

PREMIO BIENAL FABA/FBA 2022

Actualización en marcadores inmunológicos en el estudio de la infección por HIV: aportes desde el laboratorio clínico

► Alejandra Urioste^{1a*}

¹ Bioquímica. Especialista en Inmunología.

^a Universidad de Maryland, School of Medicine, Baltimore, Estados Unidos.

* Autora para correspondencia.

Resumen

Si bien la buena adherencia al tratamiento antirretroviral en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV por *Human Immunodeficiency virus* en inglés o VIH, por su sigla en español) demostró una sustancial mejoría clínica en las personas que viven con él, lograr el acceso al tratamiento continúa siendo un desafío en los tiempos que corren. Los estudios de laboratorio para diagnóstico y seguimiento de la infección por HIV se centran en estudios virológicos y recuento de linfocitos CD4+ y CD8+. Sin embargo, no se evalúa de forma detallada el perfil inmunológico de las personas que viven con HIV, ni la reconstitución inmune luego de recibido el tratamiento. Es por ello que el objetivo de esta revisión fue describir, por un lado, los diversos estudios realizados desde el laboratorio para el diagnóstico y seguimiento de la infección por HIV. Por otro lado, describir los aportes del laboratorio bioquímico en el estudio del perfil inmunológico de las personas que viven con HIV, el cual incluye desde determinaciones actualmente en uso, hasta nuevos biomarcadores inflamatorios solubles o de membrana celular, como así también las subpoblaciones linfocitarias. Dichos biomarcadores podrían ser herramientas valiosas como descriptores del estado inmunológico de las personas e, incluso, predictores de patologías asociadas a la infección por HIV.

Palabras clave: HIV; Biomarcadores; Reconstitución inmune; Perfil inmunológico; Subpoblaciones linfocitarias

Immunological markers in the study of HIV infection: contributions from the clinical laboratory. An update

Abstract

Although a correct adherence rate to antiretroviral treatment in human immunodeficiency virus (HIV) infection reveals a substantial clinical improvement in people living with HIV, achieving access to treatment is still challenging. Laboratory studies for diagnosis and follow-up are mainly focused on virological status, CD4+ and CD8+ T cells counts. However, the

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

immunological profile of people living with HIV is not evaluated in detail, neither is the immune reconstitution after treatment. Consequently, the aim of this review was to describe, on the one hand, the studies carried out in the laboratory for the diagnosis and monitoring of HIV infection, and on the other hand, is to describe the contributions of the biochemical laboratory in the study of the immunological profile of people living with HIV. This study includes determinations currently in use, and the determination of new soluble or cell membrane inflammatory biomarkers, as well as T cell subsets. These biomarkers could be valuable tools as descriptors of the impervious state of people, and even predictors of pathologies associated with HIV infection.

Keywords: HIV; Biomarkers; Immune reconstitution; Immunological profile; T-cells subsets

Atualização em marcadores imunológicos no estudo da infecção pelo HIV: contribuições do laboratório clínico

Resumo

Embora a boa adesão ao tratamento antirretroviral na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) tenha demonstrado melhora clínica substancial em pessoas que vivem com HIV, conseguir o acesso ao tratamento continua sendo um desafio nos momentos em que correm. Os estudos laboratoriais para diagnóstico e monitoramento da infecção pelo HIV concentram-se em estudos virológicos e contagem de linfócitos CD4+ e CD8+. No entanto, o perfil imunológico das pessoas que vivem com HIV não é avaliado detalhadamente, nem a reconstituição imunológica após o tratamento. É por isso que o objetivo desta revisão foi descrever, por um lado, os vários estudos realizados em laboratório para o diagnóstico e monitoramento da infecção pelo HIV. Por outro lado, descrever as contribuições do laboratório bioquímico no estudo do perfil imunológico de pessoas que vivem com HIV, que inclui desde determinações atualmente em uso, até novos biomarcadores inflamatórios solúveis ou de membrana celular, bem como subpopulações de linfócitos. Esses biomarcadores podem ser ferramentas valiosas como descritores do estado imunológico das pessoas e até mesmo como preditores de patologias associadas à infecção pelo HIV.

Palavras-chave: HIV; Biomarcadores; Reconstituição imune; Perfil imunológico; Subpopulações de linfócitos

Introducción

La respuesta mundial a la pandemia del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) sufrió un drástico retroceso en los últimos dos años, a raíz de las consecuencias en el sistema sanitario producto de otra pandemia, conocida como COVID-19 o enfermedad por coronavirus, causada por el virus SARS-CoV-2. Según las estadísticas del último informe de ONUSIDA (1), si bien el número de nuevas infecciones de HIV continúa en descenso, en 2021 se documentó la reducción anual más baja registrada desde 2016. Lo mismo sucedió con el número de nuevas personas que accedieron al tratamiento antirretroviral (TARV), número significativamente menor al de los años anteriores, que resultó ser el menor avance desde 2009.

Actualmente, se estima que un promedio de 38 millones de personas vive con HIV en el mundo, de las cuales 1,7 millones son menores de 15 años. Respecto al acceso a la medicación, 28 millones de personas reciben TARV (2). En 2021, aproximadamente 650 mil per-

sonas fallecieron por causas relacionadas a la infección por HIV. Las mismas son muertes prevenibles en un contexto de tratamientos eficaces y herramientas diagnósticas adecuadas (1) (2). Respecto a los datos regionales, el número estimado de personas que viven con HIV en Latinoamérica era de 3,7 millones en 2019, con una cobertura de TARV del 60% (3). En la Argentina, según el boletín epidemiológico N° 38 del Ministerio de Salud (4), en el año 2020 se encontraron alrededor de 140 mil personas que vivían con HIV y 65 mil habían recibido tratamiento desde el sistema público.

Estos datos marcan el impacto de la pandemia de HIV y la necesidad de afianzar los compromisos por parte de los gobiernos para saldar las brechas de desigualdad y favorecer la prevención de la infección. De este desafío también formamos parte los y las profesionales de la salud, con roles fundamentales, no sólo desde la asistencia sino también desde la docencia, brindando información de calidad a la población general. En el marco actual tan complejo para el área de la salud, es fundamental implementar nuevas estrategias para el

diagnóstico y seguimiento de la infección por HIV. Es por este motivo que se plantea la realización de la presente revisión bibliográfica, cuyos objetivos son realizar una breve reseña de los métodos tradicionales para el diagnóstico y seguimiento de HIV y describir nuevas herramientas adicionales, propuestas como posibles biomarcadores diagnósticos y pronósticos de la infección por HIV y patologías asociadas. De esta forma, se plantea ampliar el estudio del perfil inmunológico de las personas que viven con dicho virus.

El laboratorio en el diagnóstico y seguimiento de la infección por HIV

El laboratorio clínico tiene el rol principal en el diagnóstico y seguimiento de la infección por HIV. Existen distintas técnicas en uso, según las guías y recomendaciones de cada país, si bien a nivel global responden a la misma línea.

Actualmente existen diversos ensayos recomendados para el diagnóstico de la infección por HIV (5). Suelen clasificarse en ensayos de tamizaje y suplementarios o confirmatorios. La muestra utilizada es plasma o suero, si bien algunos pueden utilizar sangre entera o saliva. Se detectan anticuerpos específicos contra HIV o material viral.

Respecto a los métodos considerados de tamizaje, se encuentran, por un lado, los conocidos como enzimoimmunoensayos (EIE) de tercera y cuarta generación, los cuales han permitido una considerable reducción del período ventana con altos niveles de especificidad y sensibilidad. En el caso de los primeros, esto pudo lograrse al extender la detección de inmunoglobulinas (Igs) a los isotipos IgA e IgM (además de los clásicos IgG) y, en los últimos, por incluir, además, la detección del antígeno viral p24. Otro método es el de aglutinación de partículas por gelatina, el cual permite la detección de anticuerpos de tipo IgM e IgG. Los métodos conocidos como de testeo rápido también están ampliamente difundidos, por su versatilidad y posibilidad de tener un resultado en pocos minutos. Son técnicas basadas en métodos inmunocromatográficos o de inmunofiltración. Los de segunda y tercera generación permiten la detección de anticuerpos de tipo IgG o totales, mientras que los de cuarta generación suman la detección del antígeno p24.

Los ensayos suplementarios confirmatorios son EIE en fase sólida, dentro de los que se encuentran el *Western blot* y el LIA (ensayos lineales). Se diferencian entre ellos en la matriz antigénica utilizada. Mientras que para el *Western blot* se utiliza un lisado viral, en el LIA se utilizan péptidos sintéticos y proteínas recombinantes. Ambos detectan anticuerpos de tipo IgG.

La medición de la carga viral de HIV, si bien era utilizada como un método principalmente de seguimiento,

actualmente se ha convertido, además, en un método suplementario/confirmatorio, desplazando al *Western blot* en algunos algoritmos diagnósticos (6). Los métodos se basan en plataformas de biología molecular cuantitativa con sondas tradicionales, PCR en tiempo real, e incluso métodos de amplificación isotérmica con tecnología *NASBA* (amplificación basada en secuencias de ácidos nucleicos).

Otros métodos de biología molecular que también se recomiendan (7), en especial antes del inicio del TARV, son el ensayo de resistencia o genotipificación y el estudio de HLA-B*5701 (hipersensibilidad a abacavir).

Por último, dentro del seguimiento también se incluye el recuento de linfocitos T CD4+ (LT CD4+). El método utilizado es la citometría de flujo, con plataformas que permiten el recuento absoluto, tanto de los linfocitos totales (CD3+) como de las poblaciones CD4+ y CD8+.

Perfil inmunológico en la infección por HIV: ensayos actuales en la práctica bioquímica

En el laboratorio de Hematología

La activación crónica del sistema inmune debido a la infección por HIV genera diversas alteraciones orgánicas. Los mediadores inflamatorios interactúan con distintos tipos celulares, que comprometen así el metabolismo general. Por ejemplo, los parámetros eritrocitarios y el metabolismo del hierro se ven afectados en el contexto de la infección por HIV. Se observa la anemia relacionada a procesos crónicos, con descenso de hemoglobina y hierro sérico, los cuales correlacionan con el descenso de los niveles de linfocitos T CD4+, mientras que la ferritina (reactante de fase aguda) correlaciona de forma negativa (8). La amplitud de la distribución eritrocitaria (conocida por su sigla en inglés como RDW) puede verse alterada en estados inflamatorios persistentes, como puede ser el caso de la presencia de HIV. Se han observado correlaciones positivas entre dicho parámetro y marcadores solubles de inflamación, así como también con subpoblaciones de LT CD8+ con fenotipos de agotamiento y senescencia inmunológica (9). Estos temas serán desarrollados con mayor detalle en apartados posteriores.

Otra alteración hematológica descrita es la trombocitopenia, característica que incluso puede ser la manifestación inicial de la infección por HIV en algunos pacientes (10).

En el laboratorio de Inmunología/Inmunoserología

En ensayos como el proteinograma electroforético y la cuantificación de los niveles totales de Igs (IgG, IgA,

IgM, IgE: GAME), se ha asociado tradicionalmente a la infección por HIV con disgammaglobulinemia con patrones oligoclonales (11). El desbalance inmunológico producido por el HIV afecta a los linfocitos B y, por lo tanto, a la producción de anticuerpos (12) (13). La estructura de los anticuerpos se describe como un tetrámero proteico compuesto por dos cadenas pesadas y dos livianas. Las primeras definen el isotipo, tanto los ya mencionados IgG, IgA, IgM, IgE, como así también IgD, cuya concentración sérica es despreciable en comparación a la fracción de las Igs totales. Las segundas son denominadas *Kappa* o *Lambda* y fisiológicamente son producidas en exceso con respecto a las cadenas pesadas. Sin embargo, en cuadros de desregulación inmune, este exceso puede ser superior al fisiológico. En algunas patologías autoinmunes, como el caso de la esclerosis múltiple, se ha discutido por años la utilidad del dosaje de cadenas livianas libres para el diagnóstico específico de la patología, sobre todo en líquido cefalorraquídeo (14) (15). Más aún, se ha propuesto que el dosaje de cadenas livianas libres en suero podría ser un predictor sensible de desarrollo de linfoma en personas que viven con HIV (14), ya que se ha asociado el incremento sérico de las cadenas livianas con un mayor riesgo de desarrollo de linfomas, asociación que no se ha visto con el aumento de las Igs totales. Sin embargo, la hipergammaglobulinemia también podría ser una característica de utilidad en la infección por HIV. En población pediátrica se describió la hipergammaglobulinemia a expensas de IgG e IgA en niños con diferentes estadios de la infección con HIV, mucho más pronunciada en aquellos con recuentos más bajos de LT CD4+ (13). En un estudio realizado en la Argentina, en

el Hospital General de Niños “Pedro de Elizalde” (16), del total de pacientes que presentaban hipergammaglobulinemia, el 65% era de etiología infecciosa, dentro de la cual el 3% correspondía a HIV. Esta característica fue lo que motivó el hallazgo de la infección por HIV en este grupo de niños, ya que presentaban una clínica de infecciones a repetición con pobre respuesta a los tratamientos habituales, compatible con una sospecha diagnóstica inicial de inmunodeficiencia primaria asociada a un descenso en la producción de anticuerpos. En la Figura 1 se detalla la prevalencia de los isotipos de Igs en el grupo de niños que viven con HIV y que presentaron hipergammaglobulinemia.

Por otro lado, en población adulta que vive con HIV, especialmente en el contexto de coinfecciones frecuentes, como es el caso del virus de la hepatitis C (VHC), la activación del sistema inmune puede exacerbarse y dar cuadros de hipergammaglobulinemia, cuyos niveles descienden luego de la eliminación del VHC con antivirales de acción directa (AAD) en personas con correcta adherencia al TARV y supresión virológica de HIV (17).

El dosaje de inmunoglobulinas séricas, una técnica ampliamente estandarizada en la mayoría de los laboratorios, podría resultar de particular interés como parámetro global de la respuesta inmune humoral en personas que viven con HIV. Cabe señalar que, en esta población, la respuesta inmune humoral es una característica tenida en cuenta al plantear esquemas de vacunación específicos (18) (19).

Existen actualmente en la práctica bioquímica marcadores solubles de activación inmune como la proteína C reactiva, que a su vez se relacionan con parámetros de coagulación como el dímero D y el fibrinógeno, los

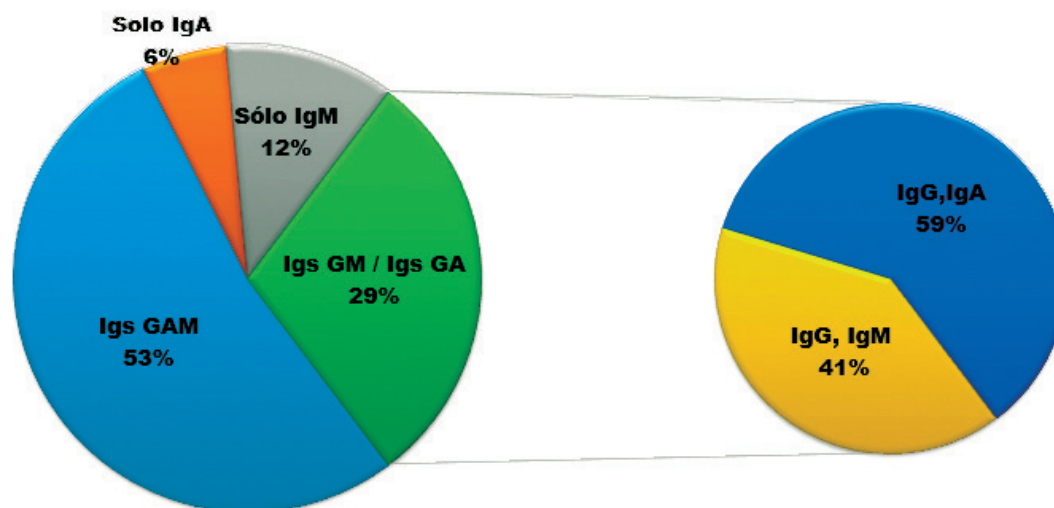


Figura 1. Distribución porcentual del aumento de los distintos isotipos de inmunoglobulinas (Igs) en una cohorte de niños que viven con HIV estudiados en el Hospital General de Niños “Pedro de Elizalde”. La mayoría de las hipergammaglobulinemias fueron a expensas del aumento de tres isotipos (IgG, IgA e IgM) (53% de los casos). En un 29% de los casos se vio un aumento de IgG junto con IgA (59%) o IgM (41%). Los casos de hipergamma a expensas de un solo isotipo fueron escasos, pero podrían relacionarse a una infección aguda (principalmente IgM).

cuales están asociados a distintos cuadros inflamatorios como trauma, infecciones, neoplasias, eventos cardiovasculares, trastornos de la coagulación y hepáticos, entre otros (20). La utilidad de estos parámetros como marcadores puntuales de la evolución de la infección por HIV no es clara. Si bien se propone una asociación entre niveles elevados de dímero D y la carga viral detectable, el incremento de la proteína C reactiva y el riesgo de desarrollo de aterosclerosis en personas que viven con HIV, la bibliografía es inconsistente (21) (22). Es por ello que el foco está puesto en el estudio de moléculas que modulan directamente la respuesta inmune, como las citoquinas o factores solubles de los receptores celulares de los leucocitos. En el contexto de la infección por HIV, algunas de estas moléculas parecerían tener una dinámica particular, por lo cual fueron propuestas como posibles biomarcadores del estado inmunológico de los pacientes.

Biomarcadores solubles propuestos para el estudio del perfil inmunológico en la infección por HIV

En la era de un eficiente tratamiento para la infección por HIV, el cual cambió drásticamente la calidad de vida de las personas, ya que evita la progresión hacia la patología conocida como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), el interés radica en encontrar biomarcadores solubles en plasma o suero, que permitan predecir el riesgo o la progresión hacia enfermedades relacionadas con el sida. Más allá de la evaluación de los parámetros habituales de respuesta al TARV, como lo son el conteo de LT CD4+ y la carga viral, los marcadores inmunes podrían brindar mayor información sobre el estado inflamatorio de los individuos.

Primero, es conveniente discutir el concepto de biomarcador. El mismo aún genera controversia, si bien de todas formas se intenta llegar a un consenso para su definición. Se entiende como biomarcador a cualquier sustancia, estructura o proceso, que puede ser medido en el cuerpo humano o sus productos, el cual influye o predice la incidencia o el desarrollo de una patología, efectos de un tratamiento o intervención, o características ambientales del individuo. Estas determinaciones deben poder ser medidas de forma objetiva, cuantificable y reproducible, y sobre todo, deben ser de relevancia clínica (23). A continuación, se describirán algunas de las moléculas de relevancia inmunológica relacionadas con la infección por HIV con potencial utilidad como biomarcadores.

La molécula CD14 forma parte de una estructura que permite el reconocimiento del lipopolisacárido (LPS) a través del receptor de tipo Toll 4 (TLR4) y se expresa principalmente en monocitos y macrófagos (24) (25).

Por este motivo es un marcador asociado a la activación monocítico/macrofágica y a la translocación de LPS, dado el daño en la barrera intestinal en la infección por HIV (26). Su forma soluble (s), sCD14, puede ser medida en plasma o suero por distintas técnicas; la más tradicional es la de EIE. Valores elevados de esta molécula se encuentran en plasma de personas que viven con HIV (20), independientemente del momento en que inician su TARV, aún si éste es en el estadio de infección hiperaguda (27). Esto podría ser un indicio del daño generado en la barrera intestinal y de la persistencia de la activación monocítico/macrofágica, incluso una vez instaurado el tratamiento. De todas formas, la mayoría de los marcadores de activación descienden con mayor rapidez luego de 24 semanas en aquellas personas que iniciaron tempranamente el TARV (28).

La inflamación sistémica y la desregulación inmune tienen un mayor impacto en la morbilidad y mortalidad de las personas en el caso de coinfecciones, como HIV y VHC. Las personas que conviven con ambos virus tienen un mayor riesgo de desarrollar patología hepática (desde cirrosis hasta carcinoma hepatocelular) o cardíaca (29) (30). Es por esto que en esta población es clave el estudio de distintos marcadores inmunes y su rol en la progresión de la inflamación, sobre todo durante el tratamiento para ambos virus. En una línea de investigación desarrollada en la Argentina (31) (32), se estudió la dinámica de distintos marcadores solubles en plasma, luego de la eliminación del VHC en respuesta al tratamiento con AAD en personas que viven con HIV. Todos los participantes del estudio se encontraban realizando TARV con cargas virales para HIV indetectables. De todos los marcadores evaluados, aquellos que descendieron de forma significativa al final del tratamiento con AAD y luego de doce meses de seguimiento, fueron los siguientes: interferón de tipo gamma (IFN- γ) y la proteína-10 inducible por IFN- γ (IP-10) (mediadores de inflamación general), la porción soluble de la integrina ICAM y de los receptores CD23 (receptor de baja afinidad de IgE) y CD163 (receptor de hemoglobina/haptoglobina en monocitos/macrófagos) e interleuquina 8 (IL-8, molécula relacionada con la inducción de la neutrofilia). En línea con lo mencionado en el párrafo anterior, los niveles de sCD14 no se modificaron significativamente a lo largo del tratamiento con AAD. Esto podría indicar que la persistencia del HIV podría continuar afectando la barrera intestinal y favoreciendo la translocación hepática, como se mencionó anteriormente. Sin embargo, como lo demuestran otros marcadores asociados a la activación monocítico/macrofágica sICAM y sCD163, la misma parecería disminuir con la eliminación de VHC.

Esto demuestra la complejidad de la interpretación de los resultados y la dificultad de definir biomarcadores de progresión inmune en personas que viven con HIV, dado el variado entorno donde puede darse el

cuadro. No obstante, uno de los marcadores ya mencionados, IP-10, ha sido últimamente considerado como un fuerte candidato a biomarcador de la infección por HIV y patologías relacionadas al sida.

IP-10 o CXCL-10 es una quimioquina reconocida por el receptor CXCR3, lo cual favorece la migración de los linfocitos a los tejidos inflamados (25). Según una investigación realizada por Wang *et al.*, se postuló la hipótesis de IP-10 como un factor principal en el establecimiento de la latencia de HIV en LT CD4+. En su trabajo no sólo mostraron que los valores de IP-10 previos al TARV correlacionaban con la carga viral y el reservorio de HIV, sino también que IP-10 promovía la entrada, integración y síntesis de ADN en LT CD4+ de memoria. Por esta razón, los autores proponen a IP-10 como posible biomarcador del reservorio viral de HIV, además de un blanco molecular de interés para futuras terapias (33). Respecto a este último punto, Ngalamika *et al.* estudiaron una cohorte de personas que vivían con HIV que desarrollaron sarcoma de Kaposi, una neoplasia altamente asociada a infección por este virus. Estos autores encontraron que altos niveles de IP-10 se asociaban a recurrencia de dicho sarcoma dentro del año de seguimiento, luego de la terapia antitumoral de primera línea. Por lo tanto, no sólo propusieron a IP-10 como biomarcador predictivo de recurrencia, sino también la realización de un monitoreo más próximo en aquellas personas con altos niveles de IP-10, o incluso, contemplar la posibilidad de emplear esquemas terapéuticos alternativos, ya sea con mayor tiempo de drogas antitumorales o agentes bloqueantes de IP-10 (34).

Se ha descrito el posible rol de IP-10 como herramienta diagnóstica adicional en la infección por HIV. Pastor *et al.* cuantificaron los valores de IP-10 en una cohorte de individuos que se acercaron a un centro médico para realizarse el *test* de tamizaje para HIV. En el estadio de infección aguda, sobre todo dentro de los primeros días o semanas antes que los anticuerpos fueran detectables, los autores determinaron que los niveles de IP-10 con un punto de corte $\geq 161,6$ pg/mL proveerían un 95,5% de sensibilidad y un 76,5% de especificidad para el diagnóstico de infección por HIV (35). Además, en este trabajo se evidenció una asociación entre los niveles de IP-10 y la carga viral, al igual que en otro trabajo anteriormente citado (34). Si bien serían necesarios *tests* confirmatorios correspondientes, en especial por la moderada especificidad, la investigación concluyó en que la determinación podría ser útil en lugares donde los *tests* de biología molecular o *Western blot* no estuvieran disponibles. Los autores hipotizaron que el beneficio radicaría en tener un biomarcador adicional para el tamizaje de infección por HIV. De esta forma, las personas podrían acceder al TARV con mayor antelación (con todos los beneficios ya conocidos que esto implica), mientras esperan los métodos confirmatorios.

Estudio de subpoblaciones celulares de los linfocitos T y moléculas de superficie como biomarcadores del estado inmunológico

La correcta adherencia al TARV favorece la restitución del *pool* de células LT CD4+ y el descenso de la carga viral hasta valores indetectables; incluso, luego de los 6 meses de mantenida esta condición, la transmisión del virus por vía sexual es nula (36). Si bien se trata de un importantísimo avance en el tratamiento, aún no se estudia desde la práctica bioquímica diaria el estado inmunológico de las personas de forma más detallada. El concepto de “reconstitución inmune” viene desarrollándose desde hace décadas, con el fin de abordar este punto.

Los linfocitos T atraviesan distintos estados desde su generación, proceso conocido como ontogenia. A grandes rasgos, desde los precursores de médula ósea, los linfocitos van atravesando distintos estadios, donde en el timo finalmente logran diferenciarse en linfocitos CD4+ o CD8+ (inclusive dobles positivos o negativos para ambos marcadores, aunque estas poblaciones están en menor porcentaje en sangre periférica). Una vez en circulación, dependiendo de la exposición a diferentes antígenos, los linfocitos se van adecuando para ganar especificidad y mayor eficacia frente a los mismos, concepto que define a la inmunidad adaptativa y que se conoce como la memoria inmunológica. Los linfocitos B productores de anticuerpos, también atraviesan procesos similares, como ocurre con otras células del sistema inmune. Así, pueden definirse distintas subpoblaciones de LT CD4+ y LT CD8+. Por un lado, se encuentran las células *naive*, aquellas que no han tenido una exposición antigénica previa, y las células de memoria, las cuales se diferenciaron luego de la activación producto de la exposición antigénica. Durante la vida de un individuo, la exposición a distintos antígenos permite la diferenciación de los linfocitos y así el envejecimiento del sistema inmune. Es fisiológicamente esperable encontrar una mayor cantidad de linfocitos *naive* en la infancia, los cuales se irán desarrollando a linfocitos de memoria a medida que la persona se desarrolla a la vida adulta (25).

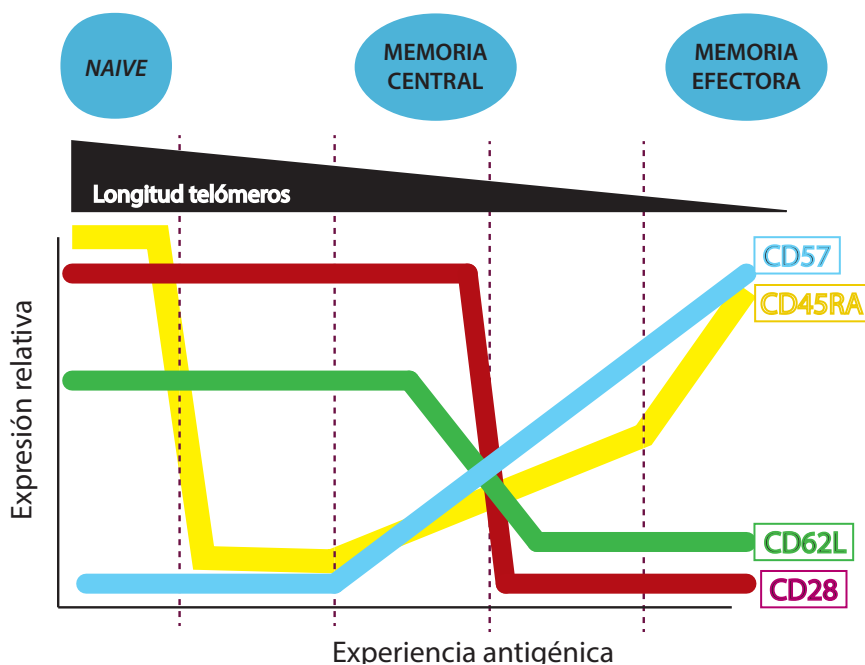
Existen distintas moléculas de membrana por cuyo rol en la ontogenia de los linfocitos son utilizadas como marcadores de subpoblaciones celulares (37) (38) (39). A partir del estudio exhaustivo de dichos marcadores, se ha comprobado un desarrollo continuo de las células durante su diferenciación, dando lugar a un gran número de subpoblaciones celulares con distinto rol en la inmunidad. La determinación de los marcadores define el fenotipo celular; la citometría de flujo es una herramienta clave para este proceso. Debe entenderse que la expresión de los marcadores en la membrana de

los linfocitos no es de “a todo o nada”, sino que es un proceso continuo donde la expresión de los marcadores va ganando o perdiendo su intensidad hasta máximos o mínimos indetectables. En la Figura 2 se grafican algunos de los marcadores propuestos para definir las distintas subpoblaciones celulares.

Lo anteriormente expuesto permite entender el concepto de “reconstitución inmune” en la infección por HIV donde, si bien la buena adherencia al TARV permite controlar la carga viral y los niveles de LT CD4+, actualmente no forma parte del seguimiento el estudio de las subpoblaciones *naive* y memoria tanto de los LT CD4+ como LT CD8+. Dado que el TARV no logra la cura de la infección, ya que no erradica el virus del organismo, la activación crónica del sistema inmune genera la diferenciación de las subpoblaciones de linfocitos, ya sea por antígenos del HIV como los correspondientes a infecciones oportunistas o, principalmente, por la translocación de antígenos bacterianos, como se mencionó en apartados anteriores. Por lo tanto, si bien frente a la correcta adherencia al TARV el número de LT CD4+ totales se recupera, actualmente se intenta evaluar si en la distribución de las subpoblaciones celulares luego del tratamiento se condiciona respecto a la distribución fisiológica acorde con la edad de las personas, concepto que comprende la idea de “reconstitución inmune” en la infección por

HIV. Esto sería clave en población pediátrica, especialmente en personas que adquirieron la infección por transmisión vertical, donde el sistema inmune se desarrolló en presencia del HIV (40). En la Argentina, en el Hospital General de Niños “Pedro de Elizalde”, se vienen desarrollando extensas líneas de investigación en esta temática. Uno de los trabajos publicados por este grupo de investigación estudió la relación entre el nivel de adherencia al TARV y las subpoblaciones de LT CD4+ y CD8+ (41). Luego de un seguimiento promedio de nueve meses, los niños con HIV con buena adherencia al TARV lograron un aumento significativo de los LT CD4+ totales y de la subpoblación *naive* de los mismos, con un descenso de la subpoblación de memoria central. A pesar de ello, los valores no alcanzaron los observados en un grupo de niños sin patología inmune o infecciosa. Esto podría deberse al período de seguimiento, ya que se ha observado que niños que viven con HIV con respuesta virológica podrían alcanzar valores fisiológicos luego de 2 años de TARV (40). En base a estos resultados, se estudió si el incremento de la subpoblación de LT CD4+ *naive* se debía a células recién emigradas del timo (RET), dado que en la población pediátrica la timopoyesis es más eficaz. Se ha descrito que el compartimento de linfocitos *naive* comprende un variado espectro de células con distinto nivel de diferenciación y, dada la involución

Diferenciación linfocitos T



Modificado de Phenotype and Function of Human T Lymphocytes Subsets: Consensus and Issues Appay V et al. Cytometry Part A 73A 975983. 2008.

Figura 2. Marcadores propuestos para definir las distintas subpoblaciones celulares.

del timo con la edad, la población de células *naive* difiere en la expresión de marcadores de membrana en adultos y niños (42). Uno de los marcadores de células *naive* RET es el CD31, también denominado PECAM-1 o glicoproteína IIA, cuya función es mediar la adhesión endotelial de los linfocitos (42) (43). Al utilizarlo junto con marcadores de células *naive* como CD45RA (isoforma de CD45, marcador panleucocitario) (44) o CD28 (receptor co-activador de los linfocitos T) (45), ayuda a definir la subpoblación de LT CD4+ *naive* RTE, ya que además correlaciona con la expresión de los fragmentos circulares de escisión de receptor de linfocitos T (TREC) (46). Continuando con el estudio de la cohorte de niños que viven con HIV en la Argentina, se observó un mayor número de LT CD4+ RET en niños con buena adherencia al TARV, respecto a aquellos con mala adherencia, aunque estos valores no alcanzaron el nivel del grupo control, incluso luego de un año de seguimiento. Cabe destacar que del grupo de niños con mala adherencia, aquellos que lograron mejorar la adherencia al tratamiento incrementaron significativamente el número de LT CD4+ RET. Esto demostraría la importancia de la adherencia al tratamiento en la reconstitución inmune luego del TARV, donde la timopoyesis en los niños no se ve interrumpida a pesar de la inflamación crónica producto del HIV (47). La línea de investigación también incluyó el estudio de las subpoblaciones linfocitarias de memoria, definidas por la expresión del ya citado receptor CD28 y de CD95 (receptor involucrado en la apoptosis celular, conocido como Fas) (48). En niños con correcta adherencia al TARV, las subpoblaciones de células de memoria central (CD28+CD95+) tanto para LT CD4+ y CD8+ son significativamente menores que en niños con mala adherencia, como así también la subpoblación de memoria, pero sólo en el caso de los LT CD8+. Más aún, dado el rol de los LT CD8+ citotóxicos frente a las infecciones virales como HIV, se estudió el marcador de senescencia inmunológica CD57 (glicoproteína que media adhesión celular) (49) (50). Se observó una correlación positiva entre los LT CD8+ de memoria efectora y los LT CD8+ senescentes. En resumen de la investigación, la adherencia al TARV estaría asociada a un aumento de los LT CD4+ a expensas de las células *naive*, puntualmente la subpoblación RET, posiblemente debido a una timopoyesis eficaz en los niños, a pesar del desarrollo del sistema inmune en presencia del HIV. Además, la activación crónica del sistema inmune podría generar la diferenciación de LT CD8+ a células de memoria efectora senescentes, particularmente cuando la adherencia al TARV no es la correcta, cuyo fenotipo de envejecimiento celular podría favorecer el desarrollo de patologías asociadas a la infección por HIV (51).

Por todo lo expuesto, el CD31 podría ser un marcador útil para evaluar la reconstitución inmune en

personas que viven con HIV y que reciben TARV, particularmente en niños, donde la muestra puede ser escasa para realizar estudios más específicos de biología molecular (TREC), dado que la técnica de citometría de flujo es mucho más accesible y factible de estandarización (52). Incluso, se ha propuesto su uso no sólo en la infección por HIV sino también para evaluar la reconstitución inmune luego del trasplante de células hematopoyéticas, la respuesta a vacunas (42) (52) o en estados nutricionales, particularmente junto con otro marcador de linfocitos RET, la proteintirosin quinasa 7 (PTK7) (42) (53). Por último, cabe destacar que CD31 también ha sido utilizado para evaluar la reconstitución inmune en adultos que viven con HIV, si bien las células *naive* CD31- son más frecuentes en estos individuos (54).

La proteína PD-1 (proteína de muerte celular programada), correceptor inhibitorio definido como *checkpoint* inmunológico, es otro biomarcador propuesto para la evaluación del perfil inmunológico de las personas que viven con HIV, particularmente frente al contexto de activación crónica y al agotamiento de la respuesta inmune. Como se mencionó en párrafos anteriores, la inflamación crónica está relacionada a la senescencia o envejecimiento del sistema inmune (55) (56). Sin embargo, no fueron los marcadores de senescencia, sino los marcadores de agotamiento inmunológico como PD-1, los que fueron estudiados en otras patologías como diversos tipos de cáncer, donde han sido blancos moleculares para terapia. Se ha propuesto que PD-1 podría ser útil como biomarcador de agotamiento en la infección por HIV, como así también para el seguimiento de la terapia con bloqueantes de dicha molécula (57). La expresión de PD-1 en LT CD4+ podría asociarse a una parte del reservorio viral de HIV y predecir una respuesta inmunológica pobre al TARV (58). Incluso, en un estudio realizado en la Argentina, se observó una correlación entre la expresión de PD-1 en los LT CD8+ y el biomarcador propuesto en plasma, IP-10 (59). De todas formas, no está claro el impacto de los bloqueantes de PD-1 sobre el reservorio viral de HIV y el beneficio de sumar los mismos al TARV (60) (61).

Conclusiones

La implementación del TARV ha mejorado sustancialmente la vida de las personas que viven con HIV ya que reduce la morbilidad y la mortalidad asociadas al mismo. Los métodos estandarizados para el diagnóstico y seguimiento de la infección por HIV se centran en el punto de vista virológico, dejando de lado un estudio exhaustivo del perfil inmunológico de los individuos. Un análisis que incluya biomarcadores inmunes solubles asociados a la inflamación sistémica, como biomarcadores de membrana celular que permitan describir

las subpoblaciones de linfocitos, podría resultar de utilidad para predecir patologías asociadas al HIV o evaluar la reconstitución inmune luego del TARV. Probablemente no sea suficiente la evaluación de un único biomarcador, sino una combinación de varios, lo que podría tener un impacto clínico beneficioso en las personas que viven con HIV.

Agradecimientos

La autora agradece, tanto a las personas que viven con HIV como a sus familiares, quienes permitieron realizar las investigaciones gracias a su invaluable aporte. Un muy especial agradecimiento a quienes fueron sus mentores en la Inmunología, los doctores Eduardo Gaddi y Jorge Geffner. También agradece al Prof. Sergio Mazzini por revisar la traducción del resumen al inglés, a la Dra. María Cruz Mollo y al médico Bruno Pereira da Silva, por revisar la traducción del resumen en portugués.

Fuentes de financiación

El presente trabajo fue realizado sin haberse recibido una financiación específica.

Conflictos de intereses

La autora declara no tener conflictos de intereses respecto del presente trabajo.

Correspondencia

Dra. ALEJANDRA URIOSTE
Correos electrónicos: aurioste@som.umaryland.edu
uriostealejandra@gmail.com

Referencias bibliográficas

1. En peligro: ONUSIDA Actualización mundial sobre el sida 2022. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. ONUSIDA. Hoja informativa - Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet> (Fecha de acceso: 29 de agosto de 2021).
3. OPS. VIH/SIDA. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/vihsida> (Fecha de acceso: 29 de agosto de 2021).
4. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Boletín N° 38. Respuesta al VIH y las ITS en la Argentina. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis, 2021. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/vih-sida> (Fecha de acceso 29 de agosto de 2021).
5. Sociedad Argentina de Infectología. Recomendaciones de diagnóstico y seguimiento de la infección por HIV. Tratamiento de los efectos adversos del tratamiento antirretroviral. Manejo de las comorbilidades. Comisión de HIV/SIDA. Sociedad Argentina de Infectología. 2019.
6. Ministerio de Salud de la Nación. Propuesta de nuevos algoritmos para el diagnóstico de VIH. 2013. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/bancos/materiales-para-equipos-de-salud?field_problematika_target_id=1_00&field_soporte_targ.et_id=All&title= (Fecha de acceso: 29 de agosto de 2021).
7. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación Argentina. Recomendaciones para el inicio de tratamiento antirretroviral en adultos con infección por VIH-1. Resumen para equipos de salud que asisten a personas en el sistema de salud público. Dirección de Sida, ETS, Hepatitis y TBC, Secretaría de Gobierno de Salud, Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Argentina, 2019.
8. Gaddi E, Balbaryski J, Cantisano C, Barboni G, Candi M, Quiroz H, *et al.* Comportamiento de parámetros eritrocitarios y del metabolismo del hierro en el VIH pediátrico. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2000; 34 (1): 23-9.
9. Zhang Z, Chew GM, Shikuma CM, Gangcuangco LMA, Souza SA, Shiramizu B, *et al.* Red blood cell distribution width as an easily measurable biomarker of persistent inflammation and T cell dysregulation in antiretrovirally treated HIV-infected adults. *HIV Clin Trials* 2018 Oct; 19 (5): 172-6.
10. Barboni G, Candi M, Bayon M, Balbaryski J, Gaddi E. Prevalencia de trombocitopenia en niños con HIV/sida. *Medicina (B Aires)* 2010; 70 (5): 421-6.
11. Osatinsky R. Las proteínas séricas. 1ra ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Editorial Emma Fiorentino Publicaciones Técnicas; 2012.
12. Castro Ocampo G, Bustos A, Carelli D, Cañellas A, Ramis E, Amuchastegui R, *et al.* Estudio de poblaciones de linfocitos B en pacientes VIH – seropositivos. *Hematología* 2015; 19 (1): 16-23.
13. Aggarwal H, Khan L, Chaudhary O, Kumar S, Makhdoomi MA, Singh R, *et al.* Alterations in B cell compartment correlate with poor neutralization response and disease progression in HIV-1 infected children. *Front Immunol* 2017 Dec 1; 8: 1697.
14. Gudowska-Sawczuk M, Mroczko B. Free light chains as a novel diagnostic biomarker of immune system abnormalities in multiple sclerosis and HIV infection. *Biomed Res Int* 2019 Dec; 9: 2019: 8382132.
15. Correale J, Villa A, Carcea O. *Neuroinmunología clínica*. 1ª ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana; 2011.
16. Urioste A, Capece E, Holoveski L, Cantisano C, Balbaryski J, Gaddi E. Prevalencia y características de las hipergammaglobulinemias en una población pediátrica. *Revista Pediátrica Elizalde* 2016; 7 (1): 17.
17. Milazzo L, van den Bogaart L, Sollima S, Oreni L, Lai A, Morena V, *et al.* Impact of HCV eradication with direct-acting antiviral agents on serum gamma globulin levels in HCV and HCV/HIV coinfecting patients. *Eur J Intern Med.* 2020 May; 75: 50-54.
18. Silva GP, Pereira-Manfro WF, Costa PR, Costa DA, Ferreira B, Barreto DM. Association between circulating exhausted CD4+ T cells with poor meningococcal C conjugate vaccine antibody response in HIV-infected children and adolescents. *Clinics (Sao Paulo)*. 2021 Oct 1; 76: e2902.
19. Sun J, Zheng Q, MS; Madhira V, Olex A, Anzalone A,

- Vinson A, *et al.* Association between immune dysfunction and COVID-19 breakthrough infection after SARS-CoV-2 vaccination in the US JAMA Intern Med 2022; 182 (2): 153-62.
20. Sauce D, Pourcher V, Ferry T, Boddaert J, Slama L, Allavena C. Immune activation and chronic inflammation: Is there an additional effect of HIV in a geriatric population? *Medicine (Baltimore)* 2021 Apr 30; 100 (17): e25678.
 21. Elvstam O, Medstrand P, Jansson M, Isberg PE, Gisslén M, Björkman P. Is low-level HIV-1 viraemia associated with elevated levels of markers of immune activation, coagulation and cardiovascular disease? *HIV Med* 2019 Oct; 20 (9): 571-80.
 22. Subramanya V, McKay HS, Brusca RM, Palella FJ, Kingsley LA, Witt MD, *et al.* Inflammatory biomarkers and subclinical carotid atherosclerosis in HIV-infected and HIV-uninfected men in the Multicenter AIDS Cohort Study. *PLoS One* 2019; 14 (4): e0214735.
 23. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS* 2010 Nov; 5 (6): 463-6.
 24. Pathology outlines CD10 to 19. Disponible en: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/cdmarkerscd10to19.html> (Fecha de acceso: 29 de agosto de 2021).
 25. Fainboim L, Geffner J. Introducción a la inmunología humana. 6ta ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Editorial Panamericana; 2005.
 26. Shmagel K, Saidokova E, Shmagel G, Korolevskaya L, Chereshev V, Robinson J, *et al.* Systemic inflammation and liver damage in HIV/HCV co-infection. *VIH Med* 2016; 17 (8): 581-9.
 27. Naidoo KK, Ndumnego OC, Ismail N, Dong KL, Ndung'u T. Antigen presenting cells contribute to persistent immune activation despite antiretroviral therapy initiation during hyperacute HIV-1 infection. *Front Immunol* 2021 Sep 24; 12: 738743.
 28. Gilada T, Schnittman S, White E, Mercader J, Wang Y, Dasgupta S, *et al.* Immune activation in primary human immunodeficiency virus: influence of duration of infection, treatment, and substance use. *Open Forum Infect Dis* 2022 Mar 24; 9 (6): ofac155.
 29. Sociedad Argentina de Infectología. Comisión de Hepatitis Virales. Manejo de hepatitis virales en pacientes VIH. Guías de práctica clínica. 2018.
 30. Boulougoura A, Sereti I. HIV infection and immune activation: the role of coinfections. *Curr Opin HIV AIDS* 2016 Mar; 11 (2): 191-200.
 31. Urioste A, Polo ML, Trifone C, Turk G, Laufer N. Inflamación sistémica y desregulación inmune: rol en la patogénesis de la coinfección VIH/VHC. *Actual SIDA Infectol* 2020; 28 (108): 30-7.
 32. Ghiglione Y, Polo ML, Urioste A, Rhodes A, Czernikier A, Trifone C, *et al.* Hepatitis C virus (HCV) clearance after treatment with direct-acting antivirals in human immunodeficiency virus (HIV)-HCV coinfection modulates systemic immune activation and HIV transcription on antiretroviral therapy. *Open Forum Infect Dis* 2020 Apr 2; 7 (5): ofaa115.
 33. Wang Z, Yin X, Ma M, Ge H, Lang B, Sun H, *et al.* IP-10 promotes latent HIV infection in resting memory CD4+ T cells via LIMK-Cofilin pathway. *Front Immunol* 2021 Aug 10; 12: 656663.
 34. Ngalamika O, Mukasine MC, Kawimbe M, Vally F. Viral and immunological markers of HIV-associated Kaposi sarcoma recurrence. *PLoS One* 2021 Jul 2; 16 (7): e0254177.
 35. Pastor L, Casellas A, Carrillo J, Alonso S, Parker E, Fuente-Soro L, *et al.* IP-10 levels as an accurate screening tool to detect acute HIV infection in resource-limited settings. *Sci Rep* 2017 Aug; 7 (1): 8104.
 36. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación Argentina. I=I Indetectable = Intransmisible. Ausencia de transmisión sexual del VIH en personas bajo tratamiento antirretroviral y con carga viral indetectable. Dirección de SIDA, ETS, Hepatitis y TBC. Secretaría de Salud, Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación Argentina. 2019.
 37. Appay V, van Lier RA, Sallusto F, Roederer M. Phenotype and function of human T lymphocyte subsets: consensus and issues. *Cytometry A* 2008 Nov; 73 (11): 975-83.
 38. Mahnke YD, Brodie TM, Sallusto F, Roederer M, Lugli E. The who's who of T-cell differentiation: human memory T-cell subsets. *Eur J Immunol* 2013; 43: 2797-809.
 39. Mousset CM, Hobo W, Woestenenk R, Preijers F, Dolstra H, van der Waart AB. Comprehensive phenotyping of T cells using flow cytometry. *Cytometry A* 2019 Jun; 95 (6): 647-54.
 40. Anselmi A, Vendrame D, Rampon O, Giaquinto C, Zanchetta M, De Rossi A. Immune reconstitution in human immunodeficiency virus type 1-infected children with different virological responses to anti-retroviral therapy. *Clin Exp Immunol* 2007 Dec; 150 (3): 442-50.
 41. Balbaryski J, Simonte K, Urteneche I, Candi M, Gaddi E, Barboni G. Relación entre adherencia al tratamiento antirretroviral y subpoblaciones linfocitarias en niños con HIV/sida. *Medicina (B Aires)* 2013; 73 (4): 324-30.
 42. van den Broek T, Borghans JAM, van Wijk F. The full spectrum of human naive T cells. *Nat Rev Immunol* 2018; 18: 363-73.
 43. Pathology outlines CD31. Disponible en: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/cdmarkerscd31.html> (Fecha de acceso: 29 de agosto de 2021).
 44. Pathology outlines CD45. Disponible en: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/cdmarkerscd45ra.html> (Fecha de acceso: 29 de agosto de 2021).
 45. Pathology outlines CD20 to 29. Disponible en: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/cdmarkerscd20to29.html> (Fecha de acceso: 29 de agosto de 2021).
 46. Tanaskovic S, Fernandez S, Price P, Lee S, French MA. CD31 (PECAM-1) is a marker of recent thymic emigrants among CD4+ T-cells, but not CD8+ T-cells or gammadelta T-cells, in HIV patients responding to ART. *Immunol Cell Biol* 2010 Mar-Apr; 88 (3): 321-7.
 47. Barboni G, Balbaryski J, Urioste A, Candi M, Laucella S, Gaddi E. Restoration of recent thymic emigrant CD4+ T cells is associated with sustained adherence to antiretroviral treatment in HIV-infected children. *Scand J Immunol* 2020; 91: e12838.

48. Pathology outlines CD95. Disponible en: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/cdmarkerscd95.html> (Fecha de acceso: 29 de agosto de 2021).
49. Pathology outlines CD57. Disponible en: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/cdmarkerscd57.html> (Fecha de acceso: 29 de agosto de 2021).
50. Brenchley JM, Karandikar NJ, Betts MR, Ambrozak DR, Hill BJ, Crotty LE, *et al.* Expression of CD57 defines replicative senescence and antigen-induced apoptotic death of CD8⁺ T cells. *Blood* 2003 Apr 1; 101 (7): 2711-20.
51. Urioste A. Utilidad del estudio de subpoblaciones funcionales de linfocitos CD4 y CD8 en el seguimiento clínico e inmunológico del paciente pediátrico HIV positivo". (Trabajo final de Residencia Bioquímica Clínica, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde). 2018
52. Kohler S, Thiel A. Life after the thymus: CD31⁺ and CD31⁻ human naive CD4⁺ T-cell subsets. *Blood* 2009 Jan 22; 113 (4): 769-74.
53. Lewis DB, Haines C, Ross D. Protein tyrosine kinase 7: a novel surface marker for human recent thymic emigrants with potential clinical utility. *J Perinatol* 2011 Apr; 31 (1): 72-81.
54. Wightman F, Solomon A, Khoury G, Green J, Gray L, Gorry P, *et al.* Both CD31⁺ and CD31⁻ naive CD4⁺ T cells are persistent HIV Type 1-infected reservoirs in individuals receiving antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2010; 202 (11): 1738-48.
55. Fulop T, Witkowski JM, Le Page A, Fortin C, Pawelec G, Larbi A. Intracellular signalling pathways: targets to reverse immunosenescence. *Clin Exp Immunol* 2017 Jan; 187 (1): 35-43.
56. Masters AR, Haynes L, Su DM, Palmer DB. Immune senescence: significance of the stromal microenvironment. *Clin Exp Immunol* 2017 Jan; 187 (1): 6-15.
57. Sperk M, Domselaar RV, Neogi U. Immune checkpoints as the immune system regulators and potential biomarkers in HIV-1 infection. *Int J Mol Sci* 2018 Jul 9; 19 (7): 2000.
58. Eller MA, Hong T, Creegan M, Nau ME, Sanders-Buell E, Slike BM, *et al.* Activated PD-1⁺ CD4⁺ T cells represent a short-lived part of the viral reservoir and predict poor immunologic recovery upon initiation of ART. *AIDS* 2020 Feb 1; 34 (2): 197-202.
59. Salido J, Czernikier A, Trifone C, Polo ML, Figueroa MI, Urioste A, *et al.* Pre-cART immune parameters in people living with HIV might help predict CD8⁺ T-cell characteristics, inflammation levels, and reservoir composition after effective cART. *Pathog Immun* 2021 Oct 1; 6 (2): 60-89.
60. Jaafoura S, de Goër de Herve MG, Hernandez-Vargas EA, Hendel-Chavez H, Abdoh M, Mateo MC, *et al.* Progressive contraction of the latent HIV reservoir around a core of less-differentiated CD4⁺ memory T cells. *Nat Commun* 2014 Nov 10; 5: 5407.
61. Baron M, Soulié C, Lavolé A, Assoumou L, Abbar B, Fouquet B, *et al.* Impact of anti PD-1 immunotherapy on HIV reservoir and anti-viral immune responses in people living with HIV and cancer. *Cells* 2022 Mar 17; 11 (6): 1015.

Recibido: 12 de enero de 2023

Aceptado: 21 de abril de 2023