

# Comentarios de Artículos

## Virus de plantas

### COORDINADOR:

Ricardo Flores

rflores@ibmcp.upv.es

## HC-Pro: correlación de su actividad supresora *in vivo* con la capacidad de unir sRNA

Héctor Cervera Benet

Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas (IBMCP).Valencia

En todos los campos de la virología de plantas, el sistema compuesto por potyvirus-huésped constituye un modelo de referencia. La HC-Pro es una proteína codificada por este grupo de virus, ampliamente estudiada en cuanto a su plasticidad evolutiva, acumulación e interacciones con otras proteínas, que muestra actividad proteolítica y está implicada en la transmisión, movimiento y supresión del silenciamiento génico mediado por RNA. En relación a la última función, el papel del dominio central de esta proteína sigue siendo debatido.

Este trabajo parte de resultados obtenidos con una amplia gama de potyvirus y sus interacciones. Su aspecto más destacable reside en la originalidad de la metodología empleada, que trata de verificar la interacción *in vivo* de la HC-Pro con pequeños RNA (sRNA) generados por el silenciamiento mediado por RNA, e identificar y secuenciar los mismos. Los autores describen un atractivo sistema de enriquecimiento diferencial de ácidos nucleicos, basado en la unión de estos al supresor HC-Pro del virus Y de la patata (PVY) etiquetado con hexahistidina, expresado previamente en plantas de tabaco a partir de un vector viral. Dicho enriquecimiento conduce a un gran acúmulo de sRNA virales de 21 y 22 nucleótidos, que pudieron caracterizarse gracias a técnicas de secuenciación masiva.

La conclusión del trabajo es que la HC-Pro se une *in vivo* a sRNA virales durante la infección en un huésped experimental. Además, mediante el uso de mutantes, se observa la correlación de esta propiedad con la supresión del silenciamiento, y se muestran datos concretos sobre las características específicas de los sRNA virales unidos por HC-Pro.

A pesar de los esfuerzos realizados, la evolución de la arquitectura del genoma de los potyvirus aún es poco conocida y cabe resaltar una vez más la necesidad de mejorar nuestra comprensión sobre la HC-Pro. De ahí la importancia de este trabajo, que aporta datos *in vivo* sobre la proteína HC-Pro, para la que se había mostrado que el dominio central puede unir a sRNA *in vitro* y en huéspedes experimentales como *A. thaliana*. Una vez más, la obtención de resultados en sistemas *in vitro* u organismos modelo alejados del organismo objeto de estudio, debe de complementarse con resultados *in vivo* en el huésped natural o en otro muy próximo.



### ARTÍCULO DE PROCEDENCIA

■ del Toro F. J. *et al.* (2017). "Potato virus Y HCPro suppression of antiviral silencing in *Nicotiana benthamiana* plants correlates with its ability to bind *in vivo* to 21- and 22-nucleotide small RNAs of viral sequence". *J. Virol.* 91: e00367-17.

## Una proteína efectora vírica que manipula la señal hormonal del huésped para atraer a insectos vectores

Ana Grande Pérez

Instituto de Hortofruticultura Subtropical y Mediterránea "La Mayora" (IHSM-UMA-CSIC). Málaga

La emergencia y el éxito evolutivo de patógenos de plantas y animales transmitidos por vectores artrópodos tales como mosquitos y áfidos (pulgones) dependen de interacciones moleculares entre el hospedador y el vector durante la coevolución con ambos. Recientemente se ha descubierto una curiosa estrategia por la que estos patógenos manipulan a sus hospedadores: la de inducir ciertos cambios en estos últimos, como, por ejemplo, el olor, para aumentar el atractivo al vector.

## Virus de plantas

Este interesante trabajo investiga si existe un mecanismo específico por el cual los patógenos manipulan la capacidad del anfitrión para emitir olores que podrían atraer al artrópodo vector. Para abordar esta cuestión, han empleado el virus del mosaico del pepino (CMV), uno de los patógenos de plantas más dañinos y más exitosos, ya que puede infectar más de 1200 especies, incluyendo *Arabidopsis thaliana*. El CMV es transmitido por áfidos y puede inducir su atracción a la calabaza mediante el olor. La defensa primaria contra el CMV y otros virus en *A. thaliana* está dirigida por la interferencia de ARN (RNAi) guiada por pequeños ARN interferentes (siRNA) derivados de las secuencias víricas. Como parte de su estrategia contradefensiva basada en supresores víricos del RNAi (VSR, *Viral Supresor of RNA silencing*), el CMV codifica la proteína 2b, esencial para la infección. La proteína 2b ejerce su actividad VSR predominantemente como proteína de unión a dsRNA, inhibiendo la producción de siRNA víricos, aunque también inhibe la actividad del complejo silenciador mediante interacción directa con proteínas Argonauta.

Muchas respuestas de defensa contra insectos en *A. thaliana* las regula la fitohormona jasmonato (JA). Tras la percepción del JA, la proteína F-box COI1 recluta proteínas JAZ (*jasmonate SIM-domain*), los principales represores de la ruta de señalización del JA, para su ubiquitinación y degradación por el proteasoma 26S. La familia de proteínas JAZ, presente en la mayoría de plantas superiores, incluye 12 miembros en *A. thaliana*. Las proteínas JAZ normalmente unen y reprimen factores de transcripción (tales como MYC2, MYC3, MYC4, MYB21 y MYB24) que se liberan tras la degradación de las primeras, activando así genes esenciales para la defensa del huésped y el desarrollo. Algunos genes de respuesta a JA intervienen en la producción de diversos metabolitos secundarios, incluyendo volátiles, para modular las interacciones planta-insecto. Por ejemplo, el factor MYC2 puede activar tanto la expresión de la TPS10 (terpeno sintasa 10), promoviendo la biosíntesis de terpenos vegetales, lo que reduce el atractivo de las plantas a las moscas blancas, como inducir al gen *CYP81D11*, que codifica un supuesto citocromo p450 cuya sobreexpresión en transgénicos disminuye el atractivo de los áfidos hacia las plantas.

Por tanto, además de suprimir la inmunidad antiviral del huésped para una infección exitosa, los virus transmitidos por artrópodos también inducen el atractivo del hospedante a los vectores para conseguir una transmisión eficaz. Sin embargo, en todo este proceso se desconoce el efector viral responsable y su diana. En este artículo se muestra que la atracción del vector inducida por el CMV está bajo el control de la vía de señalización de la hormona JA del hospedante, que reprime el atractivo por olor del hospedante a los áfidos a través del MYC2 y sus homólogos MYC3 y MYC4. ¿Cómo lo consigue el CMV? Mediante la proteína 2b, que se redefine como inductor vírico del atractivo (VIA) de *A. thaliana* para los pulgones. Así, la 2b suprime la vía de señalización de JA en *Arabidopsis* mediante la interacción directa con varias proteínas de la familia JAZ, evitando la degradación de estos represores por el proteasoma 26S. El CMV consigue atenuar la vía de señalización de JA para potenciar el atractivo del hospedante por los vectores áfidos. La proteína 2b, por tanto, actúa de manera diferente de los efectores bacterianos HopZ1a y HopX1, que promueven la degradación JAZ y activan la señalización JA. Además, en el presente trabajo se muestra que la inhibición de la respuesta inducida por JA es una función conservada evolutivamente en virus transmitidos por áfidos, ya que la 2b de otras cepas del subgrupo del CMV interactúa con las proteínas JAZ tanto de *Arabidopsis* como de tabaco. Asimismo, el estudio muestra que, al interferir 2b con la vía JA, se inhibe la expresión de muchos genes de *Arabidopsis* regulados por JA que son esenciales para la generación de volátiles repelentes de insectos y productos de disuasión o toxicidad alimentaria. Se da así una explicación tanto del mecanismo por el cual la 2b del CMV induce el atractivo del huésped dependiente del olor a los pulgones, como para el fenómeno ya conocido de que la 2b suprime la resistencia del huésped contra la alimentación de insectos. Los autores concluyen que la atracción de los insectos mediante volátiles inducida por virus puede tener un papel primordial en la aparición y evolución de patógenos transmitidos por artrópodos.

Atraer más insectos a los hospedadores proporcionaría más oportunidades de interacción entre los virus y los insectos propiciando su transmisión por vectores.

## ARTÍCULO DE PROCEDENCIA

- Wu, D. *et al.* (2017). "Viral effector protein manipulates host hormone signalling to attract insect vectors". *Cell Research* **27**: 402-415.

## Virus de plantas

## Neutralización del movimiento de pequeños RNAs antivirales mediante su relocalización en los peroxisomas

Adrián A. Valli

Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC), Madrid

El silenciamiento de RNA es un mecanismo presente en prácticamente todos los organismos eucariotas, donde media importantes funciones en el desarrollo, la estabilidad del genoma y la defensa frente a virus. Este complejo mecanismo es inducido por RNA bicatenario (dsRNA) que es troceado por nucleasas específicas de tipo Dicer (DCL) para generar pequeños RNAs interferentes (siRNA) de doble hebra, con tamaños entre 20 y 24 nucleótidos (nt). Estos siRNA se unen posteriormente a proteínas efectoras de tipo Argonauta (AGO), donde una de las dos hebras es eliminada, mientras que la otra guía al complejo del que forman parte las AGO contra los ácidos nucleicos de secuencia complementaria para promover su silenciamiento.

El papel antiviral del silenciamiento de RNA es especialmente importante en plantas, donde estos patógenos generan dsRNA virales que son procesados por la maquinaria de silenciamiento. Por ello, los virus vegetales han desarrollado diferentes maneras de evadir esta respuesta defensiva. El PCV (del inglés *Peanut Clump Virus*), por ejemplo, expresa la proteína P15, que bloquea el silenciamiento del RNA permitiendo así la infección del huésped. En el trabajo que aquí se comenta, Incarbone *et al.* han descifrado no solo la manera mediante la cual la P15 bloquea al silenciamiento de RNA dentro de la célula infectada, sino que además han descubierto que esta proteína del virus inhibe el movimiento de una señal antiviral de larga distancia, formada por siRNA, mediante una estrategia desconocida hasta ahora.

En primer lugar, empleando plantas transgénicas de *Arabidopsis thaliana* que expresan constitutivamente la P15, se demostró que este factor viral bloquea el silenciamiento local y el de larga distancia. Luego se purificó la P15 determinando que esta proteína se une no solo a los siRNA, sino también a otros RNA de pequeño tamaño conocidos como miRNA, para impedir: (i) su incorporación en las proteínas AGO, y (ii) su movimiento a células adyacentes. Es importante destacar que, si bien la P15 se une a, e inhibe el movimiento "célula a célula" de siRNA de 21 y 22 nt, esta proteína tiene mayor afinidad por los de 22 nt.

Todos juntos, estos resultados indican que la P15 suprime el silenciamiento y el movimiento de una señal de silenciamiento a larga distancia mediante el secuestro directo de los siRNA antivirales de 22 nt, por los que la P15 tiene una mayor afinidad, y la relocalización en peroxisomas de aquellos de 21 nt que no interaccionan muy eficientemente con la P15. Este trabajo muestra por primera vez cómo un supresor de silenciamiento viral usa un orgánulo del huésped infectado para inactivar los siRNA antivirales en su propio beneficio, despertando así un inesperado interés por el posible papel que desempeñan los peroxisomas (y las proteínas con señal de localización en este orgánulo) en las infecciones virales de plantas.

## ARTÍCULO DE PROCEDENCIA

■ Incarbone, M. *et al.* (2017). "Neutralization of mobile antiviral small RNA through peroxisomal import". *Nature Plants* **3**, artículo número 17094.

## Virus de animales

## La posición de un virus RNA en el espacio de secuencias influye en su potencial evolutivo

Celia Perales Viejo

Liver Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona.

Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (CSIC-UAM), Campus de Cantoblanco, Madrid.

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd) del Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Las altas tasas de mutación de los virus RNA y la naturaleza dinámica de las nubes de mutantes que definen las cuasiespecies víricas tienen como consecuencia una continua exploración de lo que se denomina *espacio de secuencias de un virus*. Definimos espacio de

## COORDINADOR:

Miguel Ángel Martínez  
MMartinez@irsicaixa.es

secuencias como la representación teórica de todas las posibles variantes de cualquier secuencia de nucleótidos, aunque sólo una pequeña proporción de estas secuencias genómicas sean compatibles con la viabilidad de un virus en la naturaleza. Movimientos en el espacio de secuencias, guiados por diferencias de *fitness* (es decir, el reemplazamiento continuo de unas subpoblaciones víricas por otras), son la base de la evolución viral y tienen consecuencias relevantes para la adaptación del virus.

En los últimos años, el laboratorio del Dr. Marco Vignuzzi ha profundizado en las implicaciones de esta dinámica en evolución de virus estudiando mutantes con fidelidad alterada de las polimerasas virales. Este trabajo va un paso más allá y demuestra cómo redirigir los movimientos del virus hacia regiones más perjudiciales del espacio de secuencias constituye una estrategia para atenuar la adaptación viral. Para ello se han modificado genéticamente la región P1 del virus Coxsackie B3 y los segmentos genómicos de la polimerasa y la hemaglutinina del virus de la gripe A en sus codones de leucina y serina, en total, menos de un 5 % del genoma. Los codones sinónimos que resultan de la mutagénesis se dividieron en dos categorías, según se requieran uno o dos cambios de nucleótido para generar un codón de parada de la traducción viral. Los virus que requerían un solo cambio de nucleótido fueron más sensibles al tratamiento con varios agentes mutagénicos y mostraron *in vitro* un menor *fitness*. Además de estar atenuados *in vivo*, la inmunización de animales susceptibles con estos candidatos vacunales indujo protección frente a desafíos letales. El mecanismo propuesto para la atenuación se basa en un incremento de tres a seis veces en la frecuencia de codones de parada, determinado mediante secuenciación masiva. En este sentido, la traducción de estos ARN generaría proteínas truncadas que podrían contribuir a una mejor activación del sistema inmune. En resumen, este artículo demuestra que la posición de un virus en el espacio de secuencias influye en la adaptabilidad del mismo y, por tanto, en su *fitness*; refuerza el concepto de que el espectro de mutantes *per se* es un determinante de la patogenicidad de un virus; y propone que atenuar el potencial evolutivo de un virus es una estrategia plausible para su control.

## ARTÍCULO DE PROCEDENCIA

■ Moratorio, G. *et al.* (2017). «Attenuation of RNA viruses by redirecting their evolution in sequence space». *Nature Microbiology* 2: 17088.

## Los linfocitos CD8<sup>+</sup> foliculares pueden ser redirigidos mediante anticuerpos biespecíficos para eliminar el reservorio VIH

Ezequiel Ruiz-Mateos Carmona

Infección por el VIH y farmacocinética de antivirales  
Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS)/Servicio de Enfermedades Infecciosas  
Hospitales Universitarios Virgen del Rocío

La presencia de reservorios anatómicos y celulares constituye el principal obstáculo para la erradicación del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Las células CD4<sup>+</sup> foliculares (TFH) localizadas en los centros germinales (CG) de los órganos linfoides secundarios constituyen un foco fundamental de replicación viral. Idealmente, los linfocitos CD8<sup>+</sup> citotóxicos deberían de detectar y eliminar estas células infectadas controlando la infección. Sin embargo, este no es el caso en la infección por el VIH.

Para intentar esclarecer este hecho, Petrovas *et al.* han caracterizado desde un punto de vista fenotípico, genotípico y funcional las subpoblaciones de linfocitos CD8<sup>+</sup> presentes en órganos linfoides secundarios, denominados linfocitos CD8<sup>+</sup> foliculares (fCD8<sup>+</sup>). Mediante histocitometría, técnica que permite la visualización y cuantificación de subpoblaciones fenotípicamente complejas directamente en la microanatomía del tejido, los autores comprobaron, en primer lugar, como los fCD8<sup>+</sup> se localizaban en los CG de ganglios linfáticos de pacientes infectados por el VIH, independientemente de si estaban tratados o no, a mayor nivel que individuos sanos. Por tanto, los fCD8<sup>+</sup> aparentemente estaban en el sitio correcto; sin embargo, al comprobar la especificidad de estas células por el VIH observaron cómo los fCD8<sup>+</sup> específicos de VIH se encontraban principalmente en zonas extrafoliculares. Este hecho, acompañado por una mayor activación inmunitaria en principio no relacionada con la replicación del virus, impediría que los fCD8<sup>+</sup> ejercieran correctamente su función. De hecho, tras comprobar la producción de citoquinas intracelulares, los fCD8<sup>+</sup> de los pacientes infectados por el VIH eran menos funcionales que los de los individuos sanos; y no solo eso, sino que también expresaban mayores niveles de marcadores inhibitorios y de desgaste celu-

Virus de animales



lar. A pesar de ello, estas células tenían el potencial de eliminar células infectadas, ya que expresaban altos niveles de enzimas citolíticas como granzima y perforina. Mediante un elegante diseño basado en anticuerpos biespecíficos (esto es, anticuerpos de fusión con dos anticuerpos monoclonales unidos de forma covalente que, por un lado consiguen activar policlonalmente a los CD8<sup>+</sup> [anti-CD3] y por otro reconocer a las células infectadas mediante un anticuerpo anti-VIH [VRC07]), consiguieron redirigir a los fCD8<sup>+</sup> para eliminar a los CD4<sup>+</sup> infectados, en experimentos *in vitro*.

Por tanto, las armas “inmunológicas” para combatir al virus están presentes y listas para actuar, pero es necesario que apunten y se localicen en el sitio correcto. Este trabajo abre la puerta al uso de estas herramientas con objeto de purgar el reservorio de células infectadas y dar un paso más en el camino de la erradicación del VIH.

## ARTÍCULO DE PROCEDENCIA

- Petrovas, C. *et al.* (2017). “Follicular CD8 T cells accumulate in HIV infection and can kill infected cells *in vitro* via bispecific antibodies”. *Sci. Transl. Med.* **9**: eaag2285.

## Nuevo reservorio persistente para el VIH-1

Rafael Nájera Morondo

Escuela Nacional de Sanidad. Instituto Carlos III, Madrid.

Uno de los grandes problemas de la infección/enfermedad VIH/sida lo constituye la persistencia del virus en el organismo infectado, pues mantiene su genoma integrado en el ADN celular pudiendo reactivarse con posterioridad, a pesar del tratamiento antirretroviral (ART). Se han llevado a cabo múltiples aproximaciones sin que hasta el momento se haya conseguido solucionar el problema, como analizábamos en 2014 en un trabajo de revisión en esta misma revista<sup>[1]</sup>. La eliminación del reservorio queda, por el momento, circunscrita al caso del denominado “paciente de Berlín”, a pesar de otras muchas noticias en este sentido, que finalmente fueron demostradas como falsas.

Como comentábamos en nuestra mencionada revisión, la aproximación más experimentada para eliminar los reservorios, era la denominada “shock and kill”, consistente en intentar estimular la reactivación del material genético integrado, produciendo virus, que sería eliminado por el ART y la célula infectada, mediante la acción citotóxica de los linfocitos T-CD8<sup>+</sup>. Este estímulo se lleva a cabo con distintas sustancias, drogas antilatenia e inmunomoduladores (inhibidores de la enzima histona desacetilasa HDAC, disulfiram y el inhibidor de la proteína 4, JQ1, ésteres de forbol, prostratina y briostatina-1), sin gran eficacia y algunos con una alta toxicidad incompatible con su posible uso clínico. Más recientemente se ha usado SAHA (ácido hidroxámico suberoilánilida), BET 151 (inhibidor de la proteína selectivo de bromodominio extraterminal) y anticuerpos anti-CTLA4<sup>[2]</sup>, sin gran éxito, confiándose más en el uso de métodos de edición génica (CRISPR/Cas9) para eliminar las secuencias correspondientes al genoma viral<sup>[2, 3, 4]</sup>.

Por otra parte, las observaciones sobre los pacientes denominados “controladores de elite” indujeron a pensar en la posibilidad de estimular una respuesta potente en células T-CD8<sup>+</sup> a través del uso de “vacunas terapéuticas”.

Ante la falta de avances se ha vuelto a lo que debe ser la aproximación más lógica: tratar de entender el mecanismo de la persistencia viral para poder atacarla con mayor eficacia. En este sentido ya nos referíamos a los trabajos de Maldarelli<sup>[5]</sup> y Wagner<sup>[6]</sup>, y a los comentarios de Margolis y Bushman<sup>[7]</sup> referentes a otro problema, y es que las células T-CD4<sup>+</sup> con VIH quiescente, al ser activadas, liberarían virus infeccioso que podría infectar nuevas células.

En relación a un mejor entendimiento de la latencia, el reciente trabajo de Honeycutt<sup>[8]</sup> enfoca su atención en los macrófagos, demostrando que son susceptibles de ser infectados de forma persistente por el VIH. Para ello han desarrollado un modelo de células de ratón SCID humanizadas (MoM, *myeloid-only Mouse*) sin células T-CD4<sup>+</sup>, con lo cual, como comenta Stevenson<sup>[9]</sup>, permite analizar la presencia del virus en macrófagos sin la interferencia de los linfocitos T-CD4<sup>+</sup>.

Los macrófagos fueron infectados con VIH-1 y mantenidos en tratamiento ART para evitar que se infecten nuevas células; la tasa de disminución de la viremia refleja la longevidad de los reservorios celulares de los que se origina la viremia plasmática, indicando una vida media de menos de un día para los macrófagos infectados, lo que, a su vez, indicaría que estas células no serían, por tanto, un sitio adecuado para persistir el virus. Sin embargo, el virus reaparece

## Virus de animales

## ARTÍCULOS DE PROCEDENCIA

- Honeycutt, J. B. *et al.* (2017). “HIV persistence in tissue macrophages of humanized myeloid-only mice during antiretroviral therapy”. *Nature Medicine* **23**: 638-643.
- Stevenson, M. “HIV persistence in macrophages”. *Nature Medicine* **23**: 538-539.

siete semanas después de eliminar el tratamiento ART, indicando, por el contrario, que sí que existe persistencia, y abogando por la existencia de una población heterogénea de macrófagos, con una población de vida corta a partir de la cual se originaría la viremia plasmática, y otra población de vida más larga y, por tanto, adecuados para mantener la persistencia del virus.

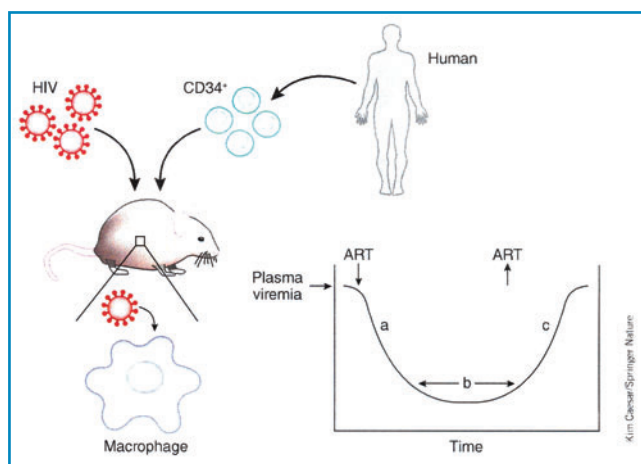
Todo ello sugiere que los macrófagos pueden servir como un reservorio viral que persiste bajo el tratamiento ART y que originarían la reaparición del virus al suprimir el tratamiento. En consecuencia, habría que considerar a los macrófagos como un obstáculo para la erradicación del VIH.

Finalmente, se debe tener en cuenta que este es un modelo basado en macrófagos humanizados de ratón, por lo que no conocemos si sería extrapolable a los pacientes infectados con VIH; no obstante, hay que considerar su muy probable relevancia en la clínica.

Por otra parte, Lee<sup>[10]</sup> considera que, si bien la mayor parte de las células del cuerpo humano tienen una vida media reducida a días o semanas, sin embargo, las células infectadas por VIH-1 pueden persistir durante toda la vida del paciente a pesar del tratamiento antirretroviral, ya que a través de la proliferación normal de las células se va a diseminar el virus infectando otras nuevas. Han identificado células Th1 clonalmente enriquecidas que contienen provirus intactos VIH-1, sugiriendo que estas células polarizadas contribuirían a la persistencia del reservorio. De ahí que propongan la interrupción o el bloqueo de estas células infectadas para limitar la persistencia viral, independientemente del tratamiento.

El grupo de Kyung-Chang<sup>[11]</sup> ha identificado muy recientemente nuevos genes asociados con la latencia del VIH-1 a través del análisis de modificaciones en las histonas, lo que les hace concluir que modificaciones en las histonas y sus genes ligados en cromosomas específicos podrían jugar un papel crítico en el establecimiento y mantenimiento de la latencia en el VIH-1.

En este mismo terreno, es importante señalar la reciente descripción del llamado método TZA, muy sensible para detectar el reservorio latente del VIH-1 en células T-CD4<sup>+</sup> y que, a su vez, es más barato, más rápido y requiere un volumen de sangre menor<sup>[12]</sup>. Mediante el mismo se ha podido estimar que el reservorio en pacientes sin viremia, es aproximadamente 70 veces mayor de lo previamente estimado.



**Persistencia del VIH-1 en macrófagos.** Los ratones SCID se reconstituyeron con células madre hematopoyéticas humanas, infectándose con VIH. Al instaurar el ART la tasa de caída de la viremia (a) refleja la tasa de eliminación del virus en el plasma y la duración de los reservorios de los que el virus se origina. La rápida caída de la viremia en el plasma sugiere una vida media corta (menor de un día) de los macrófagos infectados. La capacidad del virus para persistir bajo el ART (b) se muestra cuando se suspende el ART. La viremia se restaura en un tercio de los ratones cuando el ART se elimina siete días después de iniciarse, lo que indica la persistencia del VIH en los macrófagos (Figura tomada de Stevenson, M. *Nature Medicine*, 2017; con permiso de reproducción, número: 4134171453024).

## REFERENCIAS

- [1] Nájera, R. (2014). "VIH: Reservorio viral latente y política". *Virología* **17**: 38-42.
- [2] Datta, P. K. *et al.* (2016). "HIV-1 Latency and Eradication: Past, Present and Future". *Curr. HIV Res.* **14**: 431-441.
- [3] Khalili, K. *et al.* (2017). "Novel AIDS therapies based on gene editing". *Cell Mol. Life Sci.* **74**: 2439-2450.
- [4] Huang, Z. *et al.* (2017). "Current application of CRISPR/Cas9 gene-editing technique to eradication of HIV/AIDS". *Gene Therapy* (4 May 2017).
- [5] Maldarelli, F. *et al.* (2014). "Specific HIV integration sites are linked to clonal expansion and persistence of infected cells". *Science* **345**: 179-183.
- [6] Wagner, T. A. *et al.* (2014). "Proliferation of cells with HIV integrated into cancer genes contributes to persistent infection". *Science* **345**: 570-573.
- [7] Margolis, D. y Bushman, F. (2014). "Persistence by proliferation?". *Science* **345**: 143-144.
- [8] Honeycutt, J. B. *et al.* (2017). "HIV persistence in tissue macrophages of humanized myeloid-only mice during antiretroviral therapy". *Nature Medicine* **23**: 638-643.
- [9] Stevenson, M. "HIV persistence in macrophages". *Nature Medicine* **23**: 538-539.
- [10] Lee, G. Q. (2017). "Clonal expansion of genome-intact HIV-1 in functionally polarized Th1CD4<sup>+</sup> T cells". *J. Clin. Invest.* **127**: 2689-2696, y el comentario de Kwon, K. J. y Siciliano, R. F. "HIV persistence: clonal expansion of cells in the latent reservoir", en páginas 2536-2538.
- [11] Kim, K. C. *et al.* (2017). "Identification of novel genes associated with HIV-1 latency by analysis of histone modifications". *Human Genomics* **11**: 9.
- [12] Sanyal, A. *et al.* (2017). "Novel assay reveals a large, inducible, replication-competent HIV-1 reservoir in resting CD4<sup>+</sup> T cells". *Nature Medicine* **23**: 885-889.

