



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 19 de junio de 2015

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).

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 de viremia 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; IC 95%: 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).

Tabla 1
Características epidemiológicas, clínicas y analíticas al diagnóstico de la infección por VIH-1 de la población a estudio, clasificada en base a la progresión

Características	Todos (n=400)	LTNP (n=46)	Progresores (n=354)	OR (IC 95%)	p
Sexo, n hombres (%)	269 (67,3)	28 (68,1)	241 (60,9)	0,729 (0,387-1,373)	0,322
Edad al diagnóstico, mediana en años (IQR)	31 (26-36)	30 (23-32)	31 (26-36)	1,389 (-7,362 a -1,9)	< 0,001
Grupo de riesgo					
UDI (%)	192 (48)	26 (56,5)	166 (46,9)	1,472 (0,793-2,735)	0,272
HTX (%)	116 (29)	13 (28,3)	103 (29,1)	0,96 (0,486-1,898)	1
HSH (%)	86 (21,5)	4 (8,7)	82 (23,2)	0,316 (0,11-0,907)	0,022
Raza					
Caucásica (%)	359 (89,8)	45 (97,8)	314 (87,7)	5,732 (0,769-42,730)	0,067
Hispana (%)	32 (8)	0	32 (9)	0,910 (0,880-0,940)	0,037
Africana/afroamericana (%)	9 (2,2)	1 (2,2)	8 (2,3)	0,961 (0,117-7,864)	1
Linfocitos T CD4+, mediana células/ μ l (IQR)	504 ^a (250-759)	800 ^b (647-990)	442 ^c (231-686)	43,339 (261,655-434,437)	< 0,001
Coinfección VHC (%)	210 ^d (53,2)	34 (73,9)	176 ^e (50,4)	2,785 (1,396-5,557)	0,003
Coinfección VHB (%)	16 ^f (3,7)	3 (6,5)	13 ^g (3,7)	0,556 (0,152-2,031)	0,415

HSH: hombres que tienen sexo con hombres; HTX: heterosexual; IQR: rango intercuartílico; LTNP: no progresores a largo plazo; UDI: usuarios de drogas inyectadas. Datos obtenidos de: ^a n = 340 pacientes; ^b n = 43 pacientes; ^c n = 297 pacientes; ^d n = 395 pacientes; ^e n = 349 pacientes; ^f n = 394 pacientes; ^g n = 348 pacientes.

Tabla 2
Prevalencia de los marcadores genéticos en la población a estudio, distribuidos en base a la progresión de la infección

Marcadores genéticos	Todos (n=408)	LTNP (n=46)	Progresor (n=354)	OR (IC 95%)	p
CCR5wt/ Δ 32 (%)	47 (11,5)	11 (23,9)	35 (9,9)	2,864 (1,337-6,138)	0,011
HLA-B*57:01 (SNP: rs2395029) (%)	31 (7,6)	11 (23,9)	20 (5,6)	5,249 (2,326-11,845)	< 0,0001
HLA-B*27:05 (%)	26 (6,4)	2 (4,3)	23 (6,5)	0,654 (0,149-2,870)	0,754
Homocigosis C/C para el SNP rs9264942 del HLA-C (%)	73 (17,9)	18 (39,1)	54 (15,3)	3,571 (1,847-6,904)	< 0,0001

Discusión

Este es el primer estudio a nivel nacional que analiza los principales marcadores genéticos asociados con la lenta progresión del VIH-1, y más concretamente en la población gallega.

Según la literatura, la prevalencia del polimorfismo (CCR5- Δ 32) varía con los diferentes grupos étnicos; en los pobladores del norte de Europa está presente en un 10-20%^{6,7}. En el caso del alelo HLA-B*57:01, su prevalencia está en torno al 1-10% en caucásicos, africanos y asiáticos⁷, aunque recientemente un estudio epidemiológico (EPI 109839) demostró que la prevalencia de este alelo en España es superior al 6%, llegando a ser del 6,5% en caucásicos¹⁵. Por otro lado, la prevalencia del alelo HLA-B*27:05 está presente en

el 1,4-8% de los ciudadanos de los principales continentes⁷, siendo mayor este porcentaje en los caucásicos (8-20%), con una mayor prevalencia en los países escandinavos¹⁶.

Estos datos de prevalencia concuerdan con los encontrados en nuestra serie de pacientes, aunque en el caso del alelo HLA-B*57:01 sorprende que la frecuencia de este alelo sea mayor (8,2%) a lo publicado a nivel nacional (6,5%).

En nuestro trabajo, la presencia del alelo HLA-B*57:01, la homocigosis del SNP rs9264942 y la delección CCR5wt/ Δ 32 se relacionaron con un mejor pronóstico de la evolución de la infección por VIH-1. Sin embargo, en nuestra serie de pacientes no se encontró evidencia alguna del efecto protector del alelo HLA-B*27:05 en la evolución de la infección por VIH-1. Un estudio español de

Tabla 3
Prevalencia y asociación de los marcadores genéticos relacionados con la lenta progresión, distribuidos en los diferentes subgrupos de pacientes categorizados en base a la progresión de la infección por VIH-1

	LTNP				Progresores Todos (n=354)	
	Todos (n=46)	Controladores de la carga viral		LTNP-NC n=29		
		Todos (n=17)	LTNP-EC (n=9)			LTNP-CV (n=8)
HLA-B*57:01 SNP: rs2395029						
HLA-B*57:01 positivo	11 (24%)	6 (35%)	3 (33%)	3 (38%)	5 (17%)	20 (6%)
(+) HLA-C (C/C)	4 (36%)	3 (50%)	3 (100%)	0 (0%)	1 (20%)	2 (10%)
(+) CCR5wt/ Δ 32	2 (18%)	2 (33%)	1 (33%)	1 (33%)	0 (0%)	2 (10%)
HLA-B*57:01 negativo	35 (76%)	11 (65%)	6 (67%)	5 (63%)	24 (83%)	334 (94%)
(+) HLA-C (C/C)	14 (40%)	5 (46%)	3 (50%)	2 (40%)	9 (38%)	52 (16%)
(+) CCR5wt/ Δ 32	9 (26%)	2 (18%)	1 (17%)	1 (20%)	7 (29%)	33 (10%)
Homocigosis (C/C) para el SNP: rs9264942 del HLA-C						
HLA-C (C/C) positivo	18 (39%)	8 (47%)	6 (67%)	2 (25%)	10 (35%)	54 (15%)
(+) HLA-B*57:01	4 (22%)	3 (38%)	3 (50%)	0 (0%)	1 (10%)	2 (4%)
(+) CCR5wt/ Δ 32	7 (39%)	3 (38%)	2 (33%)	1 (50%)	4 (40%)	2 (4%)
HLA-C (C/C) negativo	28 (61%)	9 (53%)	3 (33%)	6 (75%)	19 (66%)	300 (85%)
(+) HLA-B*57:01	7 (25%)	3 (33%)	0 (0%)	3 (50%)	4 (21%)	18 (6%)
(+) CCR5wt/ Δ 32	4 (14%)	3 (33%)	0 (0%)	1 (50%)	3 (16%)	33 (11%)
Delección CCR5wt/Δ32						
CCR5wt/ Δ 32 positivo	11 (24%)	4 (24%)	2 (22%)	2 (25%)	7 (24%)	35 (10%)
(+) HLA-B*57:01	2 (18%)	2 (50%)	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	2 (6%)
(+) HLA-C (C/C)	7 (24%)	3 (75%)	2 (100%)	1 (50%)	4 (57%)	2 (6%)
CCR5wt/ Δ 32 negativo	35 (76%)	13 (77%)	7 (78%)	6 (75%)	22 (76%)	319 (90%)
(+) HLA-B*57:01	9 (26%)	4 (31%)	2 (29%)	2 (33%)	5 (23%)	18 (6%)
(+) HLA-C (C/C)	11 (31%)	5 (39%)	4 (67%)	1 (17%)	6 (27%)	52 (16%)

LTNP: no progresores a largo plazo; LTNP-CV: controladores de viremia; LTNP-EC: controladores élite; LTNP-NC: no controladores de viremia.

pacientes seroprevalentes encontró una frecuencia del alelo HLA-B*27 del 23% en 30 LTNP controladores de la replicación del virus (LTNP-EC y LTNP-CV)¹⁷, mientras que en nuestro estudio tan solo se detectó en 2 pacientes LTNP-NC. Esta inconsistencia podría ser debida a que la presencia de este alelo varía según la latitud a la que se encuentra el país de origen del paciente, siendo su prevalencia prácticamente nula en las regiones próximas al ecuador (0%) y extremadamente alta en los países próximos al Ártico (40%)¹⁸. Otro de los motivos que podría explicar esta discrepancia sería la presencia del «sesgo de fragilidad» que se suele producir en los estudios de enfermedades letales, como lo es la infección por el VIH-1¹⁹. Este tipo de sesgo suele presentarse en estudios que presentan un número pequeño de individuos en los que una población determinada se encuentra enriquecida, como ocurre en los estudios de cohorte en los que se incluye exclusivamente a LTNP, en los cuales alguna de las variables a estudio se relaciona con un evento determinado, como puede ser la lenta progresión. Pero cuando dichas variables son analizadas en una cohorte mucho más grande de pacientes, y cuando, como en nuestro trabajo, además se incluyeron pacientes progresores, esta relación se minimiza o desaparece⁷. Pero además, otros autores han destacado la relación existente entre diferentes genes, con un efecto sinérgico, cuya asociación podría ser posiblemente más importante que el propio HLA-B*27:05 en términos de mediación y modulación de la progresión de la enfermedad^{8,18,20–22}.

Con relación al subgrupo de pacientes LTNP, se encontró la presencia de más de uno de estos marcadores genéticos, lo cual nos hace pensar en la existencia de sinergias entre estas combinaciones, pero debido al pequeño número de pacientes controladores de viremia (n = 17) solo podemos hablar de tendencias. El dato más relevante fue que el 67% de los pacientes que presentaron simultáneamente el SNP rs2395029 (HLA-B*57:01) y la homocigosis del SNP rs9264942 se comportaron como LTNPs (n = 4), y dentro de estos el 75% pertenecían al subgrupo de los LTNP-EC, dato que coincide con lo descrito^{8,14,23}, por lo que este resultado refuerza la teoría de que la inmunidad celular juega un papel importante en el retraso del desarrollo de la enfermedad.

Conclusiones

La prevalencia de los marcadores genéticos estudiados en la población gallega es concordante a lo publicado en la literatura. Cabe destacar que la frecuencia hallada del alelo HLA-B*57:01 fue mayor a lo publicado a nivel nacional. Los marcadores genéticos estudiados se han relacionado con un mejor pronóstico de la evolución de la infección por VIH-1, excepto el alelo HLA-B*27:05, que, debido a su baja frecuencia en nuestra población, no hemos podido relacionar su presencia con un efecto protector de la progresión de la infección.

Financiación

INBIOMED 2009-063 Xunta de Galicia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Programa de Apoyo a las Capacidades Biomédicas (BIOCAPS). FP7-REGPOT316265.

Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.eimc.2015.04.006.

Bibliografía

- Bacchetti P, Moss AR. Incubation period of AIDS in San Francisco. *Nature*. 1989;338:251–3.
- Babiker A, Darby S, de Angelis D, Kwart D, Porter K, Beral V, et al., CASCADE collaboration. Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis. Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival including the CASCADE EU Concerted Action. Concerted Action on Seroconversion to AIDS and Death in Europe. *Lancet*. 2000;355:1131–7.
- Deeks SG, Walker BD. Human immunodeficiency virus controllers: Mechanisms of durable virus control in the absence of antiretroviral therapy. *Immunity*. 2007;27:406–16.
- Okulicz JF, Marconi VC, Landrum ML, Wegner S, Weintrob A, Ganesan A, et al. Clinical outcomes of elite controllers, viremic controllers, and long-term non-progressors in the US Department of Defense HIV natural history study. *J Infect Dis*. 2009;200:1714–23.
- Haynes BF, Pantaleo G, Fauci AS. Toward an understanding of the correlates of protective immunity to HIV infection. *Science*. 1996;271:324–8.
- Chatterjee K. Host genetic factors in susceptibility to HIV-1 infection and progression to AIDS. *J Genet*. 2010;89:109–16.
- Poropatich K, Sullivan DJ Jr. Human immunodeficiency virus type 1 long-term non-progressors: The viral, genetic and immunological basis for disease non-progression. *J Gen Virol*. 2011;92 Pt 2:247–68.
- Fellay J, Shianna KV, Ge D, Colombo S, Ledergerber B, Weale M, et al. A whole-genome association study of major determinants for host control of HIV-1. *Science*. 2007;317:944–7.
- Van Manen D, Kootstra NA, Boeser-Nunnink B, Handulle MA, van't Wout AB, Schuitemaker H. Association of HLA-C and HCP5 gene regions with the clinical course of HIV-1 infection. *AIDS*. 2009;23:19–28.
- WMA. WMA Declaration of Helsinki-Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Fortaleza, Brazil: 64th WMA General Assembly; 2013.
- Huang Y, Paxton WA, Wolinsky SM, Neumann AU, 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.
- Sayer DC, Cassell HS, Christiansen FT. HLA-B*27 typing by sequence specific amplification without DNA extraction. *Mol Pathol*. 1999;52:300–1.
- Martin AM, Nolan D, Mallal S. HLA-B*5701 typing by sequence-specific amplification: Validation and comparison with sequence-based typing. *Tissue Antigens*. 2005;65:571–4.
- Casado C, Colombo S, Rauch A, Martinez R, Gunthard HF, Garcia S, et al. Host and viral genetic correlates of clinical definitions of HIV-1 disease progression. *PLoS One*. 2010;5:e11079.
- Arrizabalaga J, Rodríguez-Alcantara F, Castaner JL, Ocampo A, Podzamczek D, Pulido F, et al. Prevalence of HLA-B*5701 in HIV-infected patients in Spain (results of the EPI Study). *HIV Clin Trials*. 2009;10:48–51.
- Den Uyl D, van der Horst-Bruinsma IE, van Agtmael M. Progression of HIV to AIDS: A protective role for HLA-B27? *AIDS Rev*. 2004;6:89–96.
- Salgado M, Simon A, Sanz-Minguela B, Rallon NI, Lopez M, Vicario JL, et al. An additive effect of protective host genetic factors correlates with HIV nonprogression status. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;56:300–5.
- Sheehan NJ. HLA-B27: What's new? *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:621–31.
- McLaren PJ, Coulonges C, Ripke S, van den Berg L, Buchbinder S, Carrington M, et al. Association study of common genetic variants and HIV-1 acquisition in 6,300 infected cases and 7,200 controls. *PLoS Pathog*. 2013;9:e1003515.
- Dalmasso C, Carpentier W, Meyer L, Rouzioux C, Goujard C, Chaix ML, et al. Distinct genetic loci control plasma HIV-RNA and cellular HIV-DNA levels in HIV-1 infection: The ANRS Genome Wide Association 01 study. *PLoS One*. 2008;3:e3907.
- Limou S, le Clerc S, Coulonges C, Carpentier W, Dina C, Delaneau O, et al. Genome-wide association study of an AIDS-nonprogression cohort emphasizes the role played by HLA genes (ANRS Genomewide Association Study 02). *J Infect Dis*. 2009;199:419–26.
- Pereyra F, Jia X, McLaren PJ, Telenti A, de Bakker PI, Walker BD, et al. The major genetic determinants of HIV-1 control affect HLA class I peptide presentation. *Science*. 2010;330:1551–7.
- Fellay J, Ge D, Shianna KV, Colombo S, Ledergerber B, Cirulli ET, et al. Common genetic variation and the control of HIV-1 in humans. *PLoS Genet*. 2009;5:e1000791.