



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

Estudio de la prevalencia de marcadores genéticos asociados a la lenta progresión del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 en la población gallega

Alfredo Rodríguez-Da Silva^a, Celia Miralles^b, Antonio Ocampo^b y Diana Valverde^{a,c,*}

^a Departamento de Bioquímica, Genética e Inmunología, Universidad de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

^b Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

^c Instituto de Investigación Biomédica de Vigo (IBIV), Hospital Meixoeiro, Vigo, Pontevedra, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de octubre de 2014

Aceptado el 8 de abril de 2015

On-line el xxx

Palabras clave:

Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1

Progresión

Prevalencia

Marcadores genéticos

No progresores a largo plazo

R E S U M E N

Introducción: La delección en el gen CCR5 (CCR5 Δ 32), el haplotipo HLA-B*27:05 y los polimorfismos rs2395029 y rs9264942 han sido relacionados con la lenta progresión de la infección por VIH-1.

Métodos: Analizamos a 408 pacientes en seguimiento. El análisis de la carga viral, linfocitos T CD4+ y demás variables clínicas fueron recogidas desde el diagnóstico.

Resultados: La prevalencia de los marcadores genéticos rs9264942, CCR5wt/ Δ 32, rs2395029 y alelo HLA-B*27:05 fue del 17,9, del 11,5, del 7,6 y del 6,4%, respectivamente. Del total de los pacientes, 354 fueron clasificados como progresores y 46 como no progresores a largo plazo (LTNP). Exceptuando el alelo HLA-B*27:05, los demás marcadores genéticos se relacionaron con la lenta progresión: CCR5wt/ Δ 32 ($p = 0,011$) y los SNP rs2395029 y rs9264942 ($p < 0,0001$), así como su asociación ($p < 0,0001$).

Conclusión: La frecuencia hallada del alelo HLA-B*57:01 fue mayor a lo publicado a nivel nacional. Con respecto al alelo HLA-B*27:05, no hemos podido relacionar su presencia con la lenta progresión.

© 2015 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Prevalence study of the genetic markers associated with slow progression of human immunodeficiency virus type 1 in the Galician population (Northwest of Spain)

A B S T R A C T

Introduction: The deletion in the CCR5 gene (CCR5 Δ 32), the HLA-B*27:05, and polymorphisms rs2395029 and rs9264942 have been associated with slower progression of HIV-1.

Methods: An analysis was performed on 408 patients on follow-up. The analysis of viral load, CD4+ T lymphocytes and other clinical variables since the diagnosis of the infection were collected.

Results: The prevalence of the genetic markers rs9264942, CCR5wt/ Δ 32, rs2395029, HLA-B*27:05 was 17.9%, 11.5%, 7.6%, and 6.4%, respectively. Of all the patients, 354 were classified as progressors and 46 as long-term non-progressors (LTNPs). Except for the HLA-B*27:05 allele, other genetic markers were associated with slower progression: CCR5wt/ Δ 32 ($P = .011$) and SNPs rs2395029 and rs9264942 ($P < .0001$), as well as their association ($P < .0001$).

Conclusion: The prevalence of the HLA-B*57:01 allele was higher than described nationally. No association could be found between the HLA-B*27:05 allele and the presence of slower disease progression.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Keywords:

Human immunodeficiency virus type 1

Disease progression

Prevalence

Genetic markers

Long-term non-progressors

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dianaval@uvigo.es (D. Valverde).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2015.04.006>

0213-005X/© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Introducción

La mayoría de los pacientes infectados por el VIH-1 (80-85%) progresan a síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) en ausencia de tratamiento de gran actividad (TARGA), en un periodo de entre 8-10 años (progresores crónicos), debido a una caída progresiva en el número de linfocitos T CD4⁺^{1,2}.

En base a la velocidad de la progresión de la infección se identifica a un subgrupo de pacientes (5-15%) conocidos como «no progresores a largo plazo» (*long-term non-progressors* [LTNP]), cuya evolución transcurre más lentamente, caracterizándose por permanecer clínicamente asintomáticos y/o inmunológicamente estables, con un recuento de linfocitos T CD4⁺ normal, durante al menos 8 años^{3,4}.

Gracias a la determinación de la carga viral, se comprobó que los LTNP poseían características fenotípicas que los diferenciaban en 3 subgrupos: «no controladores de viremia» (LTNP-NC), «controladores de viremia» (LTNP-CV) y «controladores élite» (LTNP-EC). Estos últimos representan un porcentaje (<1%) del total de los pacientes y se caracterizan por mantener la carga viral plasmática indetectable sin TARGA⁴.

Esta progresión lenta de la infección por VIH-1 depende de las interacciones entre el virus, el huésped y el medio ambiente⁵. Entre los factores genéticos del huésped se encuentran los polimorfismos genéticos que afectan a la capacidad de entrada del virus al interior celular, como ocurre con la delección de 32 pb en el gen que codifica para el co-receptor CCR5 (CCR5-Δ32), y los haplotipos asociados a la región de presentación de los antígenos leucocitarios humanos (HLA), como el alelo HLA-B*57:01 (SNP rs2395029), el alelo HLA-B*27:05 y la homocigosis C/C del SNP rs9264942 del HLA-C, que regulan la respuesta inmune específica de la infección en el huésped⁶⁻⁹.

El objetivo de este estudio ha sido analizar las características epidemiológicas, clínicas y analíticas de los pacientes infectados por VIH-1 seguidos en nuestro centro hospitalario, estimar la prevalencia de estos marcadores genéticos y determinar su relación con la progresión de la infección.

Material y métodos

Los pacientes incluidos pertenecen a la consulta ambulatoria del paciente VIH+ del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI). El estudio se realizó bajo la aprobación del Comité Ético Local de Investigación del CHUVI, adhiriéndose a la Declaración de Helsinki¹⁰.

Del total de los pacientes en seguimiento en enero de 2007 (n=917), se incluyó en el estudio a 408 pacientes que acudieron a la consulta durante el periodo de inclusión (enero de 2007-enero de 2009) y que realizaron al menos de 2 a 4 visitas al año desde su diagnóstico hasta el final del estudio (enero de 2013).

El recuento de las células T CD4⁺ se realizó por citometría de flujo (FACScalibur, Becton Dickinson, EE. UU.). La cuantificación de la carga viral (copias de VIH-1/ml) en plasma se realizó mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Test, version 2.0 48 test IVD (Roche, Suiza). El ADN se extrajo a partir de sangre periférica usando el FlexiGene DNA kit (QIAGEN, Alemania).

Para la detección de la delección (CCR5-Δ32) se utilizó el protocolo descrito en Huang et al.¹¹. Para la amplificación mediante PCR del alelo HLA-B*27:05 se utilizaron los cebadores descritos por Sayer et al.¹². Para la determinación del alelo HLA-B*57:01 se siguió la técnica descrita y validada por Martin et al.¹³. Para la amplificación del SNP rs9264942 se utilizaron los cebadores descritos por Van Manen et al.⁹.

Debido a la ausencia de una definición estándar de la clasificación de los pacientes en base a la progresión de la infección por VIH-1, hemos adoptado las definiciones descritas por Casado et al.¹⁴, tomando como criterios de progresión los descritos por Fellay et al.⁸.

Para la realización del análisis estadístico se empleó el programa SPSS versión 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.).

Resultados

En nuestra cohorte, el marcador genético más prevalente fue el SNP rs9264942 en homocigosis, con un 17,9%, seguido de la delección (CCR5-Δ32), con una prevalencia del 11,5%, hallándose en heterocigosis en todos los casos, mientras que la prevalencia para el alelo HLA-B*57:01 (SNP rs2395029) fue del 7,6%, y la del HLA-B*27:05 fue del 6,4%.

Del total de pacientes incluidos en este estudio (n=408), 4 fueron pérdidas de seguimiento y otros 4 no llegaron a cumplir con el criterio de «tiempo de seguimiento necesario para poder clasificar a los pacientes en base a la progresión de la infección por VIH-1», el cual debía de ser ≥ 8 años. De estos 400 pacientes, 46 (11,5%) fueron categorizados como LTNP, mientras que el resto (n=354; 88,5%) fueron categorizados como progresores.

Las características epidemiológicas, clínicas y analíticas más relevantes de los 2 subgrupos de pacientes están resumidas en la [tabla 1](#). La prevalencia y la distribución de los marcadores genéticos en base a la progresión de la infección están recogidas en la [tabla 2](#), donde se puede observar que todos los marcadores estudiados, excepto el alelo HLA-B*27:05, presentaron diferencias estadísticamente significativas.

En el estudio de asociación entre las diferentes variantes genéticas y su relación con la lenta progresión ([tabla 3](#)), se observó que el 24% de los pacientes clasificados como LTNP (n=11) presentaron algún tipo de asociación, frente al 1,7% de los pacientes clasificados como progresores (n=6), obteniéndose diferencias significativas (p<0,0001; OR=18,229; IC95%: 6,335-52,283).

Dentro del subgrupo de los LTNP, y concretamente en el subgrupo de los LTNP-EC (n=9), observamos que en el 44,4% de los casos está presente simultáneamente más de un marcador genético (n=4). Tanto en el 33,3% de los pacientes que presentaron el SNP rs2395029 (HLA-B*57:01) como en el 22,2% de los que presentaron la CCR5-wt/Δ32 también estaba presente el SNP rs9264942 en homocigosis. Solo un paciente perteneciente a este subgrupo presentó los 3 marcadores genéticos.

En el subgrupo de los LTNP-CV (n=8), al menos 2 pacientes (25%) presentaron a la vez 2 marcadores genéticos de protección, siendo uno de ellos la delección CCR5wt/Δ32, combinada simultáneamente con el SNP rs2395029 (HLA-B*57:01) en uno de los casos y el SNP rs9264942 en homocigosis en el otro caso. En el subgrupo de LTNP-NC (n=29), 5 pacientes presentaron una combinación de 2 de estos marcadores, de los cuales 4 de ellos presentaron simultáneamente la CCR5wt/Δ32 y el SNP rs9264942 en homocigosis, y un paciente presentó conjuntamente el SNP rs2395029 (HLA-B*57:01) y el SNP rs9264942 en homocigosis.

Dentro del grupo de los progresores (n=354), 6 pacientes presentaron una combinación de 2 de estos marcadores genéticos (1,7%), de los cuales 2 pacientes (0,6%) presentaron el SNP rs9264942 en homocigosis y el SNP rs2395029 (HLA-B*57:01), otros 2 pacientes (0,6%) presentaron la delección CCR5wt/Δ32 y el SNP rs9264942 en homocigosis, y otros 2 pacientes (0,6%) presentaron la delección CCR5wt/Δ32 y el SNP rs2395029 (HLA-B*57:01).

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5671958>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5671958>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)