación de SAMHD1 (Cribier et al, 2013) que podría involucrar p21<sup>Waf1/Cip1</sup>, un inhibidor de la replicación de VIH-1 regulado por el ciclo celular (Bergamaschi et al, 2009), y el CDK1, una kinasa regulada por el ciclo celular que es inducida por IFN- $\alpha$ . (Sze et al, 2013) Ver *figura 4*.

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. (Iwasaki, 2012) Ver *figura 5*.

## 2.2. TREX1 / Sensor de DNA

Dentro de las células infectadas por VIH-1 un sensor de DNA que aun no está bien identificado, detecta la presencia de DNA complementario y el DNA intermediario generado por la transcriptasa inversa. Este sensor desencadena la activación del gen del IFN- $\beta$  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. (Iwasaki, 2012) *Ver figura 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. (Douville, 2010)

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. (Douville, 2010)

## 2.3. APOBEC3

La familia APOBEC comprende enzimas deaminasas que son capaces de editar secuencias de ADN y/o ARN. (Conticello et al, 2005). 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<sub>(23-28)</sub>-P-C-X<sub>(2-4)</sub>-C (X es cualquier aminoácido). (Jarmuz et al, 2002) En los humanos esta familia comprende once miembros con diferentes funciones. El grupo APOBEC3 consta de siete de estas once proteínas en humanos: APOBEC3A, APOBEC3B, APOBEC3C, APOBEC3DE, APOBEC3F, APOBEC3G y APOBEC3H. (Vieira & Soares,

2013)

La enzima APOBEC3 (A3) juega un papel importante en la inmunidad innata, actuando en defensa del huésped contra virus exógenos y retroelementos endógenos. (Borgerd et al, 2006; Kinomoto et al, 2007; Delebecque et al, 2006; Yu et al, 2004) 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 compartimientos a través de la restricción de elementos de replicación nucleares o citoplasmáticos. (Vieira & Soares, 2013)

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). (Vieira & Soares, 2013) 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. (Douville & Hiscott, 2010) 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 (Cen et al, 2004; Douaisi et al, 2004) y ocurre en una forma DNA dependiente. (Vieira & Soares, 2013) 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 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.

(Schrofelbauer et al, 2005; Yang et al, 2007) Sumado a este mecanismo, A3G media mecanismos de restricción independientes de edición. (Vieira & Soares, 2013) *Ver figura 6.*

#### **2.4. TRIM5 $\alpha$ .**

TRIM5 pertenece a una familia de proteínas, que tiene más de 100 miembros. (Zheng et al, 2012) 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. (Nicole et al, 2005; Reymond et al, 2001; Towers, 2007) 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. (Battivelli et al, 2011) A diferencia del dominio RING, los dominios B-box, coiled-coil y SPRY son requeridos para la actividad antiviral del TRIM5 $\alpha$  (Ohkura et al, 2006; Perez-Caballero et al, 2005) La proteína TRIM5 humana tiene seis principales isoformas, siendo la isoforma  $\alpha$  la más expresada (Battivelli et al, 2011) *Ver figura 7.*

La proteína TRIM5 $\alpha$  humana contiene 493 aminoácidos, y es la única isoforma que contiene el dominio SPRY. Su dominio RING y los dos dominios B-box están separados por una región conectora (L1), mientras que su dominio coiled-coil y SPRY están separados por una región conectora (L2). (Zheng et al, 2012) El dominio SPRY ha sido reemplazado por una proteína del huésped cyclophilina A (CypA) en algunas especies de monos, resultando en otra proteína TRIM-CypA. (Stoye, Yap, 2008) TRIM5 $\alpha$  y TRIM-CypA son las únicas isoformas que poseen actividad antiviral y pueden inhibir la replicación retroviral de manera específica. (Zheng et al, 2012)

TRIM5 $\alpha$  se une a determinantes presentes en la cápside retroviral cuando el core viral ingresa al citoplasma. *Ver figura 6.* Como la asociación a TRIM5 es mediada por numerosas regiones de la proteína la asociación puede ser reducida a un menor orden (dimerización) y a un mayor orden (multimerización) La dimerización es requerida para lograr la multimerización. Fue demostrado que la dimerización de TRIM5 $\alpha$  es un requerimiento para la



restricción retroviral. (Lukic & Campbell, 2011) La oligomerización de TRIM5 $\alpha$  se da a dos niveles que son determinados por los dominios B-box y coiled-coil. El dominio coiled-coil determina la dimerización de TRIM5 $\alpha$ . El dominio B-box, particularmente el residuo R121, gatilla un mayor orden de oligomerización a través de la asociación de estos dímeros. (Li & Sodroski, 2008)

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. (Pornillos et al, 2011)

Las proteínas TRIM5 $\alpha$  espontáneamente se ensambla 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 (Ganser-Pornillos et al, 2011; Nepveu-Traversy et al, 2009) La estructura de mayor orden de TRIM5 $\alpha$  aumenta la unión para la proteína CA viral. (Zheng et al, 2012).

TRIM5 $\alpha$  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 $\alpha$  acelera la conversión de las proteínas CA virales desde la forma insoluble a la forma soluble. (Stremlau et al, 2006) Además, la incubación de las proteínas recombinantes CA preensambladas con TRIM5 $\alpha$  resulta en la ruptura de la estructura cónica de CA, probablemente por debilitamiento de las interfases CTD-CTD de CA entre los hexámeros. (Zhao et al, 2011) Por consiguiente, se sugiere que la proteína TRIM5 $\alpha$  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. (Zheng et al, 2012)

## **2.5. TETHERIN**

Tetherin fue originalmente identificado como un marcador de superficie celular

de células B diferenciadas. Recibe el nombre también de HM1.24, BST-2 ó CD317. (Zheng et al. 2012) Tetherin es una proteína inducida por interferón tipo II que está formado por una corta cola citoplasmática (CT) amino-terminal, seguida por un dominio transmembrana (TM)  $\alpha$ -helicoidal, un dominio coiled-coil extracelular (EC) y un componente carboxy-terminal glicofosfatidylinositol (GPI) que actúa como un punto de anclaje membranario. (Kupzig, 2003)

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. (Sakai et al, 1995) (Geraghty et al, 1994) 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. (Van Damme et al, 2008)

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. (Neil et al, 2007; Neil et al. 2008) 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. (Zheng et al, 2012) *Ver figura 8.*

La expresión de tetherin en humanos es restringida, con bajos niveles encontrados únicamente en la superficie de células dendríticas plasmocitoides (pDCs) así como en la superficie apical de células polarizadas epiteliales y células trofoblásticas de la placenta. Sin embargo tetherin es fuertemente regulado en más en muchos tipos celulares ante la exposición IFNs I y II. La región promotora de tetherin contiene diversos sitios de unión para factores de transcripción, relacionados a IFN incluyendo IRF1, IRF2, STAT1, STAT3, ISGF3, AP-2 y GATA-1. IFN $\alpha$ , IFN $\beta$  e IFN $\gamma$  aumentan la expresión de tetherin en la superficie celular en varias líneas celulares. La señalización de TLR4, 7 y

9 puede aumentar también la expresión de tetherin, probablemente vía inducción de IFN tipo I. (Douville, 2010) *Ver figura 9.*

### **3. INTERFERON DE TIPO I**

El interferon de tipo I (INF I) juega un papel muy importante y conocido en la inmunidad antiviral, incluso recientemente se ha demostrado que es un potente regulador de la inmunidad adaptativa.

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. En la mayoría de los casos la producción de INF I es inducida por otras citoquinas, que son sintetizadas en respuesta a la aparición de virus en el hospedador.

El INF I tiene 2 acciones básicas, impide la replicación en células infectadas que aún no han sido destruidas por la acción vírica y activa a las células natural killers, capaces de reconocer células infectadas por virus y eliminarlas. Por lo tanto el INF I actúa a dos niveles, por un lado evita la replicación vírica en células aún sanas y, por otro lado, favorece la destrucción de las células ya infectadas.

Existe un creciente número de vías de señalización inducidas por virus, que dan como resultado la expresión del INF I. De particular interés son aquellas asociadas a los receptores toll-like (TLR), que inician la respuesta pro-inflamatoria.

El INF I comprende una familia de citoquinas que son conocidas por inducir un estado antiviral, antiproliferativo e inmuno-regulador en las células infectadas por virus, que son utilizadas para tratar entre otras patologías hepatitis C, esclerosis múltiple y algunos tipos de cáncer. (Smith PL et al, 2005) *Ver figura 10.*

#### **3.1. VÍAS DE SEÑALIZACIÓN**

A través de los receptores TLR, hay al menos dos maneras diferentes de iniciar

una cascada de señalización para inducir la formación de INF I:

- Una de ellas es a través tanto de TLR3 y TLR4, los cuales son capaces de inducir al INF I mediante la activación del factor regulador de la transcripción del INF I (IRF3). Tanto TLR3 Y TLR4 utilizan TRIF, asociados TRIF y el factor asociado al receptor de TNF6 (TRAF 6), esto conduce a la activación de la quinasa TBK1 y a la fosforilación de TRIF. El complejo TRIF/TRAF6/TBK1 fosforila los residuos de serina del extremo carboxilo terminal de IRF3 para activarlo junto con NFkB e inducir la expresión genética del INF I.
- Otra manera de iniciar una cascada de señalización, es a través de TLR7 y TLR9. Ambos son dependientes de MyD88 ya que no utilizan TRIF/TRAF6/TBK1. Estos receptores actúan intercelularmente en asociación con endosomas y se expresan en células dendríticas plasmocitarias (PDC) en desarrollo, que son capaces de inducir altas cantidades de INF I. Las células dendríticas plasmocitarias inducen niveles más altos de INF que otras células inmunes. (Izaguirre A. et al, 2003). A diferencia de TLR3 y TLR4, TLR9 no activa IRF3, solo traduce señales a través de MyD88. (Smith P.L. et al, 2005)

### 3.2. EFECTOS 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 fosforilación de TyK2 que se asocia con INF IR1. La activación de TyK2 permite fosforilar JAK1 el que se encuentra situado en la subunidad R2. Cabe destacar que TyK2 no es esencial en la señalización, ya que células que carecen de TyK2 son capaces de activar la señalización en respuesta al INF I.

STAT1 y STAT2 son moléculas transductoras de la señal y activadoras de la transcripción. La fosforilación de la subunidad R1 por JAK1 permite que STAT2 se una al mismo. Esto resulta en la fosforilación de STAT2 y la creación de un sitio de unión para STAT1, causando su dimerización y transporte al núcleo. El heterodímero STAT forma un complejo de transcripción: ISGF3. El mismo se une al sitio de ADN consenso denominado ISRE. Estas secuencias en el ADN se localizan en los promotores de genes cuya expresión inducirá la inhibición de la replicación viral. (Dumoutier L. et al, 2003) *Ver figura 11.*

Una vez que el estado antiviral se ha establecido, el virus invasor será menos capaz de replicar la infección, dando tiempo para una respuesta de la inmunidad adaptativa, la cual es guiada en parte por el INF I. Además de esta respuesta, el INF I regula la expresión de MHC de clase I y aumenta la citotoxicidad de las células natural killers (NK).

La importancia del INF I en muchas respuestas inmunes es ejemplificada por las contramedidas que han evolucionado en patógenos para derogar las vías de señalización que resultan en su expresión. (Kontsek P, 1994)

### **3.3. INF TIPO I EN LA INFECCIÓN POR VIH**

La mayoría de los datos con respecto a la relevancia del INF I en los retrovirus, derivan de los resultados que el mismo presenta sobre la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). En personas infectadas por VIH se encuentra un aumento de los niveles de INF I, que se correlacionan con niveles más altos de células TCD4+, baja carga viral y la ausencia de infecciones oportunistas. (Esperanza Gómez L. et al, 2009). El INF I se mide fácilmente en muestras de sangre de personas infectadas por VIH, en asociación con el aumento agudo de la viremia durante la infección primaria. (Hughes R et al, 2012).

El INF I es eficaz en el control de la infección por retrovirus, aunque su presencia continua puede sobre-estimular al sistema inmunológico al punto que podría llegar a ser perjudicial, tanto mediante la activación de la función celular y la apoptosis como por la selección de clones INF-resistentes. (Esperanza Gómez L. et al, 2009).

Una función importante del INF I en la respuesta innata a la infección por VIH es sugerida por la observación de la supresión de células dendríticas plasmocitarias en la rápida progresión de la infección por VIH. Los recuentos de PDC y la función de las mismas se ven severamente reducidos, lo que refleja el estado clínico de los pacientes infectados y permite predecir el control inmunológico de la replicación del VIH. En síntesis, parece que los altos niveles de INF I son beneficiosos, al menos inicialmente, hasta que el sistema inmune

se estimula excesivamente, ya que suprimen el avance de los síntomas en paciente con VIH. (Esperanza Gómez L. et al, 2009).

#### **4. NATURAL KILLERS**

Las células asesinas naturales (NK) son una población única de células T que tienen importantes funciones inmunorreguladoras y han demostrado estar involucradas en la inmunidad del huésped frente a una gran variedad de microorganismos. Tienen la capacidad de diferenciar las células infectadas por un virus, o las células tumorales que han sufrido transformaciones malignas. Desempeñan un papel en la infección por VIH que lleva a que se agoten de manera selectiva en las primeras etapas de la infección, existiendo amplia recuperación de las mismas durante el tratamiento antirretroviral (TARV).

Las células NK son células productoras tanto de citoquinas Th1 como Th2, que pueden afectar la inmunidad innata a través de la activación de las células efectoras: macrófagos, células dendríticas, así como células TCD4+ y TCD8+. Cabe destacar que las células NK pueden ejercer directamente actividad citolítica a través de mecanismos que involucran a la vía de las perforinas, así como a la ruta Fas/FasL. (Van Dommelen S.L. et al, 2004).

No son células fagocíticas. A través de la vía de las perforinas, destruyen a las otras células mediante el ataque a su membrana plasmática, causando difusión de iones y agua hacia el interior de la célula, aumentando su volumen interno hasta un punto de ruptura en el cual ocurre la lisis, proceso conocido como muerte programada o apoptosis.

La inducción de los procesos de muerte celular programada o apoptosis supone una activación de unas enzimas citosólicas denominadas caspasas. La activación de estas enzimas puede inducirse por dos vías distintas, una asociada a cambios en la permeabilidad mitocondrial y otra a señales originadas en los receptores de muerte celular, localizados en la membrana plasmática.

La vía intrínseca o mitocondrial de la apoptosis es el resultado de la desaparición de estímulos de supervivencia, esto provoca un aumento en la permeabilidad de las mitocondrias que libera al citoplasma algunas proteínas

como el citocromo c que actúa como cofactor de las proteínas activadoras de la apoptosis (Apaf-1). En linfocitos, esta vía no necesita ninguna señal activa secundaria a la activación de los receptores de muerte celular.

La vía extrínseca o mediada por receptores de la apoptosis se desencadena tras la unión de ligandos a receptores de muerte celular presentes en la superficie. Uno de estos receptores es Fas (CD95) y su ligando, FasL. FasL se une a Fas en la misma célula o células adyacentes, formándose grupos de tres o más moléculas de Fas. A causa de esta agregación, los dominios de muerte intracelulares de estos receptores agrupados por Fas se unen a una proteína adaptadora que contiene un dominio de muerte citosólico FADD. FADD, por su parte, se fija a la forma inactiva de la caspasa-8 la cual experimenta una autoactivación catalítica y es entonces capaz de activar a otras caspasas efectoras y desencadenar la apoptosis. Esta vía de la apoptosis se llama muerte celular inducida por activación dado que se ve inducida por la activación receptor/ligando y no por la ausencia de estímulos de supervivencia.

Las células NK están químicamente caracterizadas 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 inhibidor (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. Esta endocitosis está mediada por el receptor manosa 3-fosfato. Las perforinas desestabilizan la membrana del endosoma, liberando a las granzimas, que inducen apoptosis celular.

### *Figura 12*

Funcionalmente se pueden dividir en dos sub poblaciones de acuerdo a su expresión de CD4. CD4+ células NK que componen aproximadamente el 50% secretan citoquinas tanto Th1 como Th2 y pueden ser orientadas a prestar

ayuda a las células B. CD4- células producen principalmente citoquinas Th1 y tienen una mayor actividad citolítica. (Li D. et al, 2008)

#### **4.1. CÉLULAS NK EN LA INFECCIÓN POR VIH**

El cambio más destacado que se observó en las células NK durante la infección por VIH es su rápido agotamiento selectivo de la circulación.

De las diferentes sub poblaciones, el subconjunto CD4+ mostró un agotamiento más rápido inversamente correlacionado con la carga viral y el subconjunto CD4- mostró un agotamiento más lento, lo que implica que diferentes mecanismos están involucrados. El agotamiento selectivo de las células NK durante la infección por VIH puede facilitar el establecimiento y la persistencia de la infección y además podría contribuir al debilitamiento de la inmunidad del huésped y por lo tanto contribuir a la aparición de infecciones oportunistas. (Mattapallil J.J. et al, 2005)

#### **4.2. EFECTOS DE LA TERAPIA ANTIRETROVIRAL EN CÉLULAS NK**

De una manera similar a lo que ocurre con células CD4+ convencionales, luego de la iniciación del TARV células NK presentan una recuperación rápida en fase temprana. Después de la recuperación de la fase rápida el TARV puede mantener el nivel de NK y prevenir su mayor agotamiento. Después de un año de tratamiento posiblemente se puede observar un aumento significativo de los niveles de NK y una mejoría en la función celular, aunque en general los niveles se mantienen bajos. Esta etapa de recuperación es causada por la expansión gradual de células producidas por ambos sub conjuntos, sin embargo la recuperación del sub conjunto CD4- parece más prominente que la del subconjunto CD4+, lo que puede explicarse por la temprana pérdida de células CD4+ en contraparte con el sub conjunto CD4-.

La reactivación de los dos sub conjuntos puede ser potenciada por la administración de IL-2 además de la TARV. (Li D. et al, 2008).



## **5. MECANISMOS DE EVASION DE LOS RETROVIRUS FENTE A RESPUESTA INMUNE**

### **5.1. 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. Esta actividad anti-INF I puede producirse en tres momentos diferentes: durante la síntesis del INF I, durante la señalización y a través de la alteración de las proteínas antivirales inducidas por el INF I.

Las proteínas son supresoras de la expresión génica del INF I través de su efecto inhibitor general sobre 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
- 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. En respuesta a la infección viral, el INF I induce un número de genes, incluyendo la proteína quinasa dependiente de ARN (PKR). La actividad de PKR se inhibe directamente por el VIH a través de la proteína reguladora Tat. Esta proteína, en asociación con factores celulares, mejora la eficiencia de la transcripción por la ARN polimerasa celular mil veces, principalmente mediante la prevención prematura de la terminación de la transcripción.

Nef, un determinante crucial para la replicación y patogénesis del VIH, también desempeña un importante papel en la evasión del virus del efecto del INF I, mediante la manipulación fenotípica de las características morfológicas y funcionales de las PDC, haciéndolas incapaces de activar linfocitos TCD8+. (Esperanza Gómez L. et al, 2009).

## **5.2. 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. (Li D. et al, 2008).

## **6. 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.

Más allá de los avances, continúan sin comprenderse diferentes aspectos de la interacción retrovirus - inmunidad innata. Resulta interesante como algunos organismos tanto humanos como animales han logrado detener la infección frente a determinados retrovirus. Creemos que la investigación de los procesos moleculares que explican esa detención en ciertos organismos, podría ser la base para elaborar una respuesta terapéutica para evitar dichas infecciones. Específicamente sería interesante estudiar si existen mutaciones específicas de los factores moleculares referidos en esta revisión en dichos organismos "controladores". A su vez, determinar si dichas mutaciones explicarían este control.

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Barbe F, Douglas T, Saleh M (2014). Advances in Nod-like receptors (NLR) biology. Cytokine Growth Factor Re. Vol. 14.

Battivelli E, Migraine J, Lecossier D, Matsuoka S, Perez-Bercoff D, Saragosti S, Clavel F, Hance AJ, (2011) Modulation of TRIM5alpha activity in human cells by alternatively spliced TRIM5 isoforms. J Virol. Vol. 85; 7828–7835.

Beloglazova N, Flick R, Tchigvintsev A, Brown G, Popovic A, Nocek B, Yakunin A.F, (2013) Nuclease activity of the human SAMHD1 protein implicated in the aicardi-goutières syndrome and HIV-1 restriction. J Biol Chem. Vol. 288; 8101-8110.

Bergamaschi A, David A, Le Rouzic E, Nisole S, Barré-Sinoussi F, Pancino G, (2009) The CDK inhibitor p21Cip1/WAF1 is induced by FcγR activation and restricts the replication of human immunodeficiency virus type 1 and related primate lentiviruses in human macrophages. J Virol. Vol. 83; 12253-12265.

Bogerd H. P, Wiegand H. L, Doehle B. P, Lueders K. K, and Cullen B. R, (2006) “APOBEC3A and APOBEC3B are potent inhibitors of LTR-retrotransposon function in human cells,” Nucleic Acids Research. Vol. 34; 89–95.

Cen S, Guo F, Niu M, Saadatmand J, Deflassieux J, and Kleiman L, (2004) “The interaction between HIV-1 gag and APOBEC3G,” The Journal of Biological Chemistry. Vol. 279; 33177–33184.

Coffin J.M. (1992). Structure and classification of retroviruses In *The retroviridae* (ed. J.A. Levy), Plenum Press, New York. 19–49.

Coffin J.M. (1996). Retroviridae and their replication In *Virology* (ed. B.N. Fields et al.), Raven Press, New York. pp. 1767–1848.

Conticello S.G, Thomas C. G F, Petersen-Mahrt S. K, and Neuberger M. S, (2005). Evolution of the AID/APOBEC family of polynucleotide (deoxy)cytidine deaminases. *Molecular Biology and Evolution*. Vol. 22; 367–377.

Cordeiro N, Taroco R, Ruchansky D (2008). Retrovirus Virus de la inmunodeficiencia humana. *Temas de Bacteriología y Virología Médica*. Vol. 26; 527-559.

Cribier A, Descours B, Valadão A, Laguette N, Benkirane M, (2013) Phosphorylation of SAMHD1 by Cyclin A2/CDK1 Regulates Its Restriction Activity toward HIV-1. *Cell Rep*. Vol. 3; 1036-1043.

Delebecque F, Suspene R, Calattini S. et al, (2006) “Restriction of foamy viruses by APOBEC cytidine deaminases,” *Journal of Virology*, vol. 80; 605–614.

Dumoutier L, Lejeune D, Hor S, Ficknscher H, Renaud JC (2003). Cloning of a new type II cytokine receptor activating signal transducer and activator of transcription (STAT) 1, STAT 2 and STAT 3. *J. Biochem*. Vol. 370; 391-396.

Douaisi M, Dussart S, Courcoul M, Bessou G, Vigne R, and Decroly E, (2004) “HIV-1 and MLV Gag proteins are sufficient to recruit APOBEC3G into virus-like particles,” *Biochemical and Biophysical Research Communications*. Vol. 321; 566– 573.

Douville R.N, Hiscott J. (2010) The interface between the innate interferon response and expression of host retroviral restriction factors. *Cytokine*. Vol. 52; 108-115.

Franzolin E, Pontarin G, Rampazzo C, Miazzi C, Ferraro P, Palumbo E, Reichard P, Bianchi V, (2013) The deoxynucleotide triphosphohydrolase SAMHD1 is a major regulator of DNA precursor pools in mammalian cells. *Proc*

Natl Acad Sci USA. Vol. 110; 14272-14277.

Ganser-Pornillos BK, Chandrasekaran V, Pornillos O, Sodroski JG, Sundquist WI, Yeager M, (2011) Hexagonal assembly of a restricting TRIM5 $\alpha$  protein. Proc Natl Acad Sci USA. Vol. 108; 534–539.

Geraghty RJ, Talbot KJ, Callahan M, Harper W, Panganiban AT, (1994) Cell type- dependence for Vpu function. J Med Primatol. Vol 23; 146–150.

Gómez- Lucía E, Collado VM, Miró G, Doménech A (2009). Effect of type I interferon on retroviruses. Viruses. Vol. 1; 545-573.

Hughes R, Towers G, Noursadeghi M (2012). Innate immune interferon responses to human immunodeficiency virus-1 infection. Rev. Med. Virol. Vol. 22; 257-266.

Iwasaki A. (2012) Innate immune recognition of HIV-1. Immunity. Vol. 14; 389–398.

Iwasaki A, Medzhitov R, (2013), Innate Responses to Viral Infections. Fields Virology. 190 – 210.

Izaguirre A, Barnes BJ, Amrute S, Yeow WS, Megjurorac N, Dai J, Feng D, Chung E, Pitha PM, Fitzgerald-Bocarsly P (2003). Comparative analysis of IRF and IFN- $\alpha$  expression in human plasmacytoid and monocyte-derived dendritic cells. J. Leukok. Biol. Vol. 74; 1125-1138.

Jarmuz A, Chester A, Bayliss J. et al. (2002), “An anthropoid-specific locus of orphan C to U RNA-editing enzymes on chromosome 22,” Genomics: vol. 79; 285–296.

Kinomoto M, Kanno T, Shimura M. et al, (2007) “All APOBEC3 family proteins

differentially inhibit LINE-1 retrotransposition,” *Nucleic Acids Research*, vol. 35; 2955–2964.

Knipe, David M.; Howley, Peter M. (2013) *Retroviridae*. *Fields Virology*. Vol. 47; 1426-1431.

Koseoglu M.M, Dong J, Marzluff W.F, (2012) Coordinate regulation of histone mRNA metabolism and DNA replication: Cyclin A/cdk1 is involved in inactivation of histone mRNA metabolism and DNA replication at the end of S phase. *Cell Cycle*. Vol. 9; 3857-3863.

Kontsek P (1994). Human type I interferons: structure and function. *Acta Virol*. Vol. 38; 345-360.

Kupzig S, Korolchuk V, Rollason R, Sugden A, Wilde A, Banting G, (2003) Bst-2/ HM1.24 is a raft-associated apical membrane protein with an unusual topology. *Traffic*. Vol. 4; 694–709.

Lester SN, Li K (2014). Toll-like receptors in antiviral innate immunity. *J. Mol. Biol*. Vol. 426; 1246-1264.

Li D, Xu XN (2008). NKT cells in HIV-1 infection. *Cell. Res*. Vol. 18; 817-822.

Matapallil JJ, Douek DC, Hill B (2005). Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection. *Nature*. Vol. 434; 1093-1097.

Miguel A. Hernández-Urzúa, Alvarado A, (2001) Interleucinas e inmunidad innata, *Rev Biomed*. Vol. 12: 272-280.

Li X, Sodroski J, (2008) The TRIM5alpha B-box 2 domain promotes cooperative binding to the retroviral capsid by mediating higher-order self- association. *J*

Virol. Vol. 82; 11495–11502.

Lukic Z, Campbell EM, (2012) The cell biology of TRIM5 $\alpha$ . *Curr HIV/AIDS Rep.* Vol. 9; 73–80.

Manns, A., Hisada, M., La Grenade, L. (1999) Human T-lymphotropic virus type I infection. *Lancet.* Vol. 353: 1951-1958.

Neil SJ, Sandrin V, Sundquist WI, Bieniasz PD, (2007) 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.* Vol. 2; 193–203.

Neil SJ, Zang T, Bieniasz PD (2008) Tetherin inhibits retrovirus release and is antagonized by HIV-1 Vpu. *Nature.* Vol. 451; 425–430.

Nelson, P.N., Carnegie, P.R., Martin, J. y cols. *Demystified.* (2003) Human endogenous retroviruses. *Mol Pathol.* Vol. 56; 11-18.

Nepveu-Traversy ME, Berube J, Berthoux L, (2009) TRIM5 $\alpha$  and TRIMCyp form apparent hexamers and their multimeric state is not affected by exposure to restriction-sensitive viruses or by treatment with pharmacological inhibitors. *Retrovirol.* Vol. 6:100.

Nisole S, Stoye JP, Saib A, (2005) TRIM family proteins: retroviral restriction and antiviral defence. *Nat Rev Microbiol.* Vol. 3;799–808.

Ohkura S, Yap MW, Sheldon T, Stoye JP, (2006) All three variable regions of the TRIM5 $\alpha$  B30.2 domain can contribute to the specificity of retrovirus restriction. *J Virol.* Vol. 80; 8554–8565.

Oldenburg M, Kruger A, Ferstl R, Kaufmann A, Nees G, Sigmund A (2012). TLR13 recognizes bacterial 23S rRNA devoid of erythromycin resistance-

forming modification. *Science*. Vol. 337; 1111-1115.

Perez-Caballero D, Hatzioannou T, Yang A, Cowan S, Bieniasz PD (2005) Human tripartite motif 5alpha domains responsible for retrovirus restriction activity and specificity. *J Virol*. Vol. 79; 8969–8978.

Pornillos O, Ganser-Pornillos BK, Yeager M, (2011) Atomic-level modelling of the HIV capsid. *Nature*. Vol. 469; 424–427.

Reyes E, Prieto A, Diaz D, Alvarez M,(2013), Innate immunity and adaptive immunity, *Medicine*. Vol. 11; 1760-7.

Reymond A, Meroni G, Fantozzi A, Merla G, Cairo S, Luzi L, Riganelli D, Zanaria E, Messali S, Cainarca S, (2001), The tripartite motif family identifies cell compartments. *EMBO J*. Vol. 20; 2140–2151.

Rustagi A, Gale M Jr (2013). Innate antiviral immune signaling, viral evasion and modulation by HIV-1. *J Mol Biol*. Vol.426; 1161-1177.

Sakai H, Tokunaga K, Kawamura M, Adachi A, (1995) Function of human immunodeficiency virus type 1 Vpu protein in various cell types. *J Gen Virol*. Vol. 76; 2717–2722.

Schröfelbauer B, Yu Q, Zeitlin S. G, Landau N. R, (2005) “Human immunodeficiency virus type 1 Vpr induces the degradation of the UNG and SMUG Uracil-DNA glycosylases,” *Journal of Virology*, vol. 79; 10978–10987.

Smith PL, Lombardi G, Foster GR (2005). Type I interferons and the innate immune response-more than just antiviral cytokines. *Mol. Immunol*. Vol.42; 869-877.

Stoye JP, Yap MW, (2008)Chance favors a prepared genome. *Proc Natl Acad*



Sci USA . Vol. 105; 3177–3178.

Stremlau M, Perron M, Lee M, Li Y, Song B, Javanbakht H, Diaz-Griffero F, Anderson DJ, Sundquist WI, Sodroski J, (2006) Specific recognition and accelerated uncoating of retroviral capsids by the TRIM5alpha restriction factor. Proc Natl Acad Sci USA. Vol. 103; 5514–5519.

Sze A, Olnagier D, Lin R, van Grevenynghe J, Hiscott J, (2013), SAMHD1 host restriction factor: a link with innate immune sensing of retrovirus infection. J Mol Biol. Vol. 425; 4981-4994.

Takeda K, Kaisho T, Akira S (2003). Toll-like receptors. Annu. Rev. Immunol. Vol. 21; 335-376

Towers GJ (2007) The control of viral infection by tripartite motif proteins and cyclophilin A. Retrovirol. Vol. 4;40.

Van Damme N, Goff D, Katsura C, Jorgenson R, Mitchell R, Johnson M, Stephens E, Guatelli J, (2008)The interferon-induced protein BST-2 restricts HIV- 1 release and is downregulated from the cell surface by the viral Vpu protein. Cell Host Microbe. Vol. 3; 245–252.

Van Dommelen SL, Degli-Esposti MA. NKT cells and viral immunity. Immunol. Cell. Biol. Vol.82; 332-341.

Viera V. C, Soares M. A (2013) “The role of cytidine deaminases on innate immune responses against human viral infections”, Biomed research international. Vol. 2013, Article ID 683095; 1-18.

Welbourn S, Dutta S.M, Semmes J, Strebela K, (2012) Restriction of virus infection but not catalytic dntpase activity is regulated by phosphorylation of samhd1. J Virol. Vol. 87; 11516-11524.

White T. E, Brandariz-Nuñez A, Carlos Valle-Casuso J, Amie S, Nguyen L, Kim B, Brojatsch J, Diaz-Griffero F, (2013) Contribution of SAM and HD domains to retroviral restriction mediated by human SAMHD1. *Virology*. Vol. 436; 81-90.

Yang B, Chen K, Zhang C, Huang S, Zhang H, (2007) "Virion-associated uracil DNA glycosylase-2 and apurinic/apyrimidinic endonuclease are involved in the degradation of APOBEC3G-edited nascent HIV-1 DNA," *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 282; 11667–11675.

Yu Q, Chen D, König R, Mariani R, Unutmaz D, and Landau N. R (2004), "APOBEC3B and APOBEC3C are potent inhibitors of simian immunodeficiency virus replication," *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 279; 53379–53386.

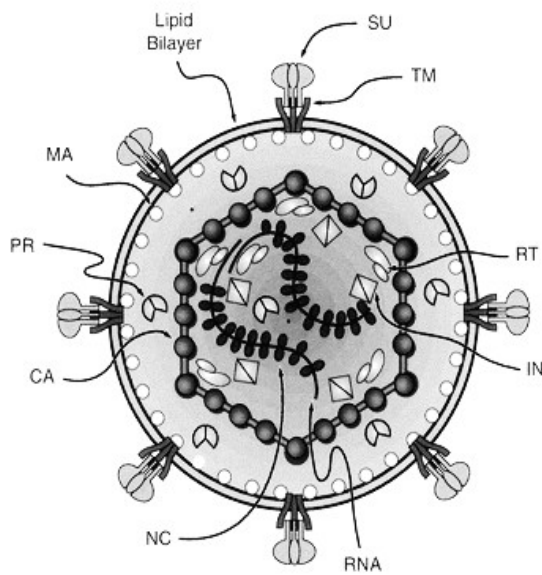
Zhao G, Ke D, Vu T, Ahn J, Shah VB, Yang R, Aiken C, Charlton LM, Gronenborn AM, Zhang P, (2011) Rhesus TRIM5alpha disrupts the HIV-1 capsid at the inter-hexamer interfaces. *PLoS Pathog*. Vol 7.

Zheng YH, Jeang KT, Tokunaga K. (2012) Host restriction factors in retroviral infection: promises in virus-host interaction. *Retrovirology*. Vol 9;112.

## 9. ANEXOS

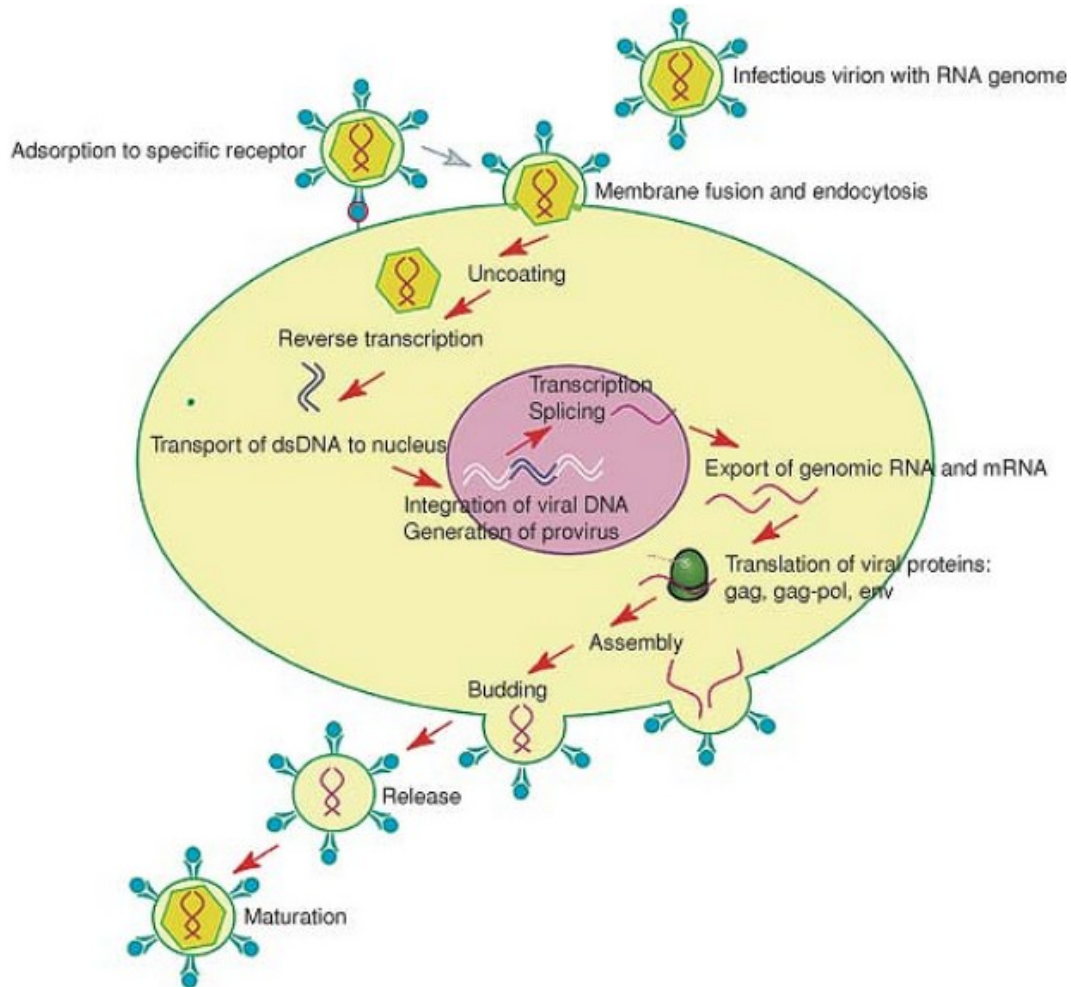
Familia	Subfamilia	Género	Ejemplos
Retroviridae	Orthoretroviridae	<u>Alpharetrovirus</u>	Virus de sarcoma y leucemia de aves (AVL)
		<u>Betaretrovirus</u>	Virus de tumor mamario en ratón (MMTV)
		<u>Gammaretrovirus</u>	Virus relacionado con leucemia de ratón (Mo-MLV)
		<u>Deltaretrovirus</u>	Virus linfotrópico humano de células T (HTLV-1, HTLV-2) Virus linfotrópico bovino (BLV)
		<u>Lentivirus</u>	Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV-1, HIV-2) Virus de la inmunodeficiencia Simia (SIV)
	<u>Epsilonretrovirus</u>	Wally dermal sarcoma virus	
	Spumaretrovirinae	<u>Spumavirus</u>	Espumavirus Humano (HFV)

**Tabla 1:** Clasificación taxonómica (Cordeiro et al 2008)



Matriz (MA); Capside (CA); Nucleocápside (NC); Proteasa (PR); Transcriptasa reversa (RT); Integrasa (IN); Glicoproteínas de superficie (SU); Proteína transmembrana (TM)

**Figura 1:** Estructura morfológica de los retrovirus. Figura extraída de (Coffin, 1992)



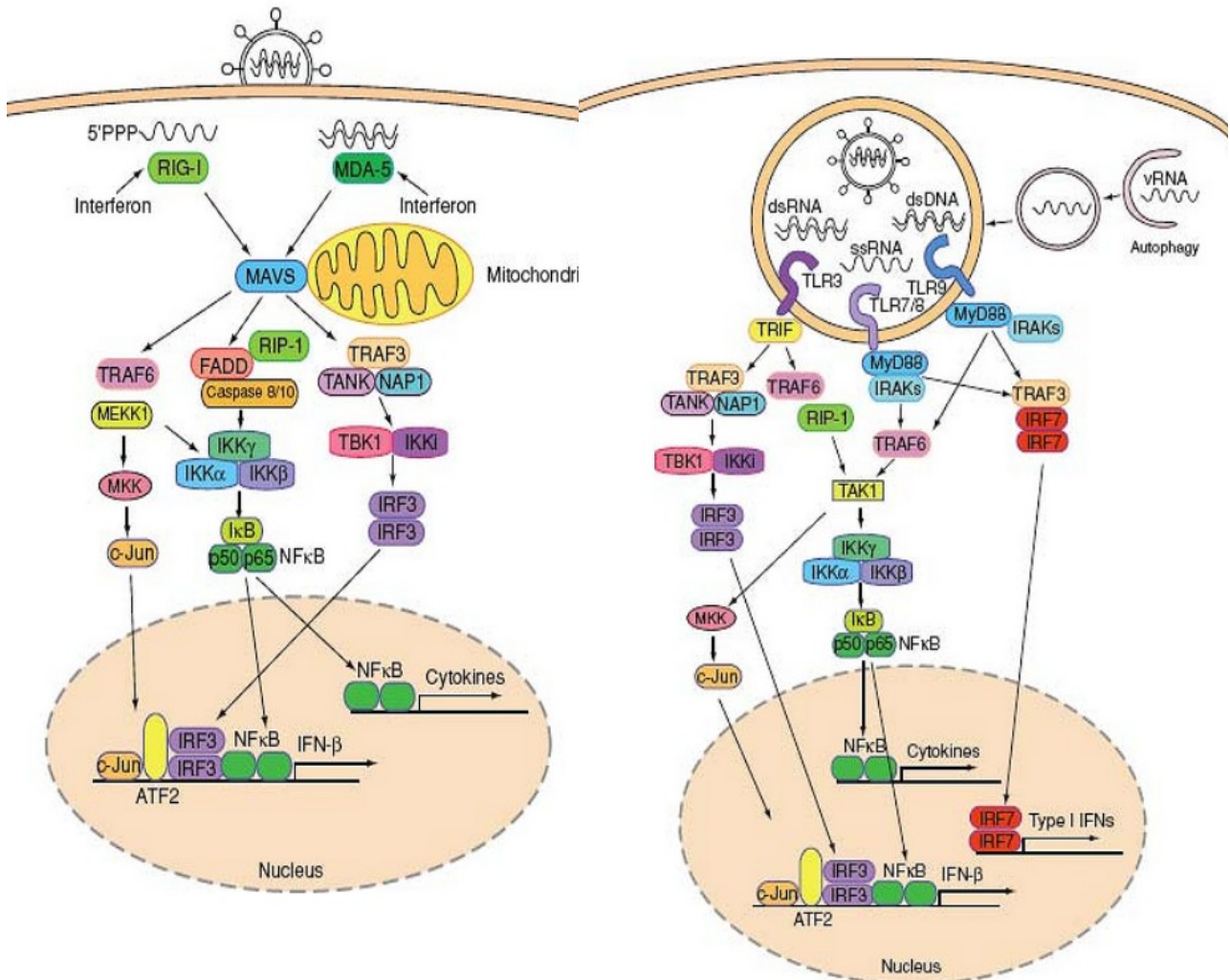
**Figura 2:** *Ciclo de vida de los retrovirus.* Se indican los pasos más importantes en la replicación de un retrovirus típico, incluyendo aquellos en la fase temprana del ciclo, desde la infección viral (arriba a la izquierda) hasta la formación de provirus integrados, y aquellos en la fase tardía del ciclo, extendiéndose desde el provirus, a la formación de virus maduros (derecha).

Figura extraída de (Knipe et al 2013)

**Inmunidad innata: Receptores;**

**A)**

**B)**



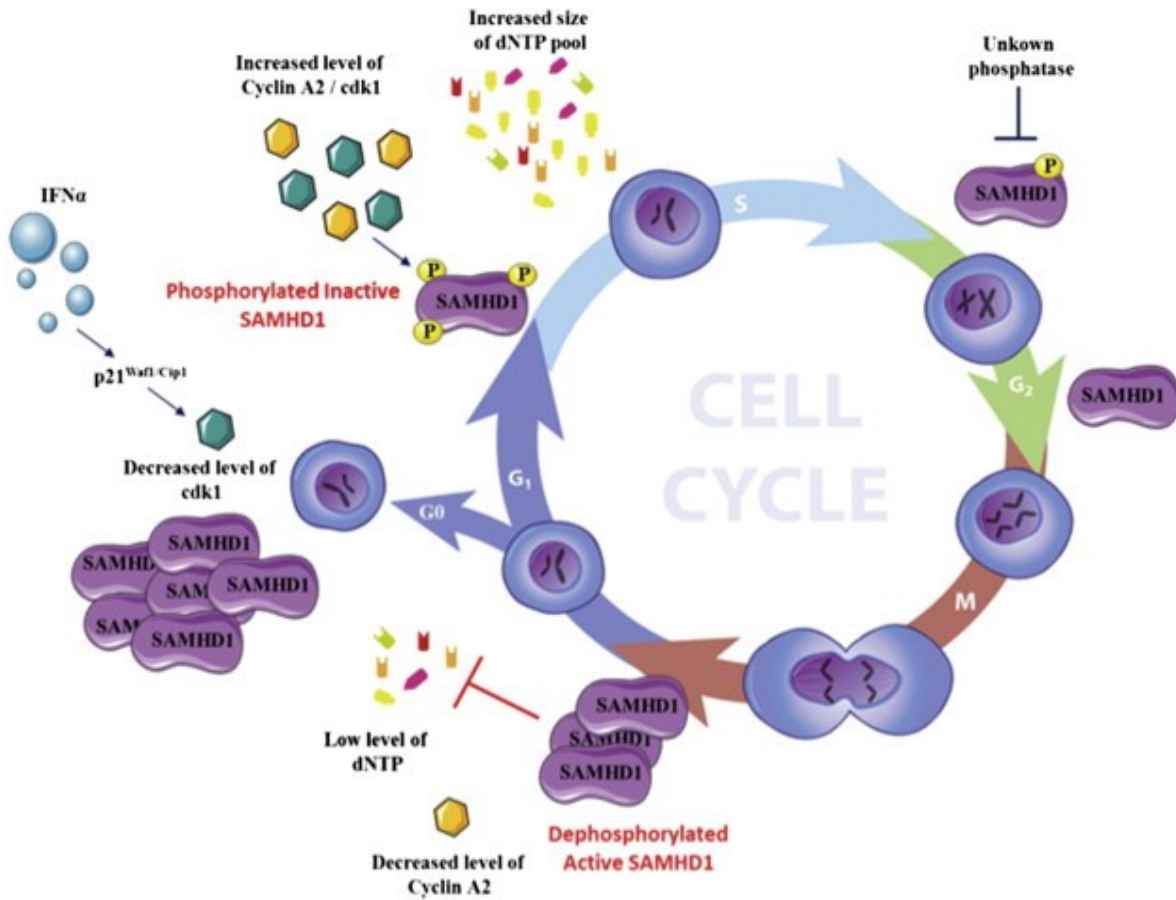
**Figura 3: Vías de señalización de RLR (A) y TLR (B).**

(A) Vías de reconocimiento de virus por RIG-I y MDA-5. En una célula infectada por virus, estructuras RNA que se encuentran únicamente en virus son reconocidas por RIG-I y MDA-5. RIG-I detecta ssRNA que contiene 5' trifosfato, mientras que MDA-5 reconoce un largo tramo de dsRNA. La unión de RNA con RLRs induce cambios conformacionales, permitiendo su unión con MAVS, proteína adaptadora expresada en la superficie de mitocondrias y peroxisomas. MAVS activa señales que activan NF-κB, MAP kinasas, e IRF3, conduciendo a la expresión de genes como IFN-β y citoquinas. Los IFNs de tipo I aumentan

los niveles de RLRs en células, permitiendo una importante señalización luego de la infección.

(B) Reconocimiento de virus y señalización por TLR endosomales. Los virus o las células infectadas por virus son endocitadas, y partes distintivas del virus quedan accesibles para los TLRs, luego de la digestión de las membranas y la nucleocapside. TLR3 reconoce dsDNA, TLR7 y TLR8 reconocen ssRNA, así como TLR9 reconoce DNA. Además, la autofagocitosis entrega ligandos de TLR7 (intermediario citosólico de la replicación viral) mediante la fusión con los endosomas que contienen TLR7. Al ser activados los TLRs, en los endosomas reclutan proteínas adaptadoras y se induce una cascada de señalización para activar diversos factores de transcripción. IRF3 en combinación con NF- $\kappa$ B, c-Jun, y ATF se unen al promotor e inducen la expresión de IFN- $\beta$ . EL homodímero IRF7 se une a las regiones promotoras de los genes de IFN- $\alpha$  e induce la expresión de IFN- $\alpha$ . Además NF- $\kappa$ B activa la transcripción de un gran número de genes, incluyendo citoquinas.

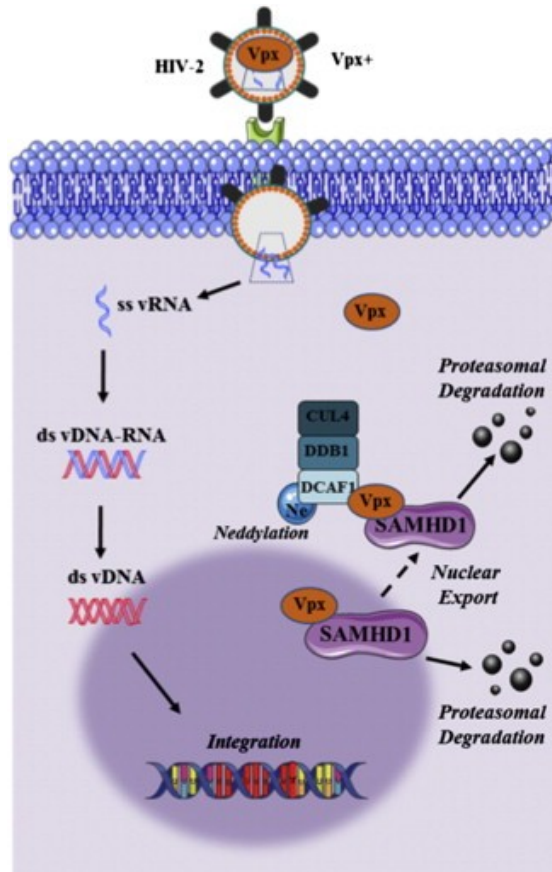
Figura extraída de (Knipe et al 2013)



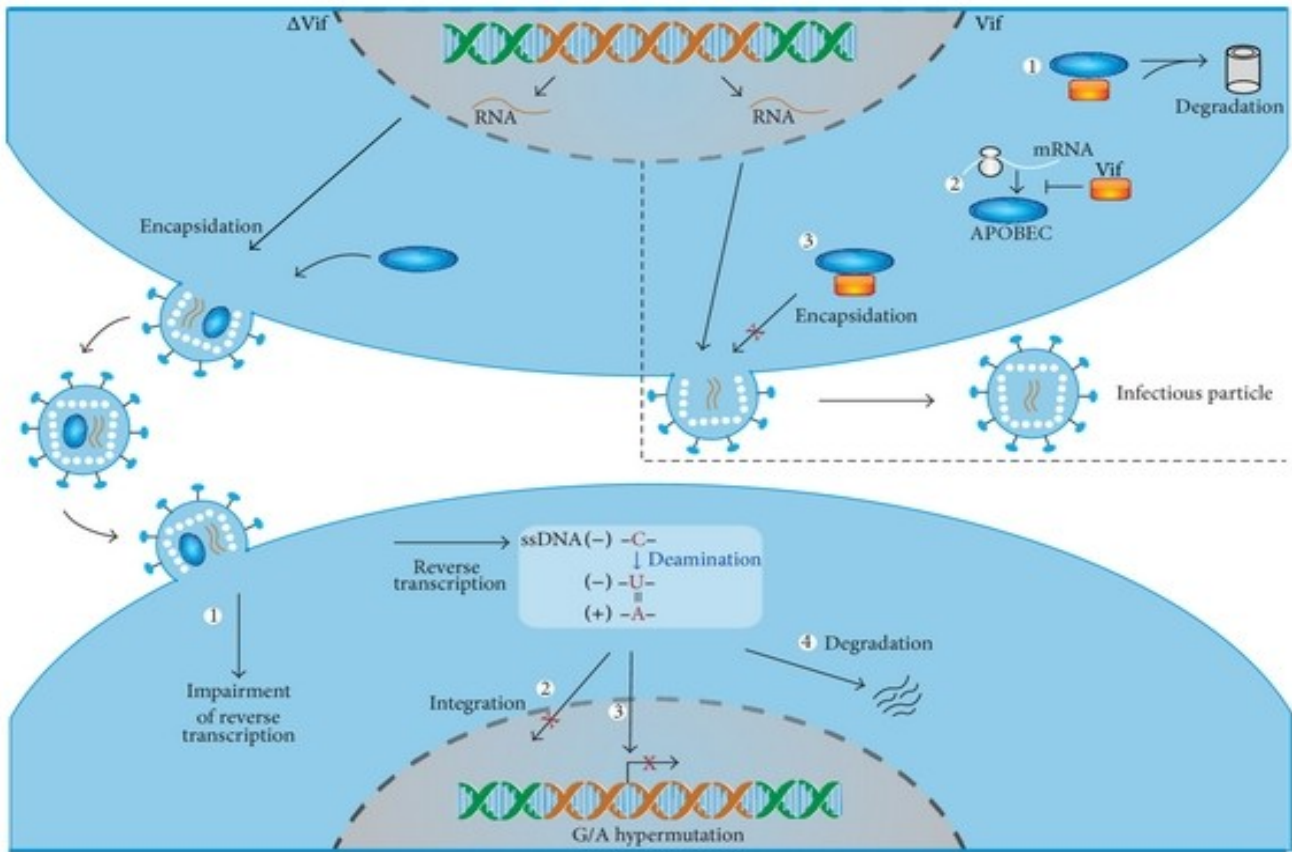
**Figura 4:** Regulación del SAMHD1 en el ciclo celular. La expresión de SAMHD1 es modulada por el ciclo celular. SAMHD1 es altamente expresada durante la fase G<sub>0</sub>, pero mínimamente expresado durante la replicación (fase S). Su estado de activación depende de la fosforilación por ciclina A2 y CDK1; Fosforilación T592 indica inactivación. La ciclina A2 es altamente expresada durante la fase S, donde los niveles de dNTP son altos. Al introducir IFN- $\alpha$  da lugar a la desfosforilación de SAMHD1, mediado por la inducción de p21<sup>Waf1/Cip1</sup> que disminuye los niveles de CDK1.

Figura extraída de: (Sze et al, 2010)



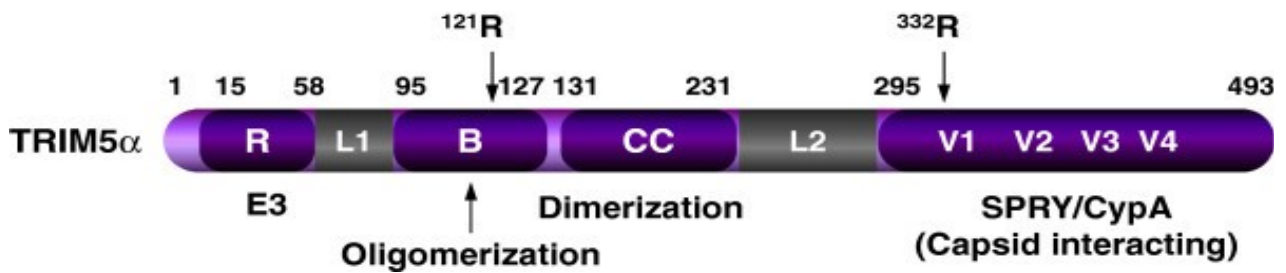


**Figura 5:** *Interacción Vpx-SAMHD1.* La infección con células del huésped con virus Vpx+ resulta en la degradación de SAMHD1 e infección productiva. Vpx interactúa con cullin-4-based E3 ubiquitin ligasa CUL4/DCAF1 y sujeta al SAMHD1 al complejo Cull4/CRL4/DCAF1, dando lugar a la degradación proteosómica de SAMHD1. Con la degradación del SAMHD1, la transcripción retroviral reversa es completada y el ADN proviral puede integrarse al genoma. Figura extraída de (Sze et al, 2010).

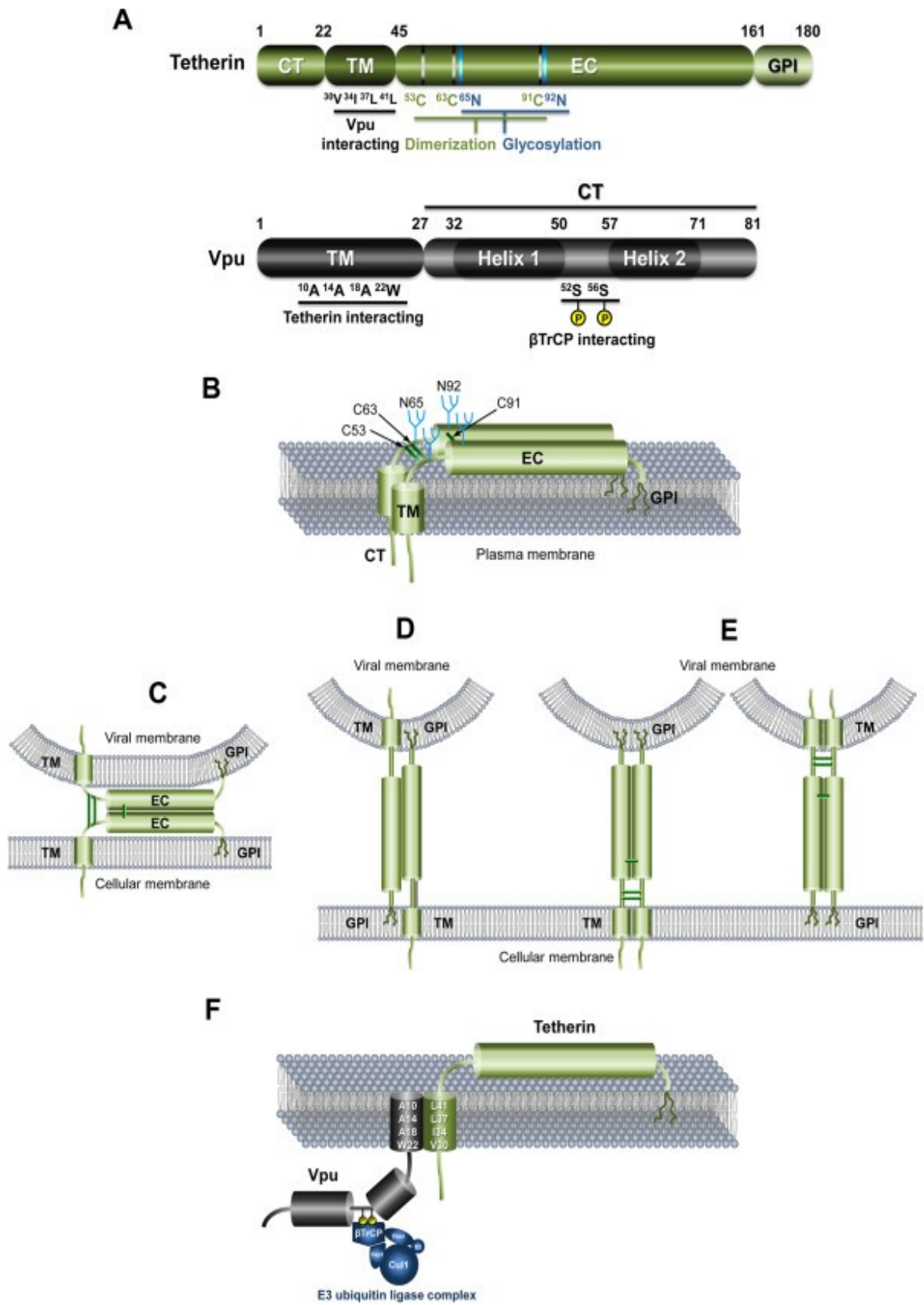


**Figura 6:** Mecanismos de acción de APOBEC3 (A3) y Vif en el ciclo de vida del HIV-1. En la parte superior se muestra una célula productora de virus en la ausencia (izquierda), o en la presencia (derecha) de una proteína funcional Vif. En la presencia de Vif, A3 es marcada para la destrucción proteasomal (1). Vif puede también bloquear la traducción del mRNA A3 (2) y prevenir el empaquetamiento de A3 al virion 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 reversa 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

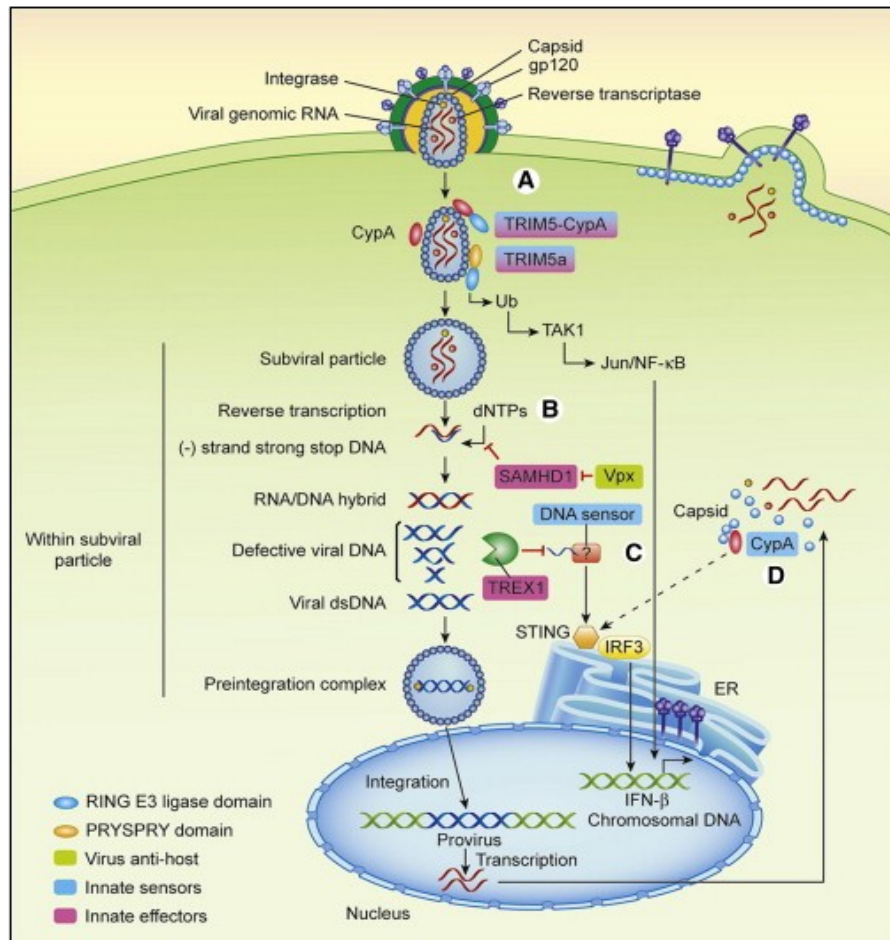
múltiples dU puede ser también degradado antes de su integración (4). Figura extraída de (Viera & Soares, 2013)



**Figura 7:** Ilustración esquemática de la proteína humana TRIM5 $\alpha$ . 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 (Zheng et al, 2012).

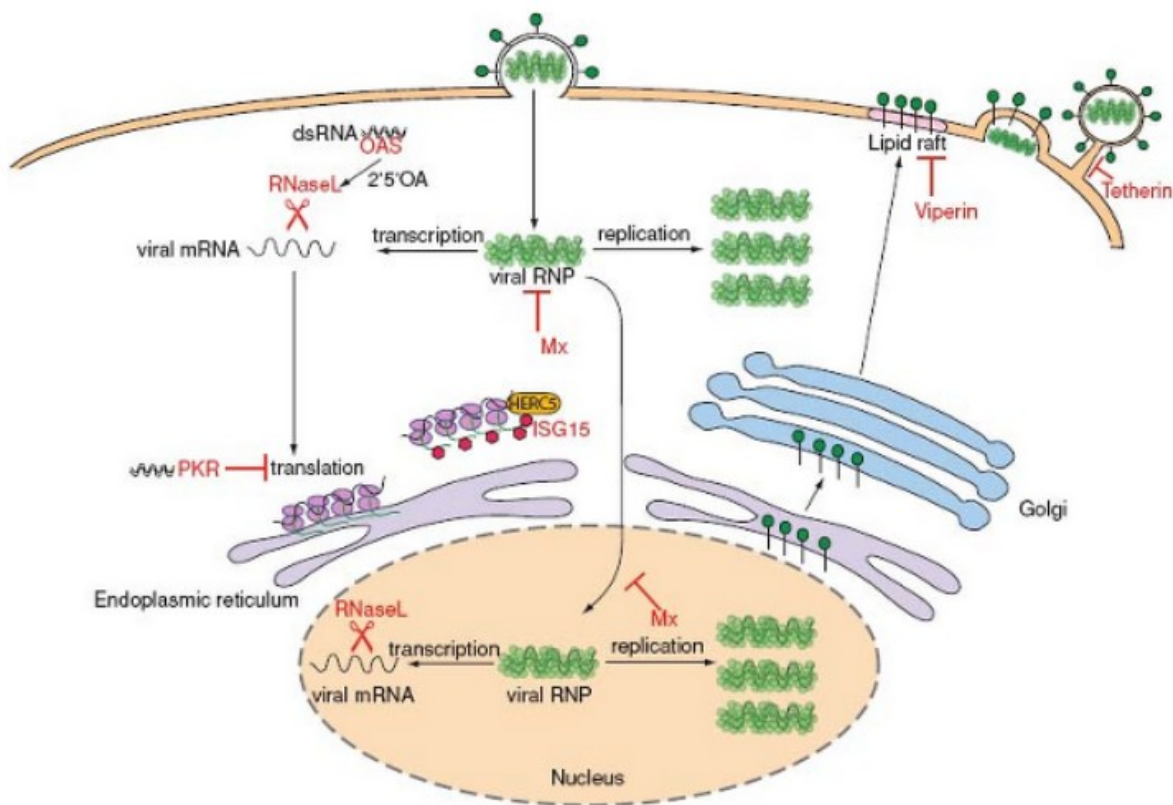


**Figura 8:** Configuración del modelo de tetherin humano. (A) Ilustración esquemática de tetherin y Vpu. Los números indican las posiciones de los aminoácidos. Los residuos críticos de cada proteína están indicados. (B) Estructura de tetherin. Tetherin está compuesto por una corta cola citoplasmática amino-terminal (CT), seguido por un dominio  $\alpha$ -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  $\beta$ TrCP es requerido para la regulación en menos de tetherin inducido por Vpu. Figura extraída de (Zheng et al 2012)



**Figura 9:** Reconocimiento de la inmunidad innata del HIV-1 por las células dendríticas y macrófagos. La envoltura de HIV-1 se une a CD4 y CCR5 expresados en las células dendríticas y macrófagos y permite la fusión viral. (A) El entramado de la cápside en el citosol es amarrado por las proteínas de fusión TRIM5α y TRIM-CypA mediante los dominios PRYSPRY o CypA respectivamente. Esto activa la función E3 ubiquitin ligasa de TRIM5α, para catalizar la síntesis de cadenas ubiquitin libres que activan el complejo TAK1 kinasa dando lugar a la activación de AP-1 y NF-κB. La cápside de HIV-1 es débilmente reconocida por el TRIM5α humano. (B) SAMHD1 bloquea la transcripción reversa en la terminación marcada de la hebra no codificante del ADN, ya que limita la habilidad de los dNTPs libres necesarios para la síntesis de cDNA. Sin embargo, esto es contrarrestado por Vpx que induce la degradación de SAMHD1. (C) Los productos de DNA generados defectuosos por la transcriptasa reversa son reconocidos por un sensor citosólico de DNA.

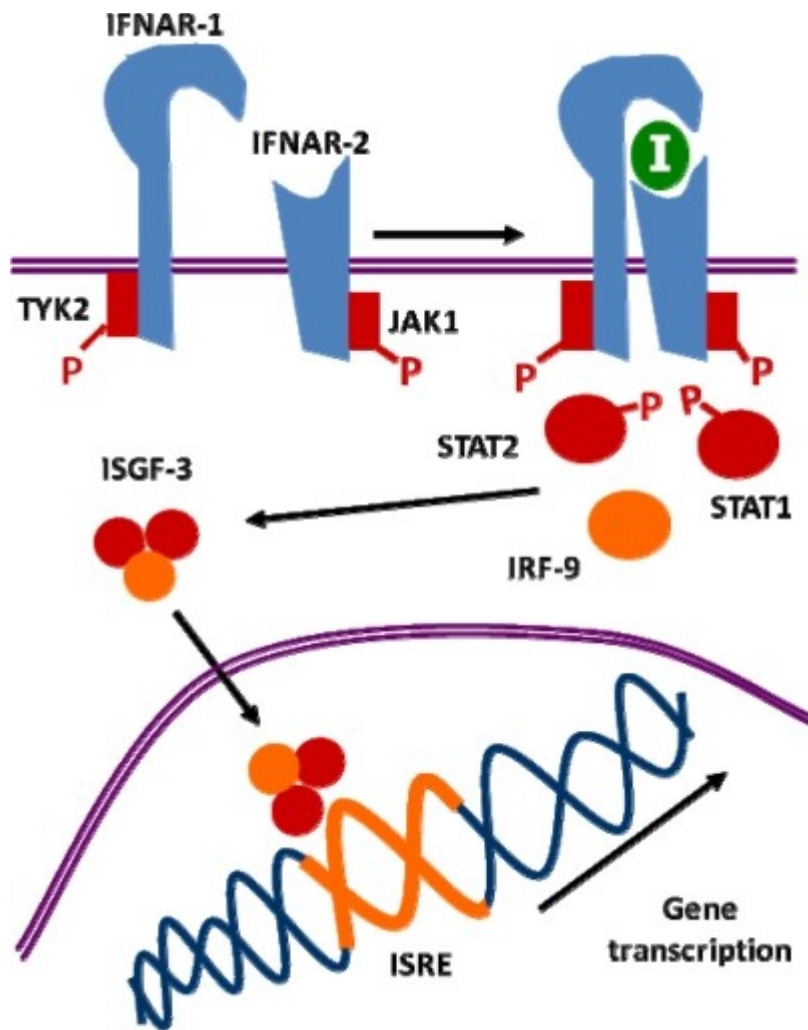
Sin embargo, la acumulación de esos intermediarios de DNA son bloqueados por TREX1, que degrada este producto mediante su actividad 3' 5' exonucleasa. (D) Al introducir Vpx las células dendríticas productivamente infectadas, estimulan la producción de IFN tipo I y son activadas para la estimulación de células T, a través del reconocimiento de proteínas virales de la cápside recientemente sintetizadas mediante CypA. STING e IRF3 se requieren para inducir la cascada de IFNs ya sea por el camino de CypA o por el sensor de DNA. Figura extraída de (Iwasaki, 2012).



**Figura 10:** Mecanismo antiviral inducido por IFN de tipo I. Los IFNs de tipo I inducen más de 300 genes, muchos de los cuales corresponden a efectores antivirales. Cuando una célula estimulada por IFN encuentra un virus, el dsRNA viral activa OAS y PKR. OAS produce “2'5' oligoadenylate” de ATP, que activa una ribonucleasa latente RNaseL. RNaseL puede clivar mRNA viral (así como mRNA del huésped). PKR activado por dsRNA inhibe la traducción, afectando la síntesis de proteína viral. Los productos del gen Mx atrapan el RNP viral en el citosol y previene su entrada al núcleo. ISG15 modifican las proteínas sintetizadas nuevas (la mayoría son proteínas virales) mediante la formación del complejo con HERC5. “Viperin impairs viral budding by disrupting lipid rafts.” Tetherin inhibe la liberación de partículas virales.

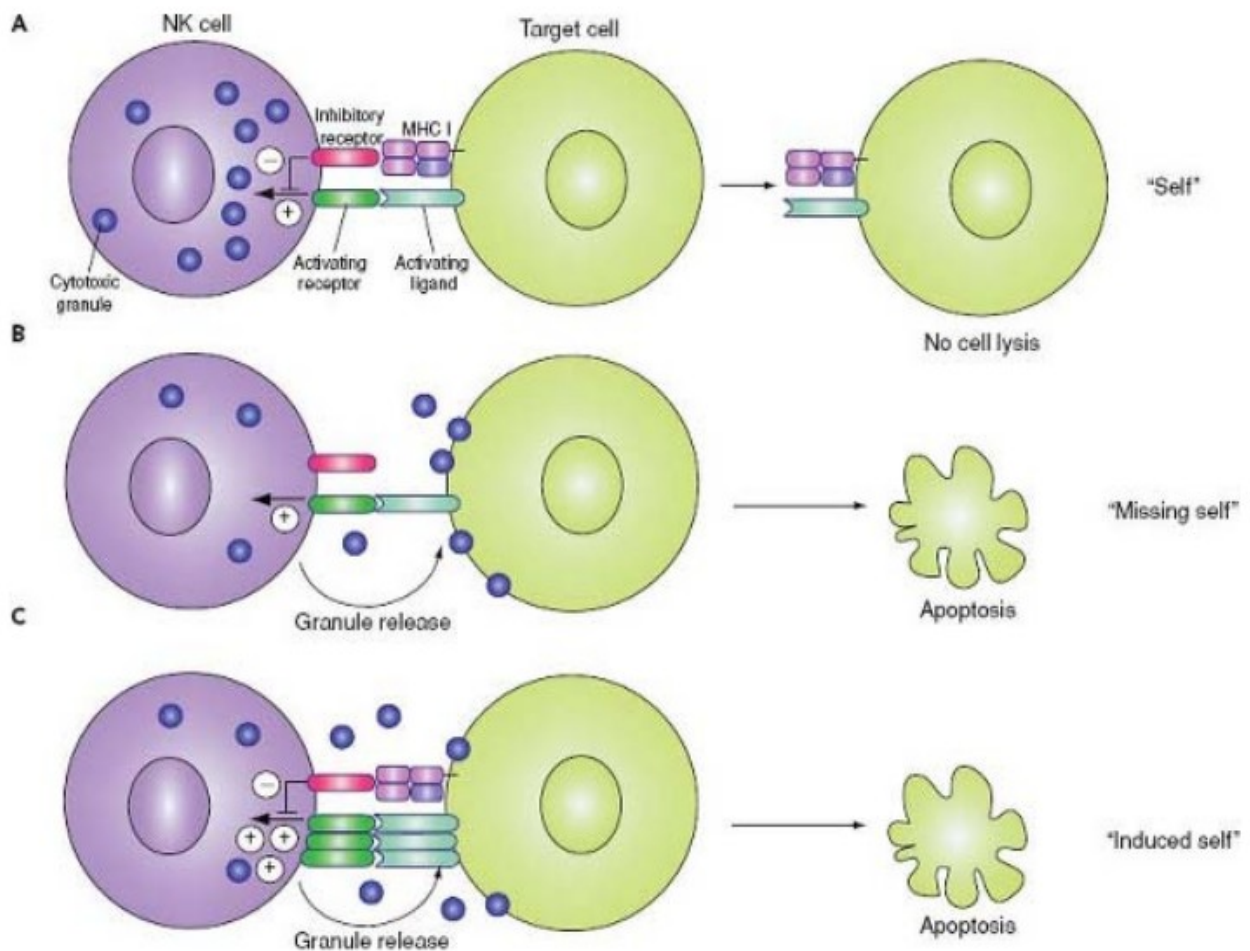
Figura extraída de (Knipe et al 2013)





**Figura 11:** Mecanismos de inducción de genes mediante la estimulación del *INF I*. IFNAR, receptor IFN- $\alpha$ ; IRF, factor regulador de interferón; ISGF, Factor estimulador del gen de IFN; ISRE, elemento estimulado por la respuesta de interferón; TYK, tirosin kinasa; JAK, Janus kinasa; STAT, Señal de transducción y activación de transcripción.

Figura extraída de (Esperanza Gómez L. et al. 2009).



**Figura 12:** Activación e inhibición de las células Natural killer. El reconocimiento de células infectadas por células NK, depende de receptores activadores y receptores inhibidores. Las células NK contienen gránulos citosólicos líticos que median la apoptosis de las células marcadas. (A) Cuando una célula NK reconoce una célula sana, la lisis mediada por NK de la célula se previene por los receptores inhibidores mediante los niveles anormales de moléculas de MHC clase I en la célula. (B) Cuando una célula NK interactúa con células infectadas por virus que han reducido los niveles de moléculas de MHC de clase I en la superficie celular, la célula NK induce la apoptosis en la célula. (C) Cuando una célula NK células estresadas infectadas por virus que expresan altos niveles de ligandos estimuladores, las señales inhibidores provenientes de los receptores inhibidores son superadas por las señales activadoras, conduciendo a la lisis de la célula.

Figura extraída de (Knipe et al 2013)