

Farmacogenética de la respuesta al tratamiento antirretroviral

Sonia Rodríguez-Nóvoa^a y Vicente Soriano Vázquez^b

^aUnidad de Farmacología Clínica. ^bDepartamento de Enfermedades Infecciosas. Hospital Carlos III. Madrid. España.

Existe una elevada variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas de la mayoría de antirretrovirales, que puede condicionar diferencias en la tasa de respuesta y toxicidad. Entre los factores determinantes de esta exposición variable a los antivirales figuran diferencias en el metabolismo, interacciones por el uso de varias medicaciones, problemas en la adherencia al tratamiento, enfermedades subyacentes y factores genéticos del huésped.

La farmacogenética es la disciplina que analiza las bases genéticas de la variación interindividual en la biodisponibilidad y respuesta a los fármacos. Su objetivo es proporcionar las bases para una individualización de la terapia. Entre los factores genéticos asociados de alguna forma con la respuesta al tratamiento antirretroviral se encuentran aquellos que directa o indirectamente afectan a las concentraciones plasmáticas de los antivirales. Es el caso de las proteínas de transporte de los fármacos y las enzimas metabolizadoras. Por otro lado se encuentran factores relacionados con el huésped que influyen en la respuesta antiviral, como las interleucinas y el complejo mayor de histocompatibilidad. En el presente capítulo se analizan los marcadores genéticos más relevantes asociados con la respuesta al tratamiento antirretroviral.

Palabras clave: VIH. Tratamiento antirretroviral.

Farmacogenética.

The pharmacogenetics of response to antiretroviral therapy

The plasma concentrations of most antiretroviral drugs show wide interindividual variability, which may lead to differences in response rate and toxicity. Among the factors determining this variable exposure to antiviral drugs are differences in metabolism, interactions due to the use of concomitant medication, problems in treatment adherence, underlying diseases, and host genetic factors. Pharmacogenetics analyzes the genetic bases of interindividual variation in the bioavailability and response

to drugs. The aim is to establish the foundations for individualized therapy. Among the genetic factors that are in some way involved in antiretroviral treatment response are those that directly or indirectly affect antiviral plasma concentrations, as is the case of drug transport proteins and metabolizing enzymes. Some host factors also influence antiviral response, such as interleukins and major histocompatibility complex. The present article analyzes the most important genetic markers associated with antiretroviral treatment response.

Key words: HIV. Antiretroviral treatment. Pharmacogenetics.

Introducción

Los factores relacionados con la respuesta al tratamiento antirretroviral son numerosos. Además de factores ambientales y alimentarios o la presencia de enfermedades concomitantes, etc., se encuentra la variabilidad genética interindividual. Ésta afecta a todas las dianas de los fármacos, es decir, a las enzimas metabolizadoras, proteínas de transporte de fármacos, genes reguladores, del sistema inmunológico y muchos más. La respuesta a un tratamiento antiviral específico está condicionada por la disponibilidad del fármaco en el sitio diana, que en el caso de los antirretrovirales es intracelular. Además, la concentración del fármaco debe ser la adecuada para evitar la selección de resistencias. En este proceso tienen una función importante algunas proteínas, como las enzimas metabolizadoras o las proteínas de transporte.

Las proteínas de transporte se encargan de regular el flujo de sustancias a través de las células y de las principales barreras biológicas, como la barrera hematoencefálica, o el paso a través del intestino. Por lo tanto, las enzimas metabolizadoras, junto con las proteínas de transporte, son las principales responsables de la consecución de una concentración óptima del fármaco en el organismo. A continuación se describen los factores genéticos relacionados con la respuesta al tratamiento antirretroviral, en donde están implicadas enzimas metabolizadoras y transportadores celulares. Por otro lado, se examinan aquellos factores del huésped que se han asociado de alguna forma con la respuesta al tratamiento antirretroviral, como es el caso de algunas citocinas y el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA). Dado que se abordan en otros capítulos de este monográfico, no se discuten en este capítulo algunos marcadores genéticos importantes, como *HLA-B*5701* o polimorfismos en la uridina glucuronil transferasa.

Correspondencia: Dra. S. Rodríguez-Nóvoa.
Unidad de Farmacología Clínica. Hospital Carlos III.
Silesio Delgado, 10. 28029 Madrid. España.
Correo electrónico: sonia_r_novoa@hotmail.com

Enzimas metabolizadoras

El principal metabolizador de los fármacos antirretrovirales pertenecientes a las familias de los inhibidores de la proteasa (IP) y a la familia de los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN) es el sistema del citocromo P450 (CYP450). Este complejo enzimático es muy variable, tanto en su composición genética como en su expresión, que puede verse condicionada por factores ambientales y por el uso simultáneo de varios fármacos. Se conocen polimorfismos en el CYP450 asociados con alteraciones en la farmacocinética de algunos antirretrovirales y que, de algún modo, podrían condicionar la respuesta al tratamiento. A continuación se citan los más relevantes.

La principal isoenzima del CYP450 que metaboliza efavirenz (EFV) es el isoenzima 2B6 (CYP2B6). Presenta una gran variabilidad catalítica que puede ser debida, por una parte, a la diferente exposición a inductores enzimáticos y, por otra, a variaciones en la secuencia de los genes codificadores en el ADN humano. El gen que codifica para CYP2B6 consta de 9 exones y es muy polimórfico. Los alelos más comunes van del *CYP2B6*1* al *CYP2B6*28¹*.

Se han descrito hasta el momento muy pocos polimorfismos en el CYP450 asociados directamente con alteraciones en el aclaramiento de los antirretrovirales. Uno de los polimorfismos más relevantes es el cambio de G por T en el nucleótido 516, que se traduce en un cambio del aminoácido codificado (glutamina por histidina en la posición 172). Este polimorfismo se encuentra en un 3% de la población caucásica y se ha relacionado con alteraciones en el metabolismo de Efv². La consecuencia de este cambio es un descenso del nivel de actividad de la proteína codificada, con el consiguiente aumento en las concentraciones plasmáticas de Efv. Los portadores del polimorfismo en

heterocigosis (G/T) presentan niveles de Efv más altos que los portadores del genotipo salvaje (G/G), pero menores que los que tienen el mutante en homocigosis (T/T)^{3,4} (fig. 1). La presencia de este polimorfismo se ha asociado con una mayor incidencia de efectos adversos en el sistema nervioso central (SNC) en los pacientes que reciben Efv³.

Por otro lado, es interesante destacar que se ha encontrado un porcentaje más elevado de concentraciones subterapéuticas de Efv en pacientes con genotipo común que en aquellos con el polimorfismo (19% en GG frente a 2% en TT)⁴ (fig. 1). Estas diferencias podrían tener repercusión sobre la aparición de resistencias al Efv, debido a la diferente exposición plasmática observada en sujetos con los diferentes genotipos. Sin embargo, el impacto de estos polimorfismos en la respuesta al tratamiento no está claro. En el estudio de Haas et al³, se encontraron diferencias significativas en los valores plasmáticos de Efv y nevirapina (NVP) en sujetos con distintos genotipos en 2B6-516. Sin embargo, no se encontró asociación con la respuesta virológica e inmunológica, posiblemente debido al reducido número de pacientes que presentaban el polimorfismo TT³. En este mismo estudio, el polimorfismo 516 se asoció a un menor aclaramiento de NVP, lo cual podría influir en la selección de virus resistentes al fármaco, sobre todo cuando se utiliza en una sola dosis para prevenir la transmisión vertical del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en algunos países del Tercer Mundo. Por lo tanto, es necesario un seguimiento estrecho de estos pacientes para determinar si las diferencias en los valores plasmáticos de Efv o NVP afectan a su eficacia a largo plazo.

Las diferencias en el metabolismo de Efv deben tenerse en cuenta tanto a la hora de iniciar un tratamiento como cuando se decide retirarlo, ya que se han detectado concentraciones plasmáticas de Efv hasta 21 días des-

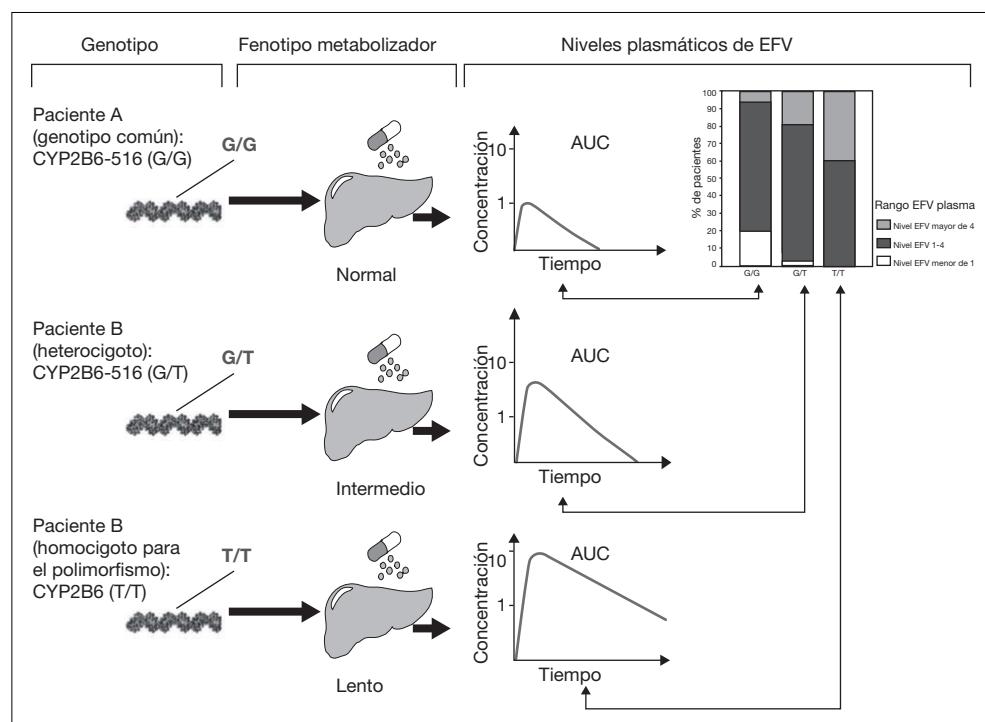


Figura 1. Efecto del polimorfismo de CYP2B6-516G>T sobre el fenotipo metabolizador y los niveles plasmáticos de efavirenz.

pués de haber interrumpido su administración. Los pacientes portadores del alelo T en homocigosis seleccionarían resistencias más rápidamente debido a una exposición subterapéutica más prolongada después de la retirada del fármaco⁵.

El estudio aislado de polimorfismos genéticos no siempre proporciona la información que explica las alteraciones en el metabolismo de los fármacos. Por ello es necesario que los estudios genéticos se amplíen para poder asociar determinados alelos (definidos por un conjunto de polimorfismos) con el fenotipo. Así, los pacientes portadores en homocigosis del alelo *CYP2B6*6* (que incluye los polimorfismos 516G>T y 785A>G) tienen valores más elevados de EFV que los heterocigotos o los individuos sin ese alelo (25 µM vs 10 µM y 8 µM, p < 0,001)⁶. No cabe duda de que este alelo puede también explicar diferencias en la respuesta al tratamiento con EFV.

El impacto del polimorfismo CYP2B6-G516T en la exposición al EFV también se ha estudiado en niños, una población con características peculiares debido a la diferente maduración del hígado y a las diferentes dosis utilizadas del antiviral. Respecto al genotipo en 2B6, los hallazgos son similares a los de los adultos. Los valores más elevados de EFV se observan en niños con el genotipo T/T en comparación con niños con G/T o G/G. En cuanto a la respuesta virológica, no se encontró asociación con los distintos genotipos cuando se examinó la respuesta en las semanas 4 y 8. Tampoco se observó relación entre los distintos genotipos en 2B6 y la respuesta inmunológica, la toxicidad o el desarrollo de resistencias al EFV⁶.

El conocimiento de estas diferencias en el metabolismo de los antirretrovirales condicionadas por el genotipo es importante a la hora de diseñar las estrategias de tratamiento, ya que algunos pacientes podrían beneficiarse de un ajuste de dosis.

En cuanto a los IP, se ha estudiado la asociación de diversos polimorfismos en CYP2B6 (516G>T, 1459C>T), CYP2C19 (681G>A, 636G>A), CYP3A4 (-392A>G), CYP3A5 (6986A>G) y MDR1 (3435C>T, 2677G>T/A) con la respuesta a nelfinavir (NFV). Sin embargo, sólo se ha observado una tendencia hacia un menor fracaso virológico en los portadores del alelo *CYP2C19-681A*⁷.

Proteínas transportadoras de fármacos

La superfamilia de transportadores dependientes de ATP (comúnmente denominada ABC del inglés «ATP-Binding Cassette») incluye proteínas de membrana cuya función es la translocación de una amplia variedad de sustatos a través de la membrana plasmática celular (productos metabólicos, esteroides, fármacos, etc.). Las variaciones en los genes que codifican estas proteínas son la causa o contribuyen en gran medida a la variabilidad interindividual, y dan lugar a fenotipos de resistencia a fármacos o susceptibilidad aumentada frente a determinados efectos adversos.

En el ser humano existen 48 transportadores de membrana diferentes, que se agrupan en 7 subfamilias de proteínas. Los transportadores más relevantes implicados en el transporte de los fármacos antirretrovirales son la glucoproteína P (gp-P), codificada por el gen *MDR1* o *ABCB1*) y las proteínas de multiresistencia, codificadas por los genes *ABCC1*, *ABCC2*, *ABCC3* y *ABCC4*. Todos los transportadores presentan cierta selectividad en el transporte de distintas sustancias y su expresión es variable, y está sujeta a una compleja regulación y a la influencia que pueden ejercer ciertos metabolitos, el estrés oxidativo, citocinas, etc. Además, su funcionalidad también depende de los polimorfismos en los genes que codifican estos transportadores.

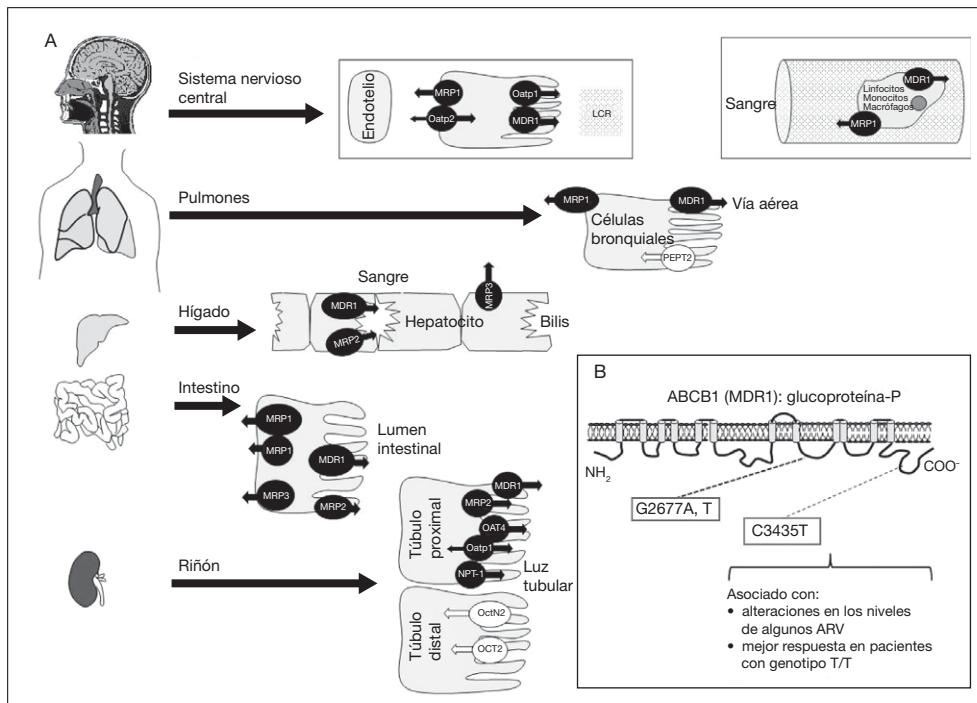


Figura 2. Localización de diferentes proteínas involucradas en el transporte celular de fármacos.

Los IP poseen diferentes propiedades fisicoquímicas, que explican diferencias en su respectiva acumulación intracelular. Como la concentración de fármaco libre en el lugar de acción determina su actividad, cualquier mecanismo que altere esta concentración podrá alterar la respuesta. Por lo tanto, es esencial el estudio en detalle de estos mecanismos.

La gp-P es la proteína transportadora mejor caracterizada, debido en buena medida a su habilidad para conferir resistencia fenotípica a los fármacos contra el cáncer. El gen que codifica la gp-P (denominado *MDR1*) se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 7. Esta proteína transportadora consta de 1.280 aminoácidos, con 12 dominios transmembrana que forman un dímero. Cada mitad de la proteína contiene seis segmentos α -hélice, necesarios para el transporte de los sustratos, y un dominio citosólico muy conservado que contiene el lugar de unión al ATP, necesario para el transporte activo de la proteína. La gp-P se expresa en una amplia variedad de tejidos: en el hígado (en los hepatocitos de los canalículos biliares y en la cara apical de las células epiteliales de los conductos biliares); en el páncreas (en la cara apical de las células epiteliales de los conductos menores); en el riñón (en la cara apical de las células de los túbulos proximales); en el colon y yeyuno (en elevadas concentraciones en la superficie luminal). En la figura 2 están representa-

das diversas localizaciones de las proteínas de transporte celular.

Los IP son algunos de los sustratos transportados por la gp-P. Se han realizado estudios en ratones con el gen *MDR1* delecionado, en los que se demuestra la importancia en el transporte hacia el exterior de las células de fármacos como NFV, indinavir (IDV) y saquinavir (SQV). En estos experimentos se observaron valores más elevados de fármaco en diversos tejidos al comparar ratones con el gen *MDR* delecionado con los ratones control. En ausencia de expresión de gp-P en el cerebro de estos ratones había un incremento de 12 veces en los valores del fármaco.

El gen que codifica la gp-P está formado por 29 exones. Hasta la fecha se han descrito 50 polimorfismos y 3 delecciones/inserciones. Existen polimorfismos que afectan a la expresión de la proteína y otros que no alteran su secuencia de aminoácidos (silentes). Los cambios encontrados en los exones 26 y 21 (3435C>T y 2677G>T) se han relacionado con alteraciones en los valores plasmáticos de algunos antirretrovirales. El homocigoto mutante (TT) en la posición 3435 está asociado a un descenso en la expresión de gp-P comparado con el genotipo salvaje (CC). Esto determina un menor transporte hacia el exterior celular del fármaco sustrato de la gp-P, con el consiguiente aumento de los valores intracelulares de este fármaco. Sin

TABLA 1. Polimorfismos genéticos asociados con la respuesta al tratamiento antirretroviral. Factores que modifican la exposición al fármaco

Enzimas metabolizadoras			
Gen	Polimorfismo	Fármaco	Efecto en la respuesta
<i>CYP2B6</i>	516G>T	EFV	Mayor porcentaje de pacientes con valores subterapéuticos en genotipo G/G ⁴ Genotipo T/T seleccionan resistencias más rápido debido a la exposición subterapéutica a EFV después de la retirada del fármaco ⁵ Trastornos a nivel de SNC en genotipo T/T ³
<i>CYP2B6</i>	516G>T	NVP	Otro estudio realizado en niños no encuentra asociación entre portadores del alelo T y la respuesta virológica o inmunológica, ni con toxicidad o desarrollo de resistencias a EFV ⁶
<i>CYP2C19</i>	681G>A	NFV	Genotipo T/T se asoció con menor aclaramiento de nevirapina (una exposición prolongada a NVP podría incrementar la selección de virus resistentes cuando se usa una sola dosis de NVP para prevenir la transmisión vertical) Alelo T asociado con mayor incremento en el recuento de CD4 ⁶
Proteínas transportadoras			
<i>ABCC1</i> (gp-P)	3435C>T	EFV, NFV	Menor concentración plasmática en genotipo TT. Mejor recuperación de CD4 en genotipo TT ⁸
		TARGA	Tendencia a mayor fracaso virológico en genotipo CC ⁹
		NFV	Caída de carga viral más rápida en genotipos CT ¹¹
		IDV/3TC/AZT	Se observó mayor caída de CV viral en portadores del alelo T ¹⁰
		EFV	Menor fracaso virológico en genotipo TT ⁷
	2677G>T	Varios tratamientos	El alelo T se ha asociado con mayor descenso de la carga viral ¹⁰ . Este alelo está en LD con el 3435 No se han observado diferencias en la respuesta CD4 en los distintos genotipos ¹³

AZT: zidovudina; CYP2B6: isoenzima 2B6 del citocromo P450; EFV: efavirenz; IDV: indinavir; LD: desequilibrio de ligamiento; NFV: nelfinavir; NVP: nevirapina; SQV: saquinavir; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; 3TC: lamivudina.

embargo, estos datos no se han confirmado en otros estudios ni examinando el mismo fármaco. Así, por ejemplo, Fellay et al⁸ encontraron una asociación entre los distintos genotipos del polimorfismo 3435C>T del gen *MDR1* y los valores plasmáticos de NFV. Eran más bajos en portadores del genotipo TT, aunque paradójicamente estos pacientes presentaron una mejor recuperación de la cifra de linfocitos CD4+. La misma asociación se encontró en pacientes tratados con EFV, aunque no está demostrado que EFV sea un sustrato de la gp-P.

En otro estudio que examinó una posible asociación entre polimorfismos en el gen que codifica la gp-P y la respuesta antiviral, se encontró una tendencia a un mayor fracaso virológico en los pacientes con el genotipo CC para la posición 3435⁹. Del mismo modo, Haas et al⁷ han demostrado que el fracaso virológico es menor en los pacientes con el genotipo TT. También se han observado diferencias entre los distintos genotipos en cuanto a la magnitud del descenso de la carga viral, presentando los portadores del alelo T una supresión viral más pronunciada¹⁰. En niños tratados con NFV se ha observado un descenso de la carga viral más rápido en aquellos con el genotipo CT comparado con el resto. Todo ello demuestra que la gp-P puede tener un papel importante en la respuesta al tratamiento antirretroviral¹¹.

En conclusión, la presencia del alelo 3435T en el gen de la gp-P (en desequilibrio de ligamiento con 1236 y 2677) se asocia a un menor fracaso virológico, a un descenso más rápido de la carga viral y a un incremento mayor en el recuento de linfocitos CD4+ en pacientes bajo tratamiento antirretroviral. En contra de estos hallazgos existen datos que no encuentran ninguna relación entre los diferentes genotipos de *MDR1* y la susceptibilidad a la infección o la respuesta al tratamiento^{12,13}. Las diferencias en el diseño de los estudios, uso de antirretrovirales, raza, tiempo de seguimiento, etc. probablemente expliquen estas discrepancias. En la tabla 1 se encuentran resumidos los polimorfismos genéticos en las enzimas metabolizadoras y proteínas de transporte que se influyen en la respuesta al tratamiento antirretroviral.

Otros factores asociados con la respuesta al tratamiento antirretroviral

El contexto genético del individuo afecta a su respuesta inmunitaria, al proceso de entrada del virus a la célula diana mediada por receptores y correceptores, y al mecanismo de replicación y propagación del virus. Algunos de los genes asociados con el sistema inmunitario se han relacionado con la respuesta al tratamiento antirretroviral, por ejemplo, los genes que codifican algunas interleucinas y correceptores del virus.

Variabilidad en los receptores celulares que influencia la evolución de la infección por el VIH y la respuesta al tratamiento

La entrada del VIH a la célula está mediada por la unión entre la proteína viral gp120, el receptor CD4 y un correceptor viral (receptores de quimiocinas)¹⁴. Existen 2 grandes grupos de correceptores, los del grupo CCR y los del tipo CXCR. La utilización de uno u otro permite distinguir 2 grandes grupos de virus: aquellos que utilizan re-

ceptores tipo CCR, mayoritariamente el receptor de quimiocinas CCR5 (virus R5), y los que utilizan receptores CXCR, principalmente el receptor de quimiocinas CXCR4 (virus X4).

En la infección por el VIH, uno de los polimorfismos más estudiados es el que afecta al gen que codifica el correceptor CCR5 y que consiste en una delección de 32 pares de bases en la región codificadora, que da lugar a una proteína no funcional. La presencia en homocigosis de este polimorfismo (CCR5Δ32/Δ32) se ha asociado con un efecto protector contra la infección por el VIH-1, mientras que el genotipo heterocigoto (CCR5wt/Δ32) se ha asociado con una protección frente a la infección y/o con una progresión más lenta de la inmunodeficiencia^{15,16}. Alrededor del 15% de la población caucásica es heterocigota y el 1% es homocigota (CCR5-Δ32/Δ32)¹¹. La frecuencia de este alelo es más baja en el resto de poblaciones. Aunque la homocigosis para el alelo Δ32 es un factor de protección contra la infección por el virus, esta protección no es absoluta y se han descrito individuos homocigotos CCR5-Δ32/Δ32 infectados. En estos casos, la infección estuvo generalmente producida por cepas T-trópicas que utilizaron el correceptor CXCR4¹⁷.

Los pacientes heterocigotos para la mutación Δ32 presentan generalmente una progresión más lenta de la inmunodeficiencia que los homocigotos para el alelo normal¹⁸. Sin embargo, el carácter protector de este alelo podría depender del grupo de riesgo al que pertenece el paciente. De este modo, en adictos a drogas intravenosas la influencia del genotipo Δ32 en CCR5 podría ser menor¹⁹.

La expresión del correceptor CCR5 también puede influir en la respuesta al tratamiento antirretroviral. Los pacientes heterocigotos para CCR5-Δ32 presentan una tasa menor de fracaso virológico que los pacientes con el alelo común²⁰⁻²². No faltan, sin embargo, estudios que contradicen estos resultados y que indican que la mutación Δ32 no parece ser un factor pronóstico de respuesta a largo plazo o de supervivencia en el contexto del tratamiento antirretroviral²³.

Variantes en otros correceptores de quimiocinas, como CCR2 o CXCR3, también pueden alterar el curso de la infección por el VIH. La heterocigosis o la homocigosis para el alelo 64I del correceptor CCR2b se ha asociado con un mejor pronóstico de la infección²⁴. En otro estudio se ha demostrado que, de forma aislada o en combinación, la presencia de CCR5-Δ32 o CCR2-64I condiciona una menor tasa de fracaso virológico²⁰.

En cuanto al correceptor CX3CR1, se ha demostrado que los pacientes homocigotos para los cambios en las posiciones 249G>A y 280C>T progresan más rápidamente a síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) que aquellos con otros haplotipos²⁵. Además, existe una asociación entre el polimorfismo CX3CR1-249I y un fracaso inmunológico más precoz. Paradójicamente, no ha podido demostrarse un mayor fracaso virológico al tratamiento antirretroviral⁹.

Polimorfismos en los genes que codifican interleucinas que influyen en la recuperación de linfocitos CD4+ y la respuesta virológica

La infección por el VIH causa un descenso en la producción y un aumento en la muerte de los linfocitos CD4+²⁶. El tratamiento antirretroviral determina una reconstitu-

ción inmunitaria con una amplia variabilidad interindividual. La proliferación y supervivencia de los linfocitos CD4+ están reguladas por diversas citocinas, como interleucinas 2 (IL-2), 7 (IL-7) y 15 (IL-15) y sus respectivos receptores (IL-2R, IL-7R e IL-15R).

La IL-7 y la IL-15 son necesarias para la supervivencia de las células T naïve y ambas interleucinas provocan la proliferación de las células T de memoria y aumentan su supervivencia, incrementando la expresión de proteínas antiapoptóticas^{27,28}. Para la expansión de los linfocitos T in vitro se requiere la IL-2²⁹. Los efectos de IL-2, IL-7 e IL-15 se pueden regular a través de la diferente expresión de sus receptores. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) también afecta a la proliferación de las células T, y los interferones alfa (INF- α) y beta (INF- β) influyen en la supervivencia de las células T activadas. Así pues, todas estas moléculas pueden modificar la respuesta al tratamiento antirretroviral.

Se han descrito diversos polimorfismos en los genes que codifican estas citocinas y sus receptores, que condicionan una mejor recuperación de linfocitos CD4+. Se ha encontrado una asociación de determinados polimorfismos en los genes de TRAIL (inductor de apoptosis relacionado con TNF), TNF- α , BIM (molécula de interacción con Bcl-2), IL15R e IL15, con una mejor recuperación de linfocitos

CD4+ con el tratamiento antirretroviral. De igual modo, determinados haplotipos en INF-, IL-2 y IL-15RA se han relacionado también con una mejor respuesta inmunológica al tratamiento. Estos haplotipos son los siguientes. Para IL15RA: -2094G, -2092A, -1867A, -1609C, 13772C, 13781C, 13945T, 13994C, 14287G y 14327T; para IFN- α : -2489C, -1823G, 1944G,.. 2005G, 2167A, 2218A y 2451G. Por último, para IL-2: -476A, -385T promotor, 4303T y 4462A intrones³⁰ (tabla 2).

A pesar de la importancia que tienen estos hallazgos, las asociaciones encontradas son bastante modestas, no existiendo efectos lo suficientemente potentes y determinantes para ninguna de las variantes genéticas descritas. Por ello, estos resultados sugieren que la reconstitución inmunitaria durante el tratamiento antirretroviral es compleja y multivariable. Está influida por múltiples genes del sistema inmunitario y por otros factores todavía no descritos³¹.

El polimorfismo -889C>T, situado en el promotor del gen que codifica para la interleucina 1A (IL-1A) se ha relacionado con el control de la replicación viral en pacientes con tratamiento antirretroviral. La proporción de pacientes respondedores es mayor en los sujetos con el genotipo común respecto a los heterocigotos y homocigotos con el polimorfismo. Además, los homocigotos responden más

TABLA 2. Polimorfismos genéticos asociados con la respuesta al tratamiento antirretroviral. Factores que modifican la respuesta inmunitaria frente al virus

Gen	Polimorfismo	Efecto en la respuesta
<i>CCR5</i>	554-585del32	Los pacientes heterocigotos para esta delección presentan una tendencia a una menor tasa de fracaso virológico que los pacientes con el alelo común ^{20,21}
<i>CCR2</i>	190G>A	La consecuencia de este polimorfismo es un cambio de aminoácido: V64I. En un análisis combinado de CCR5Δ32 y CCR2 se ha observado que los pacientes con al menos uno de los alelos con el polimorfismo presentan una tendencia a menor tasa de fracaso virológico comparado con pacientes con el genotipo común ²⁰
<i>TRAIL</i>	-1674G>T	Asociación con una mejor recuperación de CD4* ³⁰
<i>TNFA</i>	-488A>G	Asociación con una mejor recuperación de CD4*
		Haplótipo relacionado con recuperación de CD4: -2489C, -1823G, 1944G, 2005G, 2767A y 2451G ³⁰
<i>BIM</i>	26368T>C	Asociación con mejor recuperación de CD4* ³⁰
<i>IL15RA</i>	13994G>A	Asociación con una mejor recuperación de CD4*
	14287G>A	Haplótipo relacionado con recuperación de CD4: -2094G, -2092A, -1867A, -1609C, 13772C, 13781C, 13945T, 13994C, 14287G y 14327T
<i>IL-15</i>	-83125A>G	Tendencia a una mejor recuperación de CD4* ³⁰
<i>TNFR-I</i>	-1276C>G	Asociación con una mejor recuperación de CD4* ³⁰
<i>IL-2</i>		Tendencia a una mejor recuperación de CD4* ³⁰
<i>HLA-A</i>	Homocigosisidad para los locus A, B o C	Haplótipo relacionado con recuperación de CD4: -476A, -385T, 4303T y 4462A ³⁰
<i>HLA-B</i>		Se ha asociado con una mayor carga viral pretratamiento y peor respuesta CD4. No hay efecto sobre la supervivencia después de haber iniciado TARGA ³³
<i>HLA-C</i>		

*Recuperación de linfocitos CD4+ medida como un aumento > 200 céls./ μ l a las 48 semanas de iniciar el tratamiento.

BIM: molécula de interacción con Bcl-2; IL-15: interleucina 15; IL15RA: receptor de interleucina 15- α ; TRAIL: ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF.

lentamente durante los primeros meses de tratamiento y también presentan mayores tasas de rebrote viral. En un estudio, menos del 30% tenían carga viral indetectable a los 3 años. Sin embargo, no se ha demostrado efecto alguno sobre el recuento de linfocitos CD4+. Resulta difícil explicar el significado de este hallazgo, ya que aunque el polimorfismo -889C>T se encuentra localizado en el promotor de la IL-1A no parece que afecte a la transcripción del gen. Sin embargo, el polimorfismo -889C>T está en desequilibrio de ligamiento con otro polimorfismo, el IL1A+4845, lo que sí podría explicar estos hallazgos, ya que este último sí parece aumentar la transcripción de IL-1A^{33,34}.

Complejo mayor de histocompatibilidad y respuesta al tratamiento antirretroviral

Los genes del complejo mayor de HLA I y II codifican proteínas de membrana implicadas en la presentación al sistema inmunitario de antígenos extraños. Estos genes se encuentran en el cromosoma 6 y presentan una enorme variabilidad, que se centra sobre la región de la molécula que define el lugar de anclaje de los péptidos que se van a presentar. Numerosos trabajos han relacionando esta variabilidad en los genes del HLA con la vulnerabilidad o el curso de la infección por el VIH-1. Sin embargo, pocos estudios han demostrado una asociación entre determinados haplotipos HLA y una diferente respuesta al tratamiento antirretroviral. El único hallazgo relevante hasta la fecha se refiere a la homocigosidad para los *locus A, B y C*, y su asociación con una mayor carga viral antes del tratamiento y una menor respuesta de linfocitos CD4+, aunque sin ningún efecto aparente sobre la supervivencia después de iniciar tratamiento antirretroviral³⁵.

En conclusión, los mecanismos responsables de la respuesta al tratamiento antirretroviral son extremadamente complejos y es muy difícil atribuir a unos pocos genes la autoría de una respuesta terapéutica óptima. Por lo tanto, toda la información descrita en esta revisión probablemente sólo representa un primer esbozo de la realidad, que todavía está por descubrirse. Queda por delante una ardua labor en la búsqueda de determinantes genéticos de la respuesta al tratamiento antirretroviral.

Bibliografía

- Lang T, Klein K, Fischer J, Nüssler A, Neuhaus P, Hofmann U, et al. Extensive genetic polymorphism in the human CYP2B6 gene with impact on expression and function in human liver. *Pharmacogenetics*. 2001;11:399-415.
- Ward B, Gorski J, Jones D, Hall S, Flockhart D, Desta Z. The cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) is the main catalyst of efavirenz primary and secondary metabolism: implication for HIV/AIDS therapy and utility of efavirenz as a substrate marker of CYP2B6 catalytic activity. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;306:287-300.
- Haas D, Ribaudo H, Kim R, Tierney C, Wilkinson G, Gulick R, et al. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. *AIDS*. 2004;18:2391-400.
- Rodríguez-Nóvoa S, Barreiro P, Rendón A, Jiménez-Nácher I, González-Lahoz J, Soriano V. Influence of 516G>T polymorphisms at the gene encoding the CYP450-2B6 isoenzyme on efavirenz plasma concentrations in HIV-infected subjects. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1358-61.
- Taylor S, Allen S, Fidler S, D White, S Gibbons, J Fox, et al. Stop Study: After discontinuation of efavirenz, plasma concentrations may persist for 2 weeks or longer. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Feb 8-11, San Francisco. 2004.
- Saitoh A, Fletcher C, Brundage R, Alvero C, Fenton T, Hsia K, et al. Efavirenz pharmacokinetics in HIV-1-infected children are associated with CYP2B6-G516T polymorphism. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45:280-5.
- Haas D, Smeaton L, Shafer R, Robbins G, Morse G, Labbe L, et al. Pharmacogenetics of long-term responses to antiretroviral regimens containing Efavirenz and/or Nelfinavir: an Adult AIDS Clinical Trials Group Study. *J Infect Dis*. 2005;192:1931-42.
- Fellay J, Marzolini C, Meaden E, Back D, Buclin T, Chave J, et al. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study. *Lancet*. 2002;359:30-6.
- Brumme Z, Dong W, Chan K, Hogg R, Montaner J, O'Shaughnessy M, et al. Influence of polymorphisms within the CXCR1 and MDR-1 genes on initial antiretroviral therapy response. *AIDS*. 2003;17:201-8.
- Anderson P, Lamba J, Aquilante C, Schuetz E, Fletcher C. Pharmacogenetic characteristics of indinavir, zidovudine, and lamivudine therapy in HIV-infected adults: a pilot study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;42:441-9.
- Saitoh A, Singh K, Powell C, Fenton T, Fletcher C, Brundage R, et al. A MDR1-3435 variant is associated with higher plasma nelfinavir levels and more rapid virologic response in HIV-1 infected children. *AIDS*. 2005;19:371-80.
- Nasi M, Borghi V, Pinti M, Bellodi C, Lugli E, Maffei S, et al. MDR1 C3435T genetic polymorphism does not influence the response to antiretroviral therapy in drug-naïve HIV-positive patients. *AIDS*. 2003;17:1696-8.
- Winzer R, Langmann P, Zilly M, Tollmann F, Schubert J, Klinker H, et al. No influence of the P-glycoprotein polymorphisms MDR1 G2677T/A and C3435T on the virological and immunological response in treatment naïve HIV-positive patients. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2005;4:3-9.
- Feng Y, Broder C, Kennedy P, Berger E. HIV-1 entry cofactor: Functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science*. 1996;272:872-7.
- Huang Y, Paxton W, Wolinsky S, Neumann A, Zhang L, He T, et al. The role of a mutant CCR5 allele in HIV-1 transmission and disease progression. *Nat Med*. 1996;2:1240-3.
- Liu R, Paxton W, Choe S, Ceradini D, Martin S, Horuk R, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell*. 1996;86:367-77.
- O'Brien T, Winkler C, Dean M, Nelson J, Carrington M, Michael N, et al. HIV-1 infection in a man homozygous for CCR5 delta 32. *Lancet*. 1997;349:1219.
- Ioannidis J, Rosenberg P, Goedert J, Ashton L, Benfield T, Buchbinder S, et al. Effects of CCR5-Delta32, CCR2-64I, and SDF-1 3'A alleles on HIV-1 disease progression: An international meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med*. 2001;135:782-95.
- Barber Y, Rubio C, Fernández E, Rubio M, Fibla J. Host genetic background at CCR5 chemokine receptor and vitamin D receptor loci and HIV type 1 disease progression among HIV-seropositive injection drug users. *J Infect Dis*. 2001;184:1279-88.
- O'Brien T, McDermott D, Ioannidis J, Carrington M, Murphy P, Havlir D, et al. Effect of chemokine receptor gene polymorphisms on the response to potent antiretroviral therapy. *AIDS*. 2000;14:821-6.
- Wit F, van Rij R, Weverling G, Lange J, Schuitemaker H. CC chemokine receptor 5 delta32 and CC chemokine receptor 2 64I polymorphisms do not influence the virologic and immunologic response to antiretroviral combination therapy in HIV type 1-infected patients. *J Infect Dis*. 2002;186:1726-32.
- Bogner J, Lutz B, Klein H, Pollerer C, Troendle U, Goebel F. Association of highly active antiretroviral therapy failure with chemokine receptor 5 wild type. *HIV Med*. 2004;5:264-72.
- Brumme Z, Henrick B, Brumme C, Hogg R, Montaner J, Harrigan R. Association of the CCR5delta32 mutation with clinical response and >5-year survival following initiation of first triple antiretroviral regimen. *Antivir Ther*. 2005;10:849-53.
- Ioannidis J, O'Brien T, Rosenberg P, Contopoulos-Ioannidis D, Goedert J. Genetic effects on HIV disease progression. *Nat Med*. 1998;4:536.
- Smith M, Dean M, Carrington M. Contrasting genetic influence of CCR2 and CCR5 variants on HIV-1 infection and disease progression. *Science*. 1997;277:959-65.
- Faure S, Lee M, Keller T, ten Dijke P, Whitman M. Endogenous patterns of TGFbeta superfamily signaling during early Xenopus development. *Development*. 2000;127:2917-31.
- McCune J, Hanley M, Cesar D, Halvorsen R, Hoh R, Schmidt D, et al. Factors influencing T-cell turnover in HIV-1-seropositive patients. *J Clin Invest*. 2000;105:R1-8.
- Schluns K, Kieper W, Jameson S, Lefrançois L. Interleukin-7 mediates the homeostasis of naïve and memory CD8 T cells in vivo. *Nat Immunol*. 2000;5:426-32.

29. Kanegane H, Tosato G. Activation of naive and memory T cells by interleukin-15. *Blood*. 1996;88:230-5.
30. Vella A, Dow S, Potter T, Kappler J, Marrack P. Cytokine-induced survival of activated T cells in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95: 3810-5.
31. Leung D, Morefield S, Willerford D. Regulation of lymphoid homeostasis by IL-2 receptor signals in vivo. *J Immunol*. 2000;164:3527-34.
32. Haas D, Geraghty D, Andersen J, Mar J, Motsinger A, D'Aquila R, et al. Immunogenetics of CD4 lymphocyte count recovery during antiretroviral therapy: An AIDS Clinical Trials Group study. *J Infect Dis*. 2006;194:1098-107.
33. Price P, James I, Fernandez S, French M. Alleles of the gene encoding IL-1 alpha may predict control of plasma viremia in HIV-1 patients on highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2004;8:1495-501.
34. Dominici R, Cattaneo M, Malferrieri G, Archi D, Mariani C, Grimaldi L, et al. Cloning and functional analysis of the allelic polymorphism in the transcription regulatory region of interleukin-1 alpha. *Immunogenetics*. 2002;54:82-6.
35. Brumme Z, Brumme C, Chui C, Mo T, Wynhoven B, Woods C, et al. Effects of human leukocyte antigen class I genetic parameters on clinical outcomes and survival after initiation of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2007;195:1694-704.