Variabilidad genética y susceptibilidad a la infección

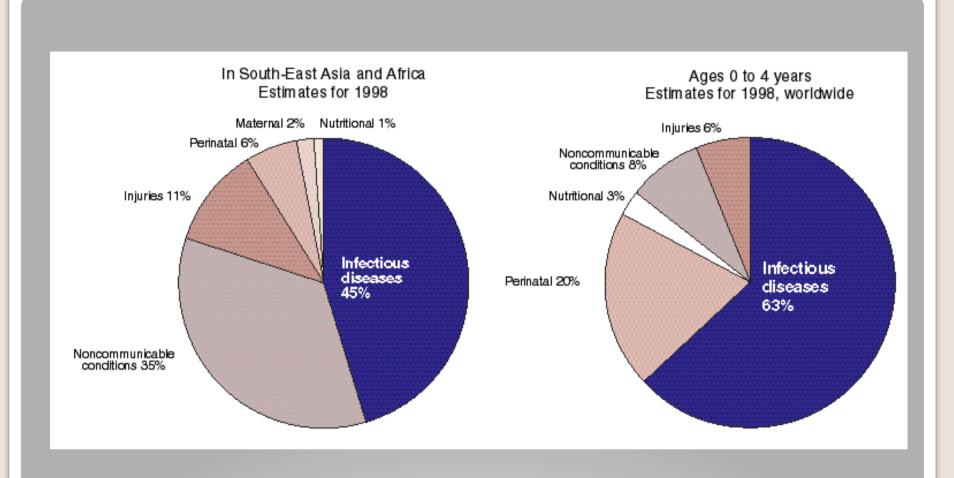
Joan Fibla

Institut de Recerca Biomèdica de Lleida Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques Universitat de Lleida





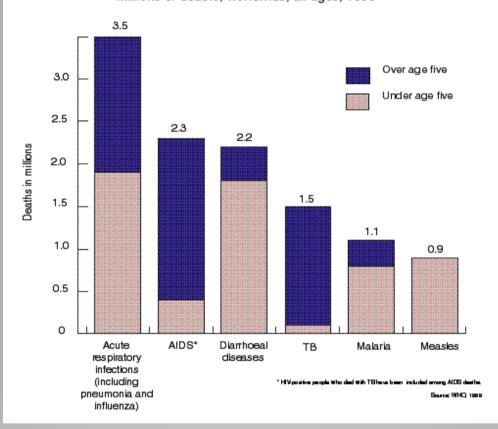
Curso SEG Genética Humana Barcelona, 4-5 Febrero de 2010



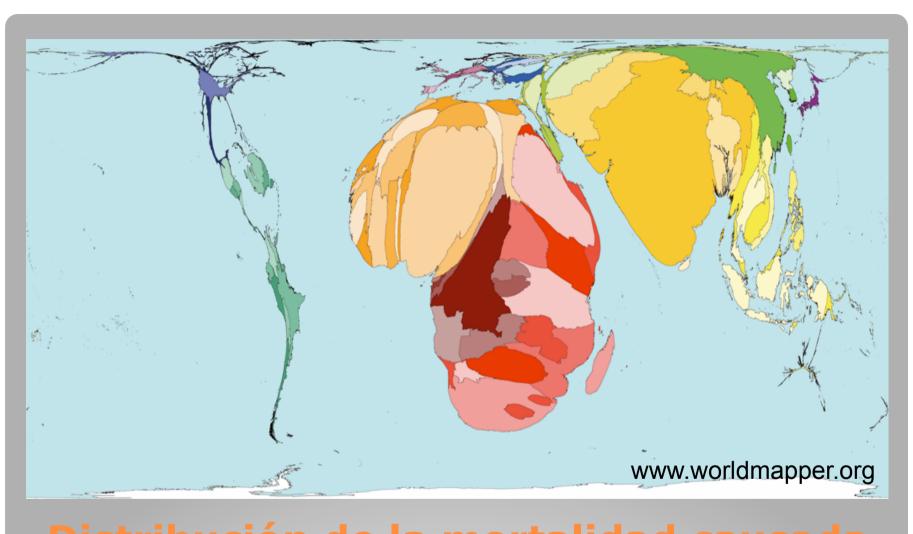
Las enfermedades infecciosas constituyen la mayor causa de mortalidad

Leading infectious killers

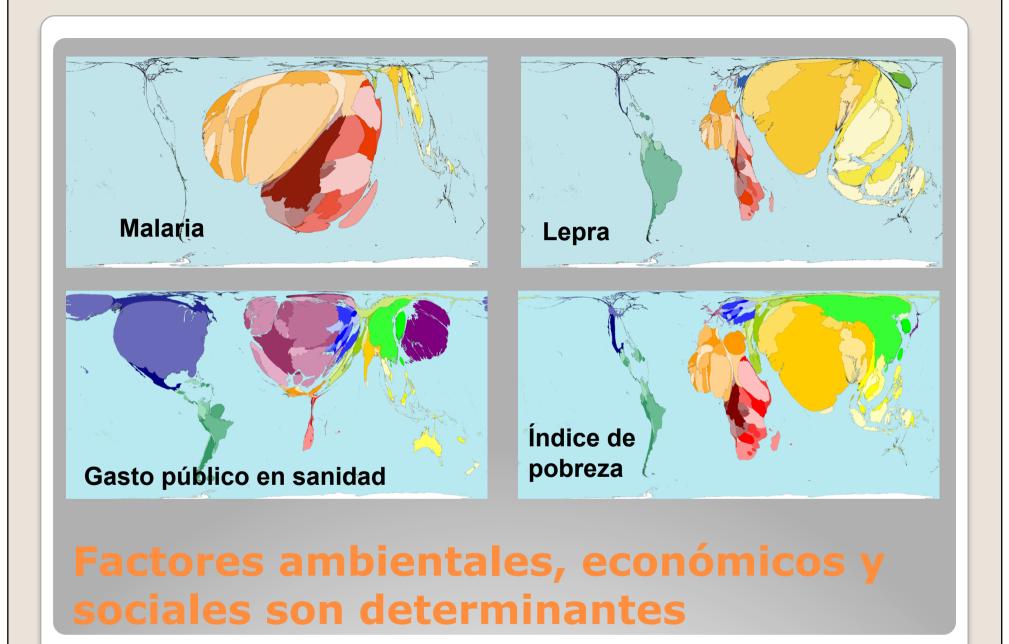
Millions of deaths, worldwide, all ages, 1998



El "Top-ten" de las infecciones

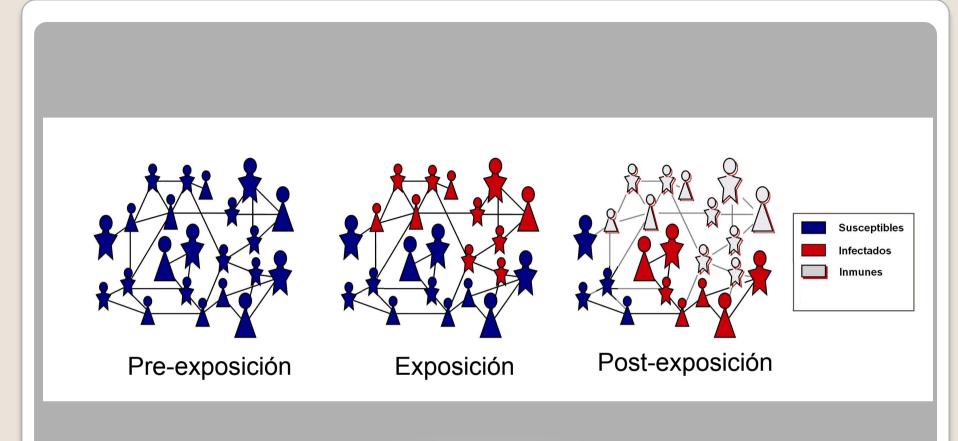


Distribución de la mortalidad causada por enfermedades infecciosas

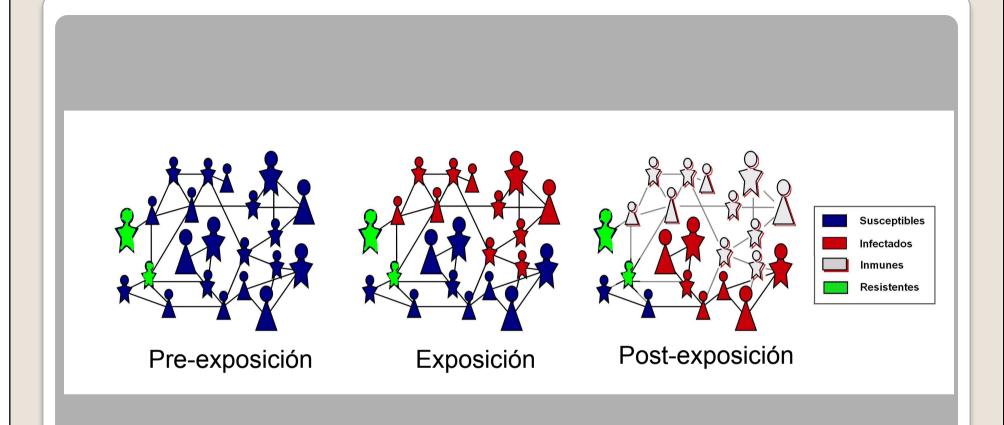


- Las enfermedades infecciosas han sido una de las principales fuerzas selectivas en la evolución humana
- La diversidad genética en genes de respuesta inmune es superior a la observada en otros genes
- La variabilidad de los genes de respuesta inmune en la especie humana es superior a la de otras especies de vertebrados
- La variabilidad en genes de respuesta inmune es característica de distintas poblaciones humanas

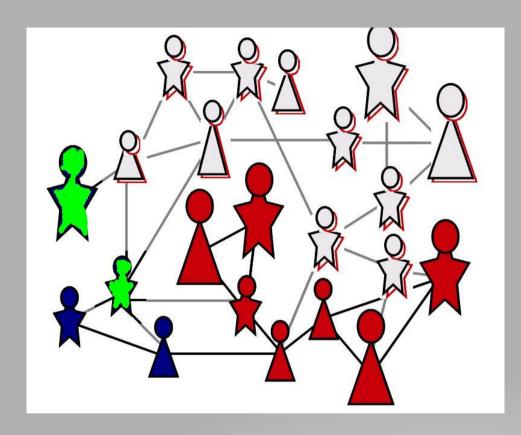
Los genes implicados en la respuesta inmune son dianas de la selección natural



Respuesta a la infección y ...

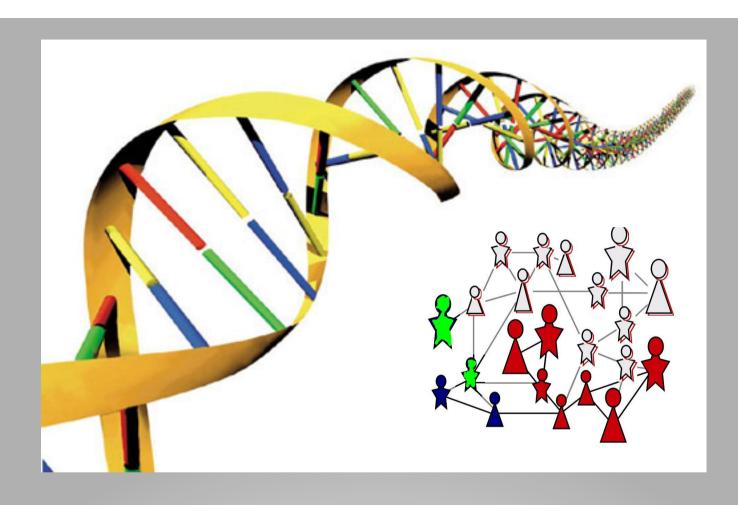


Respuesta a la infección y Resistencia "natural" a la infección



- La capacidad de respuesta a la infección varia entre individuos
- Determinados individuos permanecen libres de infección después de exposiciones recurrentes

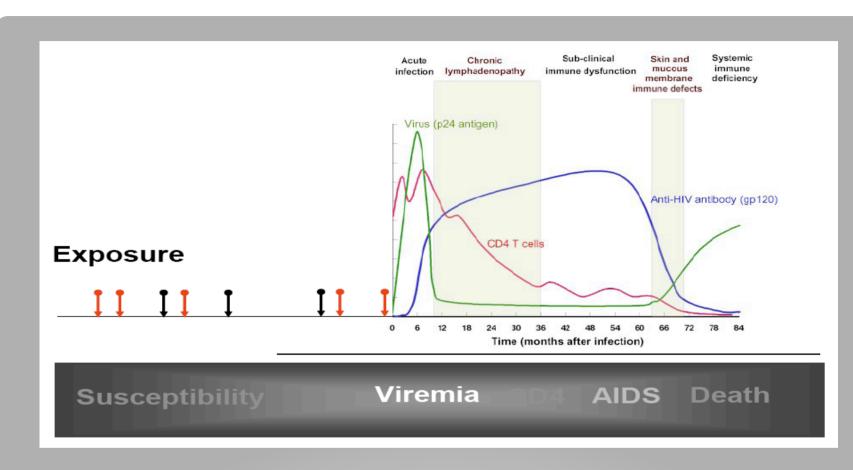
Inmunocompetentes y Expuestos No Infectados



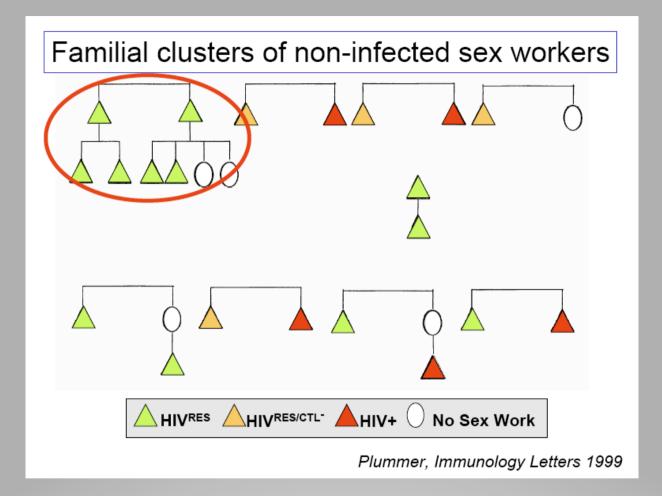
¿Que parte de esta variabilidad puede ser atribuida a la variabilidad genética?

- Agregación familiar en la susceptibilidad a la infección
- El riesgo de infección en individuos adoptados esta asociado a la susceptibilidad de los padres biológicos (Sorensen, NEJM 1988, 318;7)
- Concordancia entre gemelos monozigóticos/ dizigóticos/hermanos

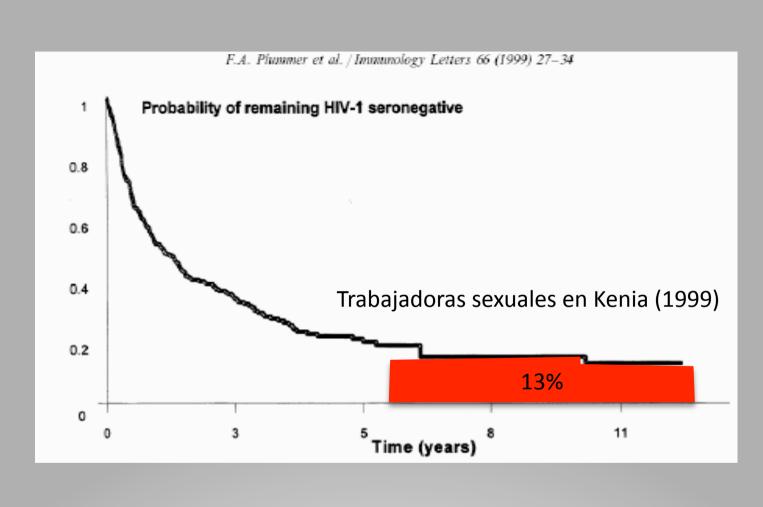
Evidencias de una componente genética en la susceptibilidad a la infección



Resistencia natural a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)



Agregación familiar en la susceptibilidad y resistencia a la infección



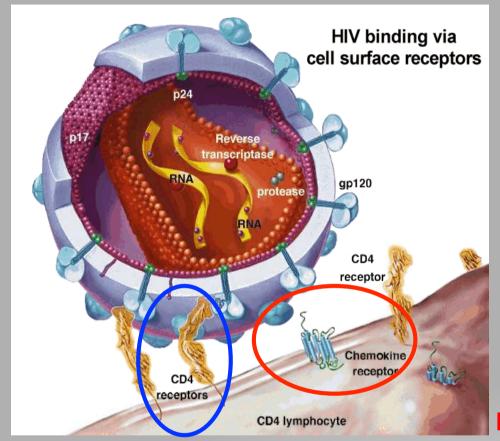
Expuestos no infectados

- acceso del virus a la célula diana
 - interacción con receptores específicos
- utilización de la maquinaria endógena
 - dependencia de proteínas endógenas
- respuesta contra el virus
 - mecanismos de interferencia
- respuesta inmune
 - Respuesta innata
 - Sistema HLA
 - Respuesta adquirida
 - Balance Humoral / Celular

Interacción virus-huésped

- acceso del virus en la célula diana
 - interacción con receptores específicos
- utilización de la maquinaria endógena
 - dependencia de proteínas endógenas
- respuesta contra el virus
 - mecanismos de interferencia
- respuesta inmune
 - Respuesta innata
 - Sistema HLA
 - Respuesta adquirida
 - Balance Humoral / Celular

Interacción virus-huésped



Association between CCR5 Genotype and the Clinical Course of HIV-1 Infection

Ana-Maria de Roda Husman, PhD; Maarten Koot, PhD; Marion Cornelissen, PhD; Ireneus P.M. Keet, MD, PhD; Margreet Brouwer, BSc; Silvia M. Broersen, BSc; Margreet Bakker, BSc; Marijke T.L. Roos, BSc; Maria Prins, MSc; Frank de Wolf, MD, PhD; Roel A. Coutinho, MD, PhD; Frank Miedema, PhD; Jaap Goudsmit, MD, PhD; and Hanneke Schuitemaker. PhD

Annals of Internal Medicine. 15 November 1997 | Volume 127 Issue 10 | Pages 882-890

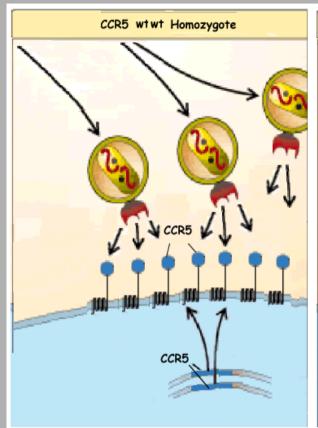
32 bp CCR-5 gene deletion and resistance to fast progression in HIV-1 infected heterozygotes.

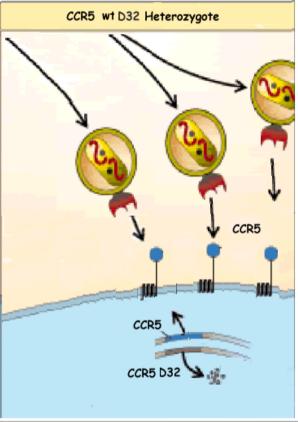
J. Rappaport, Y. Cho, H. Hendel, E. Schwartz, F. Schachter, J. Zagury

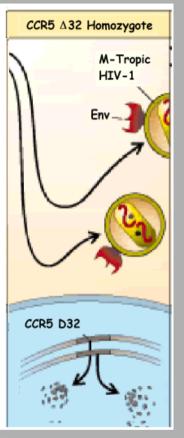
The Lancet, Volume 349, 29 March 1997. Issue 9056, Pages 922-923

Deleción de 32 bp del gen CCR5

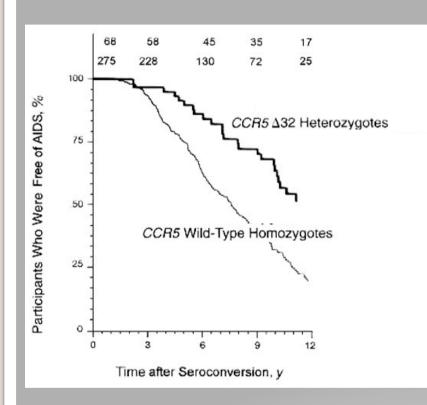
Interacción con receptores específicos

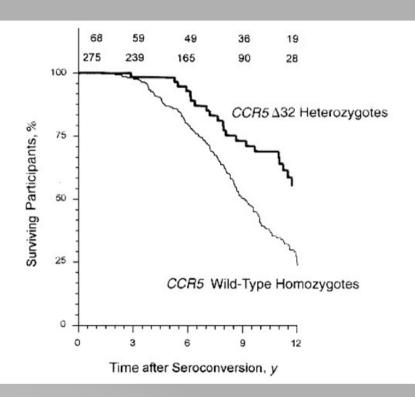




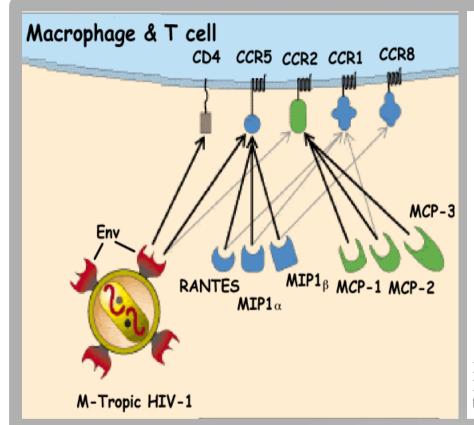


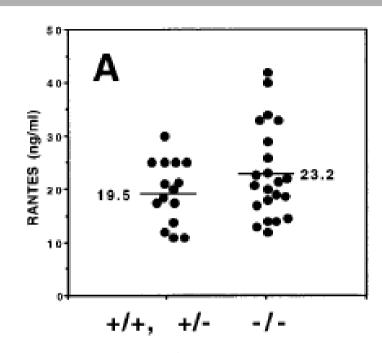
Un 1% de la población europea presenta el alelo ∆32 en homozigosis (resistentes a la infección) y un 15% son heterozigotos





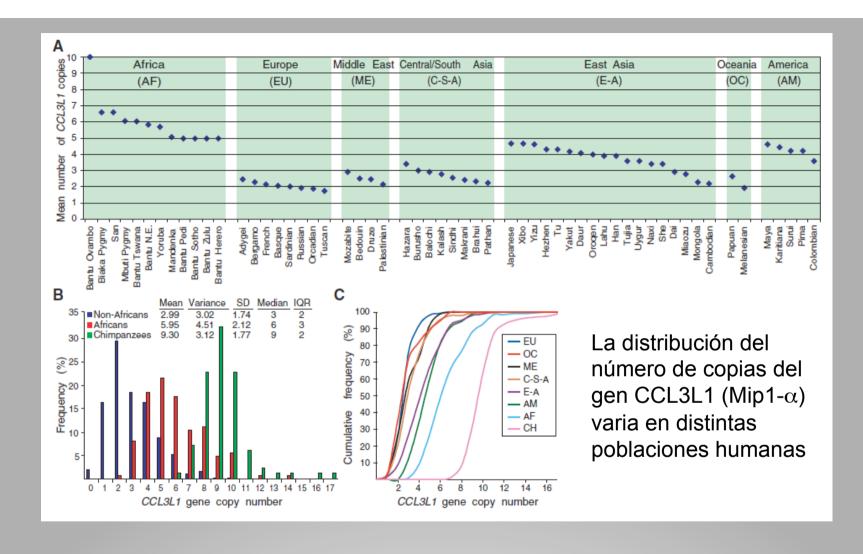
El ritmo de progresión a sida varia en función del genotipo para CCR5



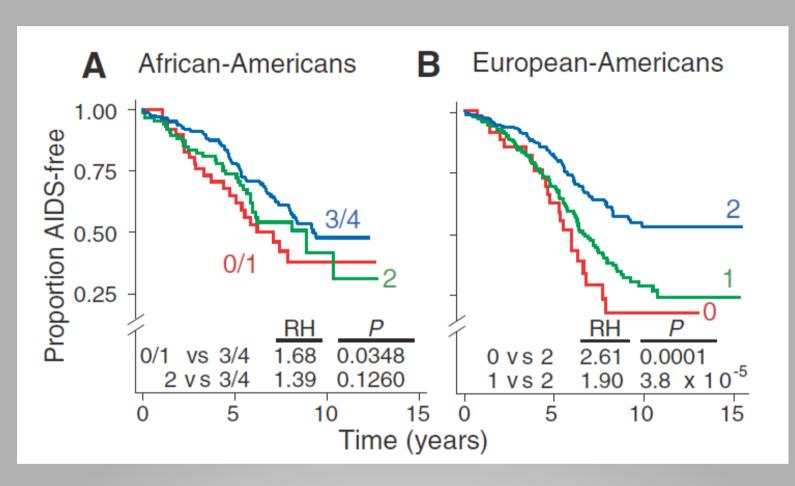


RANTES-28G mutation increases RANTES expression in HIV-1-infected individuals and thus delays the progression of the HIV-1 disease.

El bloqueo de CCR5 por su ligando natural RANTES protege de la infección del VIH



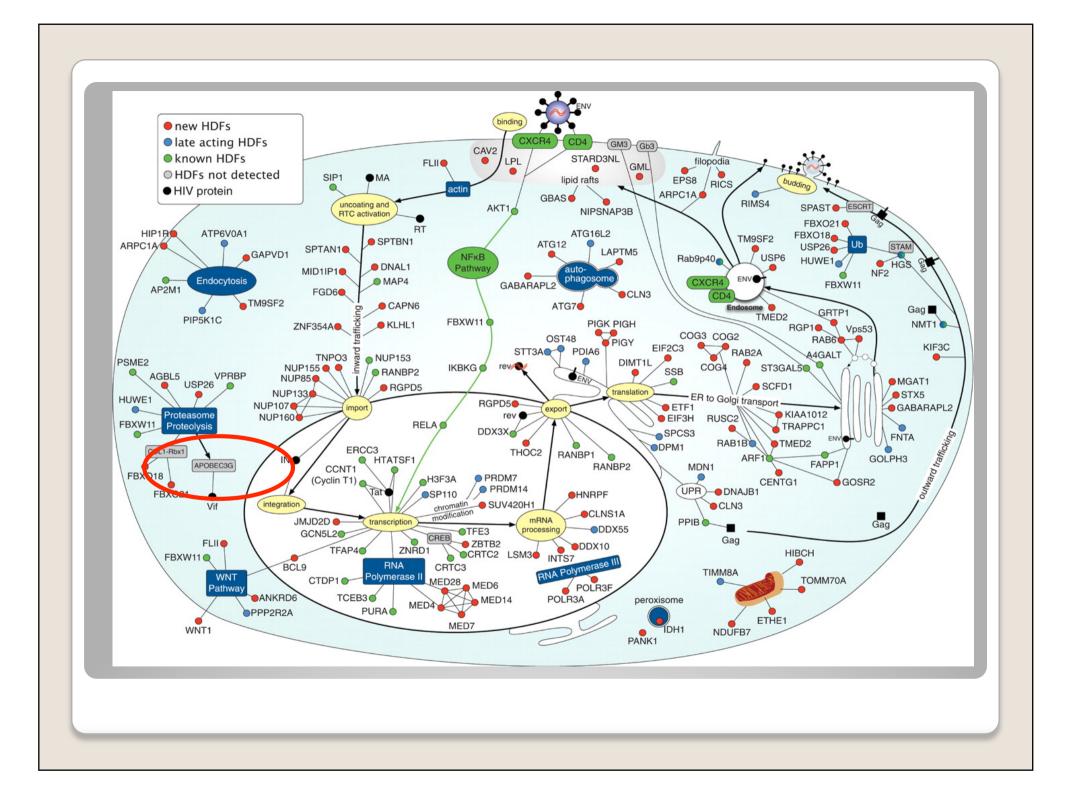
CNV y genes de respuesta inmune



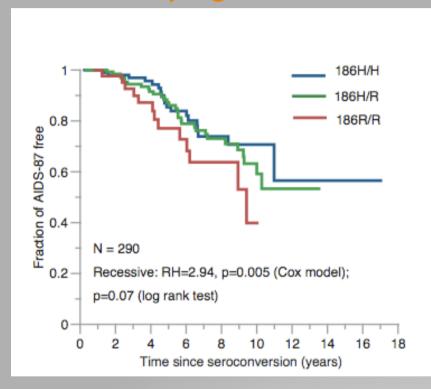
A mayor número de copias de Mip1- α el riesgo de progresión a sida es menor

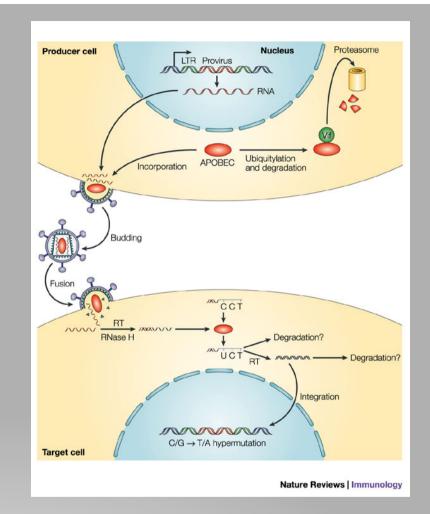
- acceso del virus en la célula diana
 - interacción con receptores específicos
- utilización de la maquinaria endógena
 - dependencia de proteínas endógenas
 - mecanismos de interferencia
- respuesta inmune
 - Respuesta innata
 - Sistema HLA
 - Respuesta adquirida
 - Balance Humoral / Celular

Interacción virus-huésped



La variante 186H/R del gen APOBECC3G esta associada con ritmo de progresión a sida

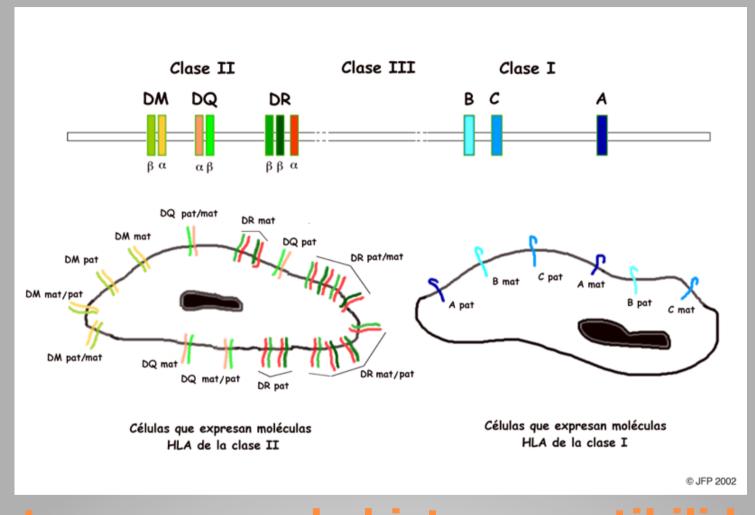




APOBEC3G interfiere en la replicación del VIH

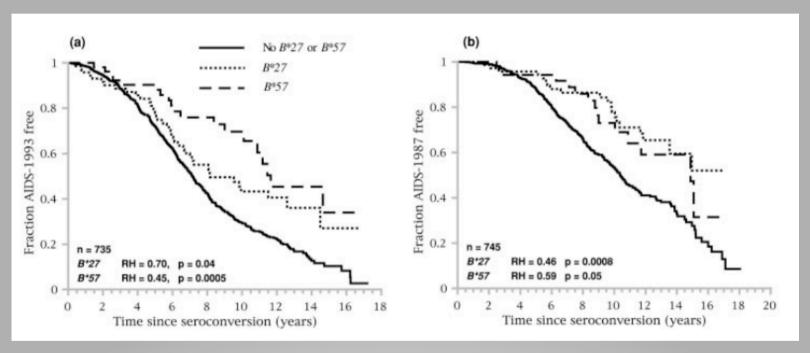
- acceso del virus en la célula diana
 - interacción con receptores específicos
- utilización de la maquinaria endógena
 - dependencia de proteínas endógenas
 - mecanismos de interferencia
- respuesta inmune
 - Respuesta innata
 - Sistema HLA
 - Respuesta adquirida
 - Balance Humoral / Celular

Interacción virus-huésped

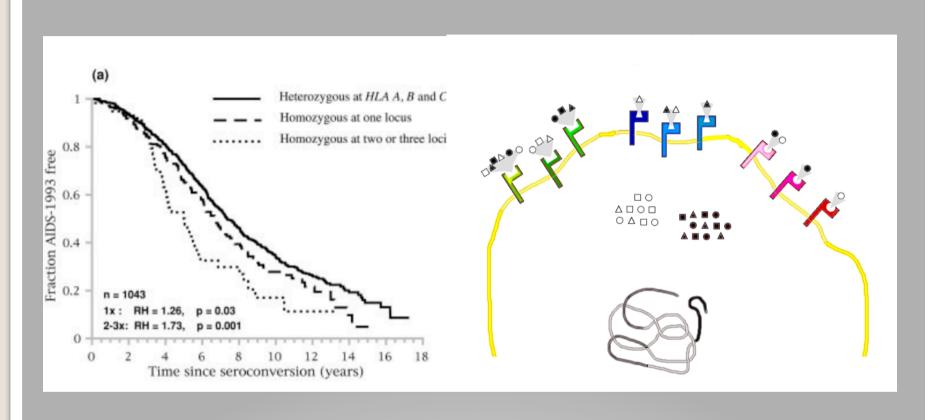


Sistema mayor de histocompatibilidad (MHC/HLA)

Los alelos HLAB * 27 y B * 57 están asociados con progresión lenta a sida Estos alelos reconocen péptidos derivados del VIH permitiendo una mejor respuesta a la infección



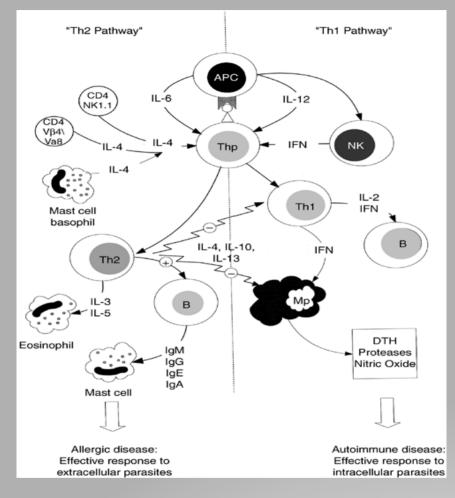
Determinados alelos HLA están asociados con el ritmo de progresión a sida



Una mayor diversidad HLA se asocia con protección a la infección y progresión lenta a sida

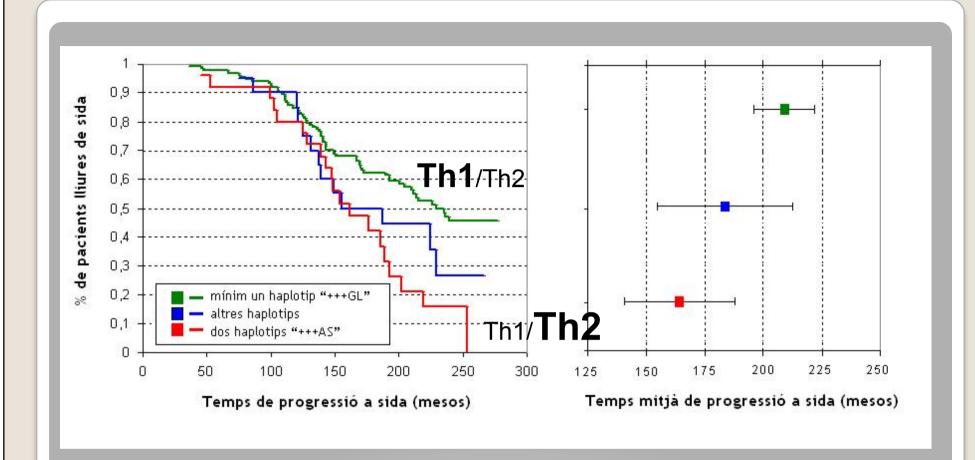
- acceso del virus en la célula diana
 - interacción con receptores específicos
- utilización de la maquinaria endógena
 - dependencia de proteínas endógenas
 - mecanismos de interferencia
- respuesta inmune
 - Respuesta innata
 - Sistema HLA
 - Respuesta adquirida
 - Balance Humoral / Celular

Interacción virus-huésped

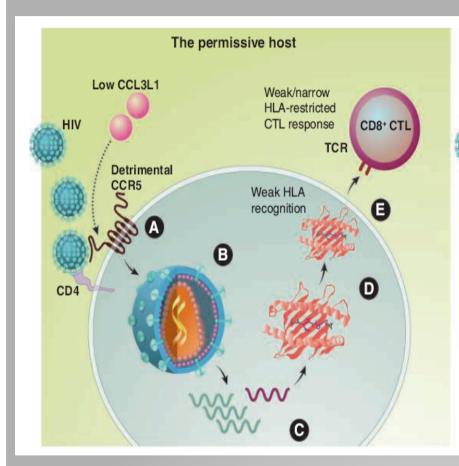


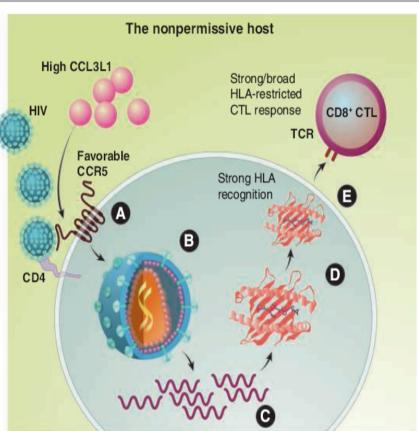
- La respuesta Th1 es efectiva contra virus
- La vitamina D modula el balance Th1/Th2
- La acción de la vitamina
 D está mediada por su
 receptor intracelular
 (VDR)
- El gen VDR presenta variantes que afectan a su función

Balance Th1/Th2 y respuesta a la infección VIH



Progresión a sida y variantes del gen VDR

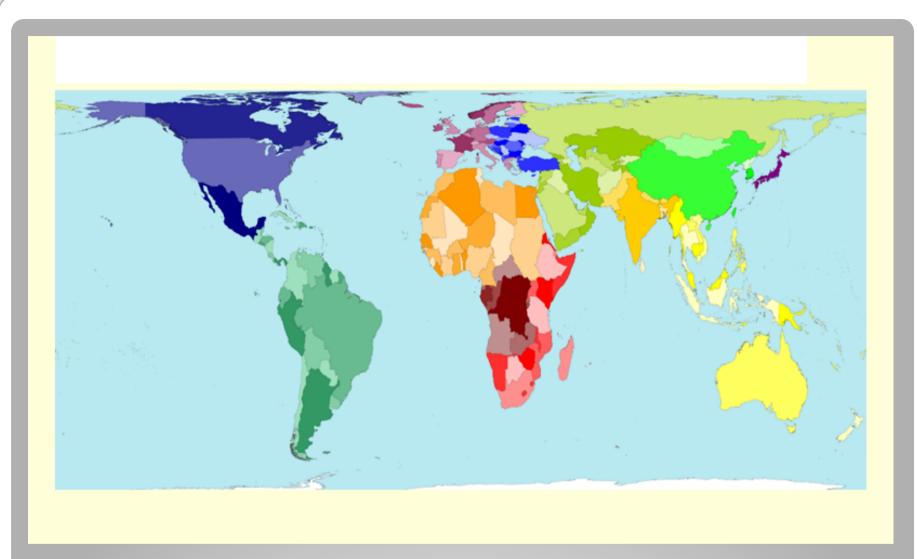




Modelo de resistencia VIH

- La aplicación de estrategias WGA
 - VIH, Lepra
- Sistema inmune, enfermedades mentales y disfunciones del comportamiento
- Sistema inmune y cáncer
 - Variabilidad de quimiocinas y receptores en la susceptibilidad al cáncer
- Efectos "colaterales" de las disfunciones de la respuesta inmune
 - Alergias
 - Enfermedades autoinmunes

Perspectivas en el tintero ...



Gracias por su atención