

## **EVALUACIÓN DE LA RESISTENCIA GENÉTICA A LA INFECCIÓN POR EL VIH-1 EN INDIVIDUOS EXPUESTOS SERONEGATIVOS**

INVESTIGADOR PRINCIPAL: MARIA TERESA RUGELES

### RESUMEN EJECUTIVO

La historia natural del sida ha permitido identificar individuos que a pesar de estar expuestos en múltiples ocasiones al VIH, de manera sexual o parenteral, no tienen evidencia de la infección, conocidos como expuestos seronegativos (ESN). Estos individuos constituyen un extraordinario modelo para el estudio y la caracterización de los factores genéticos que controlan el proceso de infección por el VIH. Varios polimorfismos en los genes de quimiocinas, citocinas y en el complejo mayor de histocompatibilidad confieren resistencia a la infección por el VIH o retardan la progresión de la enfermedad. La vitamina D (vitD) además de su papel en la regulación del metabolismo mineral, tiene funciones inmunomoduladoras, activando células de la inmunidad innata y adaptativa. La vitD actúa a través del receptor de la vitamina D (VDR) nuclear, el cual está presente en monocitos, células dendríticas y linfocitos T y B activados. Algunas variantes alélicas en la región promotora, codificante y en el 3'UTR del gen VDR tienen efectos funcionales y han sido relacionadas con alteraciones inmunológicas y con la resistencia/susceptibilidad a la infección por el VIH y progresión a sida. El papel de la vitD en infecciones intracelulares, está mediada por la activación de TLR2, el cual induce la expresión del VDR, que, tras ser activado por la vitD, promueve la expresión de otros genes inmunomoduladores como las beta defensinas humanas (HBD). Las HBD tienen actividad anti-VIH in vitro y desempeñan un papel importante en la activación y quimiotaxis celular; además, polimorfismos en el gen DEFB1 que codifica para HBD-1 han sido asociados con resistencia/susceptibilidad a la infección. Según esto, el eje vitD-VDR-HBD podría desempeñar un papel clave en la respuesta inmune innata contra diferentes microorganismos incluyendo el VIH; además, sus variantes alélicas podrían influenciar el riesgo de adquirir la infección por el virus y serían candidatos para encontrar nuevas asociaciones con susceptibilidad o resistencia a la infección por el VIH en individuos ESN. La caracterización de factores genéticos asociados a la resistencia al VIH permitirá la identificación de nuevos blancos terapéuticos.