

Trabajo de fin de Máster en
Investigación y Diagnóstico de Enfermedades Tropicales



**La infección por VIH: una estrategia de regulación del
citoesqueleto, fundamental en la determinación de la
progresión de la enfermedad.**

Revisión bibliográfica sistemática

Autora: Alba Tirado Correa

Tutor: Agustín Valenzuela Fernández

Curso 2023-2024

1

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 6591390 Código de verificación: T0lGpZjt

Firmado por: Agustín Valenzuela Fernández
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 05/07/2024 17:49:54

Alba Tirado Correa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2024 17:50:24

Tabla de contenido

1. RESUMEN/ABSTRACT:	3
2. INTRODUCCIÓN:	4
2.1. MORFOLOGÍA Y SUBTIPOS DEL VIH.	4
2.2. EPIDEMIOLOGÍA DEL VIH-1 Y LA ENFERMEDAD DEL SIDA.	5
2.3. ESTABLECIMIENTO DE LA INFECCIÓN Y PATOLOGÍA ASOCIADA AL VIH-1.	7
2.4. TRATAMIENTOS QUE HAN RESULTADO EFECTIVOS: CURA FUNCIONAL.	11
2.5. CICLO DE INFECCIÓN CELULAR POR EL VIH-1.	11
3. HIPÓTESIS:	13
4. OBJETIVOS:	13
5. MATERIALES Y MÉTODOS:	13
6. RESULTADOS: DESARROLLO DE LOS OBJETIVOS PRINCIPALES.	14
6.1. RESERVORIOS DEL VIH-1.	14
6.1.1. <i>Definición y tipos de reservorios.</i>	14
6.1.2. <i>Reservorios moleculares y/o celulares y su implicación en la evasión de estrategias terapéuticas como de TARc.</i>	16
6.2. MODULACIÓN Y FUNCIÓN DE LA ACTIVIDAD DEL CITOESQUELETO DURANTE LOS PRIMEROS PASOS DEL CICLO VIRAL DEL VIH-1 (ETAPAS DE ENTRADA, INFECCIÓN Y ESTABLECIMIENTO DEL RESERVORIO):	17
6.2.1. <i>Citoesqueleto de actina y la infección de VIH-1.</i>	17
6.2.2. <i>Microtúbulos y la infección por VIH-1.</i>	22
6.2.3. <i>Filamentos intermedios y la infección del VIH-1.</i>	26
7. DISCUSIÓN	26
8. CONCLUSIONES:	27
9. BIBLIOGRAFÍA:	27

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 6591390 Código de verificación: T0lGpZjt

Firmado por: Agustín Valenzuela Fernández
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 05/07/2024 17:49:54

Alba Tirado Correa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2024 17:50:24

1. Resumen/Abstract:

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1) se sigue considerando una pandemia que provoca cerca de un millón de infecciones nuevas cada año, carente de vacuna curativa y/o preventiva, por lo que es muy importante, para la supervivencia de los pacientes el acceso a los tratamientos antirretrovirales de alta eficacia. Es por ello que conocer los mecanismos que lleva a cabo el VIH-1 para modificar el citoesqueleto de las células inmunitarias del huésped, durante el proceso de infección, es tan importante, ya que estas etapas previas de primoinfección permiten al virus establecerse en el organismo en reservorios virales. Esta información puede ser relevante para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que sean efectivas y ayuden a la cura funcional en los pacientes. En este trabajo revisamos y analizamos diferentes estudios que han determinado diversos componentes o factores del citoesqueleto de actina, tubulina y /o de los filamentos intermedios que el virus emplea para infectar, así como las moléculas y/o factores virales que los modifican y que permiten el establecimiento del reservorio viral en el organismo y su relación con la evolución de la infección y/o la patología asociada, y que proponemos como posibles dianas terapéuticas frente al VIH.

Human immunodeficiency virus (HIV-1) infection is still considered a pandemic that causes nearly one million new infections each year, with no curative and/or preventive vaccine, making access to highly effective antiretroviral treatment very important for patient survival. This is why it is so important to know the mechanisms that HIV-1 carries out to modify the cytoskeleton of the host's immune cells during the infection process, as these previous stages of primo-infection allow the virus to establish itself in the organism in viral reservoirs. This information may be relevant for the development of new therapeutic strategies that are effective and aid functional cure in patients. In this work we review and analyse different studies that have determined various components or factors of the actin cytoskeleton, tubulin and/or intermediate filaments that the virus uses to infect, as well as the molecules and/or viral factors that modify them and that allow the establishment of the viral reservoir in the organism and their relationship with the evolution of the infection and/or the associated pathology, and which we propose as possible therapeutic targets against HIV-1.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 6591390 Código de verificación: T0lGpZjt

Firmado por: Agustín Valenzuela Fernández
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 05/07/2024 17:49:54

Alba Tirado Correa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2024 17:50:24

2. Introducción:

2.1. Morfología y subtipos del VIH.

El VIH es un *lentivirus*, género de la familia *Retroviridae* (comprende los retrovirus), causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (1). El VIH posee morfología esférica de unos 110nm de diámetro, conteniendo el genoma ARN+ (dos hebras homólogas, no idénticas) y sus 15 proteínas principales (figura 1A). Existen dos subtipos del VIH: VIH-1 y VIH-2. En la figura 1B se muestra su estructura genómica, comparada con un retrovirus sencillo (MLV; “murine leukemia viruses”). En este trabajo, nos centraremos en el VIH-1, puesto que es el subtipo más predominante a nivel mundial y el más estudiado (2).

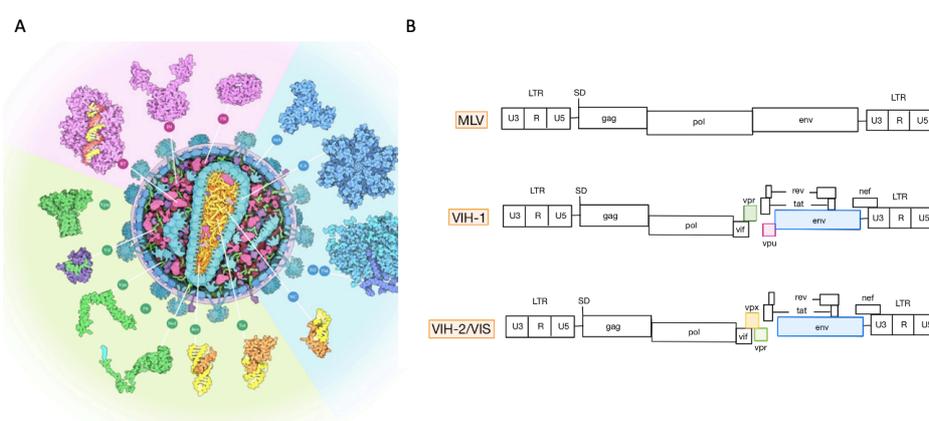


Figura 1. Morfología y organización genómica del VIH. A) Ilustración del VIH de RCSB Protein DataBank (PDB) (3) mostrando la morfología de la partícula viral y las principales proteínas del virus. En rosa, retrotranscriptasa (RT), integrasa (IN) y la proteasa (PR). En azul, matriz (MA), cápside (CA), complejo de envoltura viral (Env), gp41 (TM) y gp120 (SU). En verde destacan Tat (proteína responsable para la transcripción), Rev (proteína de activación post-transcripcional) y Nef (proteína accesoria indispensable para la replicación viral), así como genes específicos del VIH-1, vpu y genes específicos del VIH-2, como vpx. **B)** Estructura genómica básica del retrovirus MLV (“moloney leukemia virus”), comparada con la más compleja del retrovirus lentiviral VIH-1 y VIH-2, donde se muestran sus diferencias en el genoma. En general, los retrovirus poseen tres genes esenciales, gag, pol y env. En el caso del VIH, el gen gag codifica para las proteínas estructurales de la matriz, la cápside, la envoltura (gp41 y gp120), mientras que el gen pol codifica para la integrasa, la retrotranscriptasa y la proteasa. Los lentivirus VIH-1

4

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 6591390

Código de verificación: T0lGpZjt

Firmado por: Agustín Valenzuela Fernández
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 05/07/2024 17:49:54

Alba Tirado Correa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2024 17:50:24

y VIH-2 contienen genes adicionales importantes para asegurar la persistencia del virus durante la infección. En concreto el VIH-2 posee el gen vpx y el VIH-1 tiene el gen vpu. De la estructura genética del virus es importante señalar el gen env, por su importancia durante la patogenia del virus, ya que las proteínas del complejo de envoltura Env participan activamente en la entrada del VIH-1 a las células. Imagen esquema de elaboración propia para la realización del trabajo.

2.2. Epidemiología del VIH-1 y la enfermedad del SIDA.

La enfermedad conocida como SIDA está causada por el VIH-1, de transmisión sexual principalmente y que afecta a personas de todo el mundo, considerada un problema de salud pública mundial (4). En la siguiente tabla (tabla 1) se muestran las últimas cifras sobre el estado de la pandemia de la infección por VIH-1. En concreto, centrándose en datos generales y, específicamente en datos de mujeres y niñas, ya que son un grupo vulnerable al que afecta en gran medida el virus:

Tabla 1. Estado actual de la infección por VIH-1. Últimas cifras de infección por VIH-1 (año 2022) y de la enfermedad asociada, según el programa ONUSIDA (UNAIDS).

	¹ Personas que viven con el VIH-1	¹ Nuevas infecciones por VIH-1	¹ Muertes por VIH-1	¹ Personas seropositivas que reciben terapia antirretroviral	¹ Conocimiento del estado serológico para la prevención y tratamiento
Estado de la infección por VIH-1 a nivel mundial	39 millones en 2022. 37,5 millones de adultos ² y 1,5 millones de niños ³ .	1,3 millones de personas en 2022. Desde 2010, las nuevas infecciones se han reducido en un 38%.	630 000 por enfermedades relacionadas con el sida en 2022. Se han reducido en un 69% desde el pico alcanzado en 2004.	29,8 millones en 2022. 9,2 millones de personas seropositivas no tenían acceso al tratamiento en 2022.	El 86% de todas las personas que viven con el VIH-1 conocían su estado serológico en 2022.
Incidencias del VIH-1 en mujeres y niñas a nivel mundial	El 53% del total son mujeres y niñas.	A nivel mundial, el 46% de las nuevas infecciones por VIH se produjeron entre mujeres y niñas en 2022.	La mortalidad relacionada con el sida ha disminuido un 55% entre las mujeres y las niñas desde 2010.		En 2021 \cong 42% de los distritos con alta incidencia en África subsahariana contaban con programas de prevención del VIH-1 para adolescentes y mujeres jóvenes.

¹Tabla elaborada a partir de información de (<https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>) (4) para la realización del trabajo.

²Considerando adultas a aquellas personas de 15 años o más.

³Considerando niños a aquellas personas de entre 0-14 años.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 6591390 Código de verificación: T0lGpZjt

Firmado por: Agustín Valenzuela Fernández
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 05/07/2024 17:49:54

Alba Tirado Correa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2024 17:50:24

Así mismo, en la [figura 2](#), se muestran, de manera gráfica, los países del mundo que tienen un mayor número de casos de infección por VIH-1.

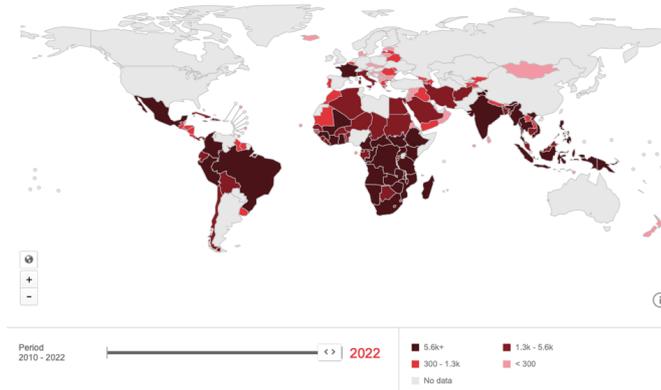


Figura 2. Mapa de la prevalencia de la infección por VIH-1/SIDA en distintos países del mundo. En la imagen se observa cómo los países más afectados son del continente africano, sureste de Asia, Centro américa y Sur América, teniendo estos más de 5.600 casos nuevos de infección por VIH-1 en 12 años. En Europa vemos como Francia también tiene gran cantidad de casos registrados. Imagen procedente de la página web oficial de la OMS (<https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/hiv-aids>) (5).

En este contexto, se estima que hay 38 millones de personas que viven con el VIH-1. Para reducir el número de casos en el mundo, ONUSIDA tiene una campaña denominada 90-90-90 ([figura 3](#)), con el fin de reducir la incidencia anual de nuevos casos a unos 200.000, dejando de ser considerada como pandemia (4).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 6591390 Código de verificación: T01GpZjt

Firmado por: Agustín Valenzuela Fernández
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 05/07/2024 17:49:54

Alba Tirado Correa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2024 17:50:24

90-90-90: Tratamiento para todos

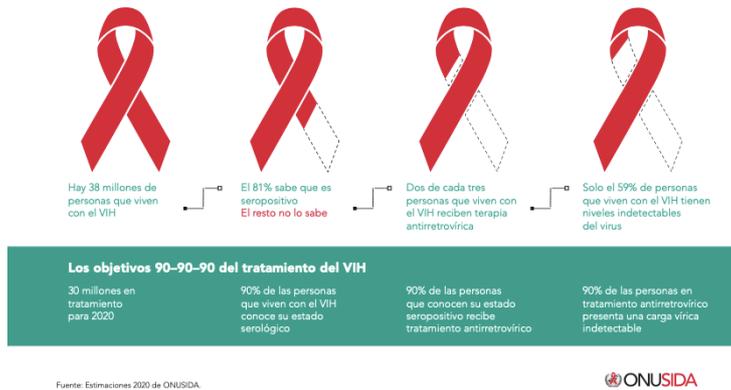


Figura 3. Campaña de ONUSIDA, objetivos 90-90-90: tratamientos para todos. Se estima que en el mundo hay 38 millones de personas que viven con el VIH-1. El 81% sabe que es seropositivo mientras que el resto no. De estas personas solo dos de cada tres reciben terapia antirretrovírica. Por otro lado, solo el 59% de personas que viven con el VIH-1 tienen niveles indetectables del virus. La finalidad de esta campaña de ONUSIDA es que de aquí al 2030 el 90% de las personas que viven con el VIH conozca su estado serológico, que el 90% de ellas reciba tratamiento antirretrovírico y el 90% de las personas en tratamiento antirretrovírico presente una carga vírica indetectable. Imagen procedente de la página web oficial de ONUSIDA (<https://www.unaids.org/es/resources/infographics/90-90-90-treatment-for-all>) (4).

2.3. Establecimiento de la infección y patología asociada al VIH-1.

En un inicio, desde que el virus se incorpora al organismo por transmisión sexual, se une a tejidos mucosos y se traslada a los órganos linfoides (6). Tras unas pocas semanas, el virus es detectable en la sangre (figura 4) (2). El sistema inmunitario, a partir de aquí, obtiene cierto control sobre el virus y la replicación del VIH-1 se estabiliza, generalmente durante varios años. Pasado este tiempo, el VIH-1 afecta severamente a las células T CD4⁺, disminuyendo su número (figura 5) y comprometiendo la función del sistema inmunitario, de forma que los individuos sufren complicaciones relacionadas con infecciones o con problemas oncológicos. Esta fase donde se genera inmunodeficiencia se conoce como fase SIDA, y puede progresar de una manera más rápida o más lenta, dependiendo del individuo y de la carga viral en el “set point” (SVL, “set point viral load”) (figura 4) (2,7-10).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 6591390

Código de verificación: T0lGpZjt

Firmado por: Agustín Valenzuela Fernández
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 05/07/2024 17:49:54

Alba Tirado Correa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2024 17:50:24

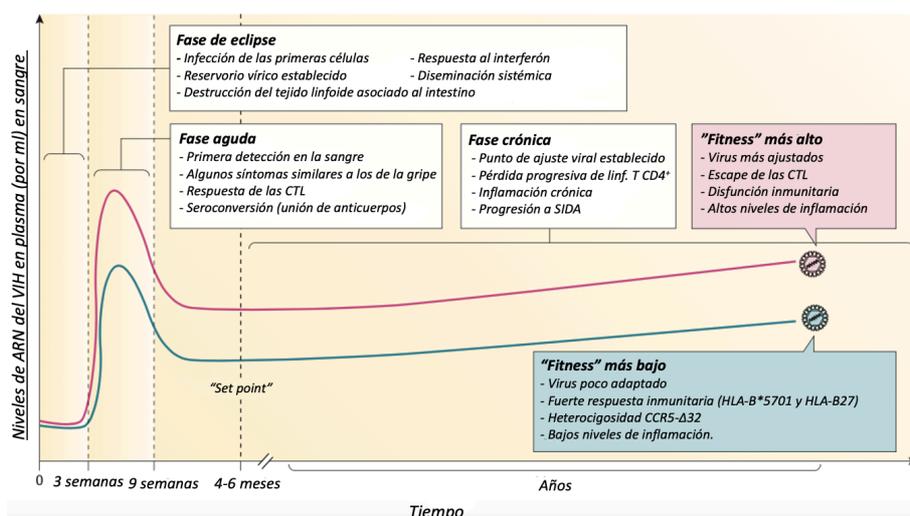


Figura 4. Evolución temporal de los niveles del ARN+ del VIH-1 en plasma, en las primeras etapas de la infección, y su relación con el perfil progresor o no de la infección. Durante la infección por el VIH-1 prototípico, el virus transmitido infecta primero las células diana en los tejidos de la mucosa y, a continuación, se propaga a través del sistema linfóide (fase de eclipse). Los niveles de ARN+ del VIH-1 empiezan a ser detectables al cabo de varios días y luego aumentan exponencialmente, alcanzando un pico unas semanas más tarde (fase aguda), momento en el que la respuesta inmunitaria produce un control parcial. Las respuestas de los anticuerpos del VIH-1 son en gran medida ineficaces debido al rápido escape viral. Se establece entonces un nivel de viremia (carga viral en sangre) en estado estacionario (punto de referencia o carga viral en el “set point” (SVL)), que refleja las complejas interacciones entre el virus y el huésped. El nivel SVL condiciona la progresión rápida o lenta de la infección. En este sentido, en rosa se ve la evolución de pacientes progresores, en donde el virus tiene una mayor capacidad infectiva. En azul, se ven los pacientes no progresores a largo plazo, donde el virus tiene una menor capacidad de infección. La destrucción de los linfocitos T CD4⁺ mediada por el VIH-1 provoca inmunodeficiencia e inflamación crónica (fase crónica). Vemos en la imagen las referencias de CCR5 (el receptor de CC quimioquinas 5); CTL, linfocito T citotóxico; HLA, antígeno leucocitario humano. Imagen adaptada de Deeks SG, et al. (2015) Nat Rev Dis Primers 1;1:15035 (2), para la realización del trabajo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 6591390 Código de verificación: T0lGpZjt

Firmado por: Agustín Valenzuela Fernández
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 05/07/2024 17:49:54

Alba Tirado Correa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2024 17:50:24

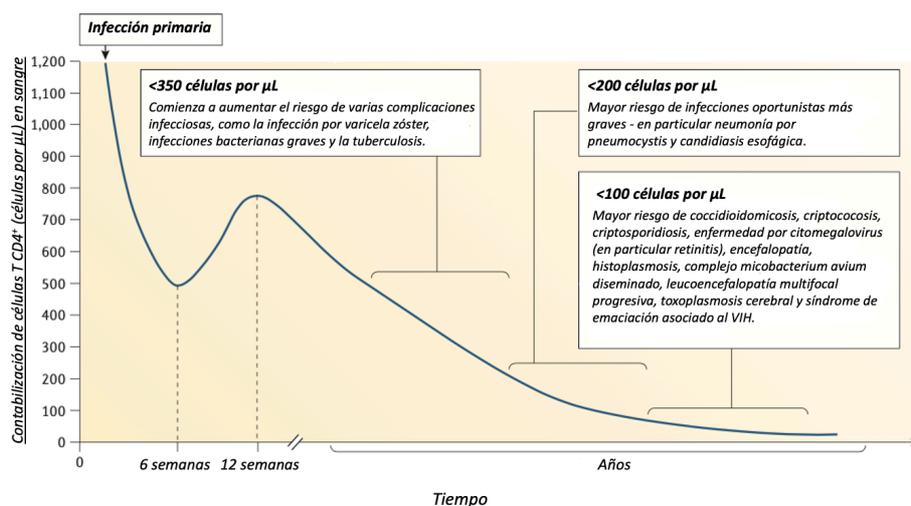


Figura 5. Evolución del número de células T CD4⁺ en plasma en el tiempo, en pacientes VIH-1 sin tratamiento antirretroviral. En un adulto sano suele estar entre 500 células y 1.200 células por µL. A medida que el número de linfocitos T CD4⁺ disminuye a <350 células por µL, empieza a aumentar el riesgo de varias complicaciones infecciosas, lo que conduce a una enfermedad más avanzada (recuento de linfocitos T CD4⁺ <100 células por µL). Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE.UU. definen el SIDA en función de la presencia de infección por VIH-1 y un recuento de linfocitos T CD4⁺ <200 células por µL o una complicación definitiva de SIDA. Imagen adaptada de Deeks SG, et al. (2015) *Nat Rev Dis Primers* 1;1:15035(2), para la realización del trabajo.

Para entender mejor la patología del virus y el establecimiento del reservorio, la replicación viral inicial tiene lugar en los órganos linfáticos regionales. Con la migración de linfocitos T CD4 infectados, junto a los viriones circulante en el torrente sanguíneo, la amplificación secundaria del virus ocurre en el tracto gastrointestinal, el bazo y la médula ósea, dando lugar a una infección masiva de células susceptibles a la infección, constituyendo el reservorio para el virus en el organismo. Durante la fase aguda de la infección por VIH-1, se da el pico de viremia (figura 6) (7,8).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 6591390

Código de verificación: T0lGpZjt

Firmado por: Agustín Valenzuela Fernández
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 05/07/2024 17:49:54

Alba Tirado Correa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2024 17:50:24

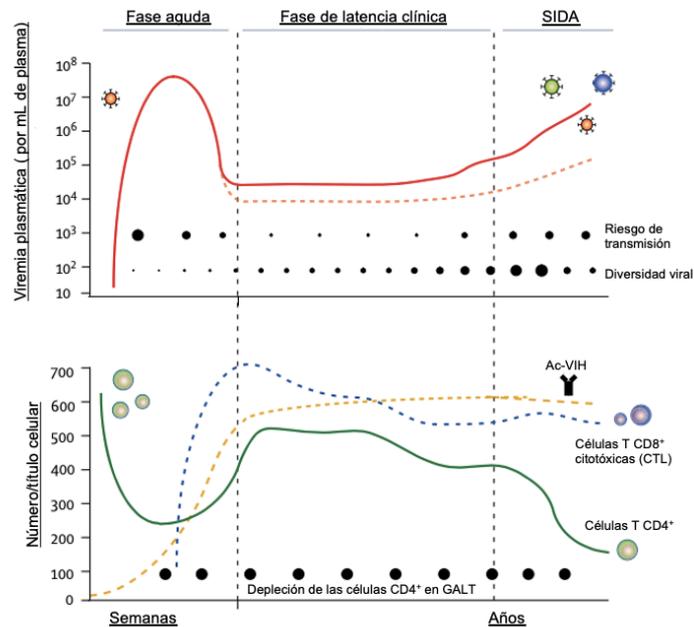


Figura 6. Evolución de la infección por VIH-1 definida por el nivel de replicación vírica. Viremia plasmática (arriba), y cambios dinámicos de los compartimentos de linfocitos T CD4⁺ (abajo). La fase aguda de la infección se caracteriza por una viremia plasmática elevada (línea roja, arriba), un nivel bajo de linfocitos T CD4⁺ (línea verde, abajo) y la ausencia de anticuerpos específicos del VIH-1 (línea naranja, abajo). La viremia disminuye a medida que se desarrollan linfocitos T CD8⁺ citotóxicos (línea azul, abajo) y se alcanza un punto de ajuste de la carga viral individual durante la infección crónica. Los puntos de consigna virales difieren mucho entre individuos (p. ej., línea roja discontinua, arriba) y predicen la progresión de la enfermedad. La diversidad vírica aumenta a lo largo de la enfermedad (círculos cerrados, arriba). El riesgo de transmisión es mayor en las primeras semanas, cuando la viremia alcanza su punto máximo (círculos cerrados, arriba). GALT=tejidos linfoides asociados al intestino. Imagen adaptada de Simon V, et al. (2006) *The Lancet*;368(9534):489-504 (8), para la realización del trabajo.

Por último, indicar que la activación del sistema inmunitario predice la progresión de la infección (8–11), lo que favorece la destrucción gradual de las poblaciones de linfocitos T CD4⁺, sello distintivo de la infección por VIH-1, siendo la fase SIDA la última etapa de la enfermedad (figuras 5 y 6)(8–11).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 6591390 Código de verificación: T0lGpZjt

Firmado por: Agustín Valenzuela Fernández
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 05/07/2024 17:49:54

Alba Tirado Correa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2024 17:50:24

2.4. Tratamientos que han resultado efectivos: cura funcional.

Actualmente se han descubierto cambios en el genoma del VIH-1 que traen consigo una mejora en el escape del virus a la respuesta inmunitaria, lo cual hace que la producción de una vacuna y un tratamiento sea muy difícil (12–23). No obstante, se conocen varios casos de personas que padecían VIH-1 y leucemia mieloide aguda, ya no tratable, que tras un trasplante de células madre portando la mutación homocigota CCR5 Δ 32, que es protectora frente a la infección por virus VIH-1 R5 trópicos, se han curado. Estos casos son: el paciente de Berlín Timothy Brown (2008/9), el paciente de Londres (24–28) y el paciente de Düsseldorf (29).

No obstante, se han reportado dos últimos casos donde se han curado pacientes del mismo perfil clínico tras un trasplante de células madre CCR5⁺, sin la mutación homocigota CCR5 Δ 32. Estos son, una mujer en Nueva York (30,31) y el paciente de Ginebra (32). El trasplante dio lugar a la remisión del cáncer, y la replicación del VIH-1 se suprimió hasta niveles clínicamente indetectables (29). Actualmente, y según los últimos estudios desarrollados en IrsiCaixa, la propia reacción del injerto o trasplante estaría detrás de la erradicación del VIH-1 del organismo, sin la necesidad de la incorporar la mutación CCR5 Δ 32 (33).

2.5. Ciclo de infección celular por el VIH-1.

El VIH-1 ha desarrollado estrategias para entrar en la célula diana y utilizar la propia maquinaria celular para sobrevivir en su interior, lo que hace que el virus pueda replicar y continúe con su ciclo de vida. El ciclo de vida del VIH-1 puede dividirse en dos procesos principales (1,2):

Por un lado, la interacción del receptor CD4 con la Env del VIH-1 y los correceptores CXCR4 ó CCR5, que determinan la señalización que prepara a la célula y asegura la integración del virus en el genoma de la célula huésped (etapa de primoinfección e integración) (2,34–36) (figura 7). Por otro lado, la replicación del genoma del virus y su maduración (fase post-integración) (figura 7) (37–40). En este trabajo nos vamos a centrar en los estudios que han caracterizado la función del citoesqueleto durante la etapa de primoinfección e integración viral. De hecho, en este proceso de entrada, el virus modula las funciones del citoesqueleto de la célula huésped, relacionadas con la dinámica de la membrana (41–44), lo cual ayuda al virus a establecer el reservorio celular (41,45–47).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 6591390 Código de verificación: T0lGpZjt

Firmado por: Agustín Valenzuela Fernández
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 05/07/2024 17:49:54

Alba Tirado Correa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2024 17:50:24

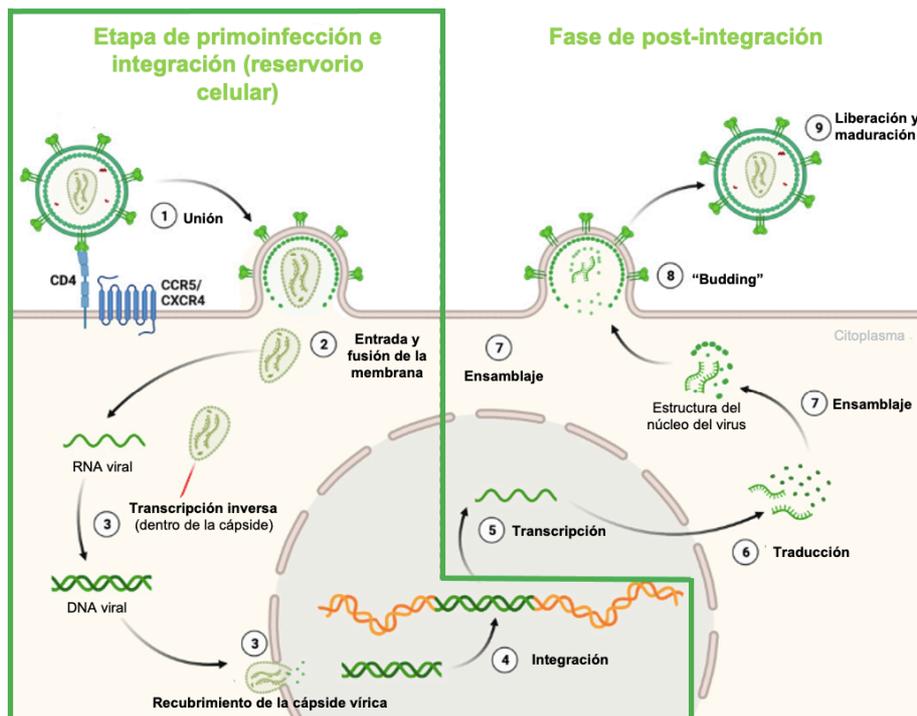


Figura 7. Esquema de las principales etapas del ciclo vital del VIH-1, con los acontecimientos más representativos que tienen lugar en las fases de pre-integración (verde) y post-integración del proceso de infección viral. En primera estancia se da una unión de la envoltura (Env) del virus al receptor CD4 y al correceptor CXCR4/CCR5 de la célula huésped [1], provocando la fusión de las membranas y la reorganización del citoesqueleto y moléculas asociadas que permiten la liberación de la cápside viral dentro del citoplasma de la célula [2] (1,48–53). El DNA viral que se da como resultado de la retrotranscripción (en el citoplasma) entra en el núcleo por los poros nucleares [3] y una vez dentro, el VIH cataliza su integración en el genoma de la célula huésped [4]. Todo esto supone la fase de la pre-integración y generación del reservorio (verde) (2,34–36,54–61). Este reservorio permite que el virus pueda transcribirse y traducirse (fase post-integración (2,36–40)) para generar copias de ARN^v y todo el arsenal de proteínas del VIH-1 necesarias para transportarse a la membrana plasmática, donde el virus se ensambla y sale para madurar y propagar la infección (2,34–36). Imagen adaptada de Cabrera-Rodríguez R et al. (2023) *Int J Mol Sci*;24(17):13104 (1) para la realización del trabajo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 6591390 Código de verificación: T0lGpZjt

Firmado por: Agustín Valenzuela Fernández
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 05/07/2024 17:49:54

Alba Tirado Correa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2024 17:50:24

3. Hipótesis.

En este trabajo, se plantea como **hipótesis** que la dinámica de reorganización del citoesqueleto y los factores asociados al citoesqueleto que regulan su función durante la infección por VIH-1, son claves para la eficacia de la infección y el establecimiento del reservorio celular/tisular. En consecuencia, la eficacia de los virus a la hora de reorganizar el citoesqueleto celular podría determinar así la evolución de la infección y la patología en los pacientes. En consecuencia, el citoesqueleto y los factores asociados podrían considerarse una potencial diana terapéutica para ayudar en las estrategias de cura funcional en los pacientes VIH-1.

4. Objetivos

En este trabajo de revisión bibliográfica, se han planteado dos objetivos para corroborar la hipótesis de trabajo y la importancia del citoesqueleto celular en la infección y patología viral:

Objetivo 1: Analizar los artículos científicos que han descrito las funciones del citoesqueleto y los procesos subyacentes a su dinámica que estén implicados en las primeras etapas de la infección por el VIH-1, y su asociación con la patología de la enfermedad.

Objetivo 2: Identificar potenciales dianas terapéuticas celulares y en el virus que podrían actuar sobre la interacción citoesqueleto/VIH-1 para el control de la infección y del establecimiento del reservorio viral.

5. Materiales y métodos.

Para la elaboración del siguiente trabajo se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando los términos "HIV", "HIV infection", "reservoir", "cytoskeleton", "AIDS" en Pubmed (figura 8). No se estableció límite de fecha de publicación para la selección de los trabajos. Se tomaron artículos de revisión, trabajos originales, noticias de prensa y órganos de difusión informativa en línea.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 6591390 Código de verificación: T0lGpZjt

Firmado por: Agustín Valenzuela Fernández
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 05/07/2024 17:49:54

Alba Tirado Correa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2024 17:50:24



Figura 8. Ejemplo de metodología de búsqueda bibliográfica. Búsqueda en Pubmed de palabras clave empleando la siguiente estrategia: ((«HIV» [MeSH Terms] OR («HIV AND infection» [All Fields] OR «HIV AND cytoskeleton» AND «HIV infection AND cytoskeleton» AND «HIV AND reservoir» [All Fields]) AND «AIDS» [All Fields] AND («HIV AND cytoskeleton therapy» [MeSH Terms] OR «cytoskeleton drugs» [All Fields])). En la figura se ve un ejemplo del resultado de la búsqueda. Figura esquema de elaboración propia para la realización del trabajo.

6. Resultados: desarrollo de los objetivos principales.

En esta primera parte de los resultados nos centraremos en definir los reservorios principales del VIH-1, comentando su función y su implicación en la infección por el VIH-1. En la segunda parte de este apartado comentaremos la importancia del citoesqueleto en la fase de primoinfección e integración del virus.

6.1. Reservorios del VIH-1.

6.1.1. Definición y tipos de reservorios.

El término de reservorio se utiliza, en general, para referirse a las células y tejidos que contribuyen al hospedaje del virus en el organismo (figura 9)(62), dificultando de esta forma la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 6591390

Código de verificación: T0lGpZjt

Firmado por: Agustín Valenzuela Fernández
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 05/07/2024 17:49:54

Alba Tirado Correa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2024 17:50:24

eficacia de terapias como la terapia antirretroviral combinada (TARc), así como la generación de una vacuna eficaz (15,63–65).

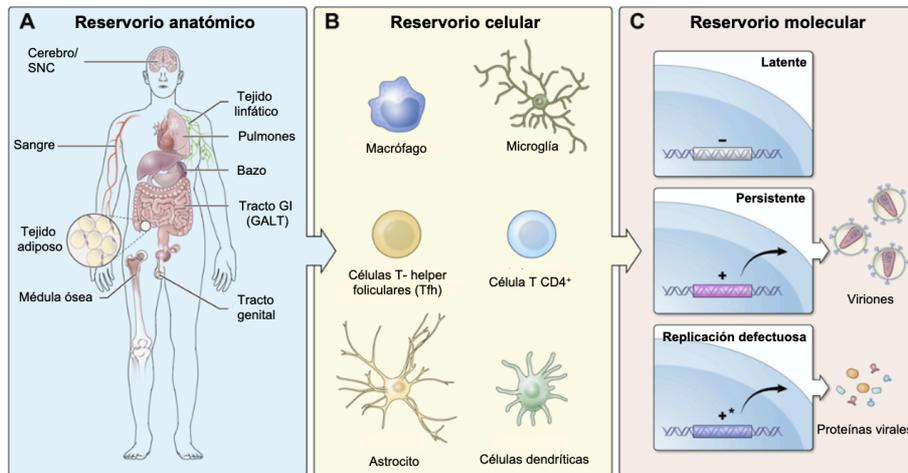


Figura 9. Esquema con los tipos de reservorio según el nivel de organización. En este esquema se muestran los reservorios del virus en el organismo, a nivel anatómico (A), órganos/tejidos que contienen células infectadas por el VIH-1 donde el más importante es la médula ósea, celular (B) donde el más importante es el reservorio de las células T CD4⁺, y a nivel molecular (C). Estos reservorios de VIH-1 sirven como vía de escape a la respuesta del sistema inmunitario. En concreto, los reservorios latentes (células T CD4⁺) sirven al virus como refugio para evadir estrategias terapéuticas. Imagen adaptada de Henderson LJ, et al. (2020), *J Virol*, 17;94(3):e00375-19 (65) para la realización del trabajo.

Así pues, los reservorios pueden clasificarse según sean anatómicos, celulares o moleculares (figura 9). A nivel molecular, los reservorios se puede subdividir en cuanto a latente, persistente o de replicación defectuosa (tabla 2) (63,66).

Tabla 2. Subdivisión de reservorios a nivel molecular. Clasificación de los distintos reservorios según el modo de actuación a nivel molecular en los reservorios celulares.

¹ Subdivisión (Nivel molecular)	¹ Modo de actuación
Latente	El virus alcanza el silenciamiento transcripcional completo y debe reactivarse para liberar una partícula vírica replicante. En una infección por VIH-1, las células T CD4 ⁺ de memoria se subdividen como reservorios latentes (66).
Persistente	Cualquier célula de larga vida infectada por el virus podría servir como reservorio vírico persistente en el que se liberan pequeñas cantidades de virus de forma continua o intermitente (67–69).
Replicación defectuosa	Células que albergan secuencias virales defectuosas. Estas células, aunque son incapaces de producir virus infecciosos, pueden tener

	marcos de lectura abiertos para proteínas virales que pueden desempeñar un papel en la patogénesis de la enfermedad (70).
--	---

¹Tabla adaptada de Henderson LJ, et al. (2020), J Virol ;94(3):e00375-19 (63) para la realización del trabajo.

6.1.2. Reservorios moleculares y/o celulares y su implicación en la evasión de estrategias terapéuticas como de TARc.

La TARc inhibe la replicación del VIH-1, pero no es curativa, ya que el VIH-1 tiene la capacidad de evadirla mediante su latencia o replicación al abrigo de los fármacos en los reservorios. En la siguiente tabla (tabla 3), se presenta un resumen de los dos tipos de reservorio que más afectan o determinan la eficacia de la TARc:

Tabla 3. Características y modo de actuación de los reservorios de VIH-1 implicados en la evasión de la TARc. Estos son el reservorio molecular latente y el reservorio celular, que participan y favorecen la evasión de la TARc.

	¹ Reservorio molecular latente	¹ Reservorio celular
Características del reservorio	Se da en el genoma de células T CD4 ⁺ . Una pequeña proporción de estas células infectadas existe en un estado de reposo a largo plazo en el que el genoma vírico integrado y competente para la replicación persiste indefinidamente (63,64,71)	Incluye todos los subconjuntos de células T CD4 ⁺ de memoria, así como en los subconjuntos de memoria clásicos ² y en una variedad de subconjuntos funcionales ³ (72–74).
Modo de actuación	Siendo el VIH-1 un retrovirus, integra su genoma proviral en el genoma huésped de sus células diana (63,64,71). Estas células, denominadas reservorio latente, se descomponen muy lentamente (63,64,71). De esta forma, durante la TARc, el genoma integrado del VIH-1 persiste indefinidamente en las células T CD4 ⁺ , con lo que el virus es capaz de persistir, aunque se esté administrando el tratamiento (72).	Las células con capacidad intrínseca de autorrenovación ⁴ podrían ser el reservorio más recurrente del virus durante la terapia antirretroviral a largo plazo, favoreciendo a la evasión de la TARc (72,75–77).

¹Tabla adaptada de Henderson LJ, et al. (2020), J Virol ;94(3):e00375-19 (63) para la realización del trabajo.

²Células madre de memoria, células de memoria central, células de memoria transicional y células de memoria efectoras.

³Células T auxiliares foliculares, células T reguladoras, células T auxiliares 1 (Th1) y células Th17.

⁴Células madre.

Por tanto, considerando todo lo anteriormente descrito, y sumado a la variabilidad de una persona a otra en el tamaño y la distribución del reservorio vírico, es entendible la dificultad de desarrollar un diseño de vacuna o de una estrategia curativa única(72,76,78).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 6591390 Código de verificación: T0lGpZjt

Firmado por: Agustín Valenzuela Fernández
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 05/07/2024 17:49:54

Alba Tirado Correa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2024 17:50:24

6.2. Modulación y función de la actividad del citoesqueleto durante los primeros pasos del ciclo viral del VIH-1 (etapas de entrada, infección y establecimiento del reservorio):

Los filamentos de actina (FA), los microtúbulos (MT) y los filamentos intermedios (FI), forman redes distintivas en el citoplasma de las células eucariotas. Los FA son los más delgados del citoesqueleto y median la motilidad a corta distancia de los cargos. Estos se concentran en haces llamados fibras de tensión, anclados a la membrana plasmática (79). Los MT son polímeros largos y rígidos, formados por cadenas heteropoliméricas polarizadas de α/β tubulina, que forman una red irradiada desde el centro organizador de microtúbulos (MTOC), donde se anclan sus extremos negativos, hasta el borde de la célula, donde sus extremos positivos apuntan y pueden interactuar con la actina, transportando a larga distancia las cargas por toda la célula (1,80). Por último, los FI ayudan a las células a mantener su forma, soportar la tensión y proporcionar soporte estructural celular (81).

6.2.1. Citoesqueleto de actina y la infección de VIH-1.

El VIH-1 ha desarrollado diferentes estrategias para superar la barrera física impuesta por los FA corticales para entrar en la célula y explotarlos para facilitar la infección temprana (1,80). Durante la entrada viral, existen múltiples factores celulares que interfieren en el reconocimiento y la unión específica de la subunidad gp120 del complejo Env del VIH-1 a CD4 y CXCR4/CCR5, tras lo cual diferentes moléculas emiten señales para formar el poro de fusión (figura 10) (1,82–87).

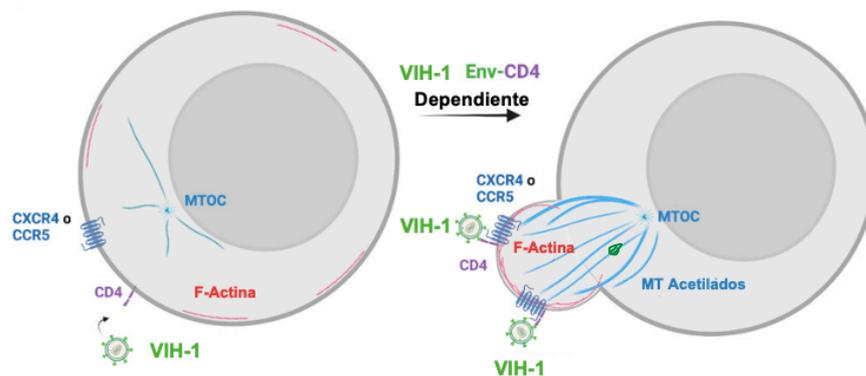


Figura 10. Esquema de eventos asociados a la reorganización del citoesqueleto de actina y tubulina durante la infección celular. El complejo Env funcional del VIH-1 se une al receptor CD4

del linfocito para señalar factores activadores asociados a los FA que reorganizan los microfilamentos corticales para crear una "zona caliente" donde se agregan los receptores virales y se forma el poro de fusión, además de la reorganización del citoesqueleto de tubulina, iniciando así el proceso de infección, como se representa en la imagen. Imagen adaptada de Cabrera-Rodríguez R et al. (2023) Int J Mol Sci;24(17):13104 (1) para la realización del trabajo.

Se conoce que la primera interacción de Env/CD4 llevada a cabo por el VIH-1 promueve la activación de moesina (dependiente de PIP₂), desencadenando la agrupación y asociación directa CD4/CXCR4 ó CCR5. La fosforilación de la moesina ancla y redistribuye la F-actina a un polo de la célula, donde CD4 y CXCR4 ó CCR5 se reorganizan, agregan e interactúan, generando así sitios enriquecidos para el contacto, entrada e infección del virus (figura 11) (1,88).

Asimismo, otras moléculas asociadas, directa o indirectamente, con los FA se han relacionado con la regulación de la infección temprana por VIH-1 (tabla 4) (89). Estos factores son, por ejemplo, el péptido derivado de la α -actinina (ABS1p) (1,90), la fosfatidilinositol-4-fosfato 5-quinasa (PI4P5-K I α) que produce PIP₂ (figura 11) (1,91), el adaptador filamina-A (92), y las enzimas que cortan los FA, gelsolina (93) y cofilina (94).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 6591390 Código de verificación: T0lGpZjt

Firmado por: Agustín Valenzuela Fernández
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 05/07/2024 17:49:54

Alba Tirado Correa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2024 17:50:24

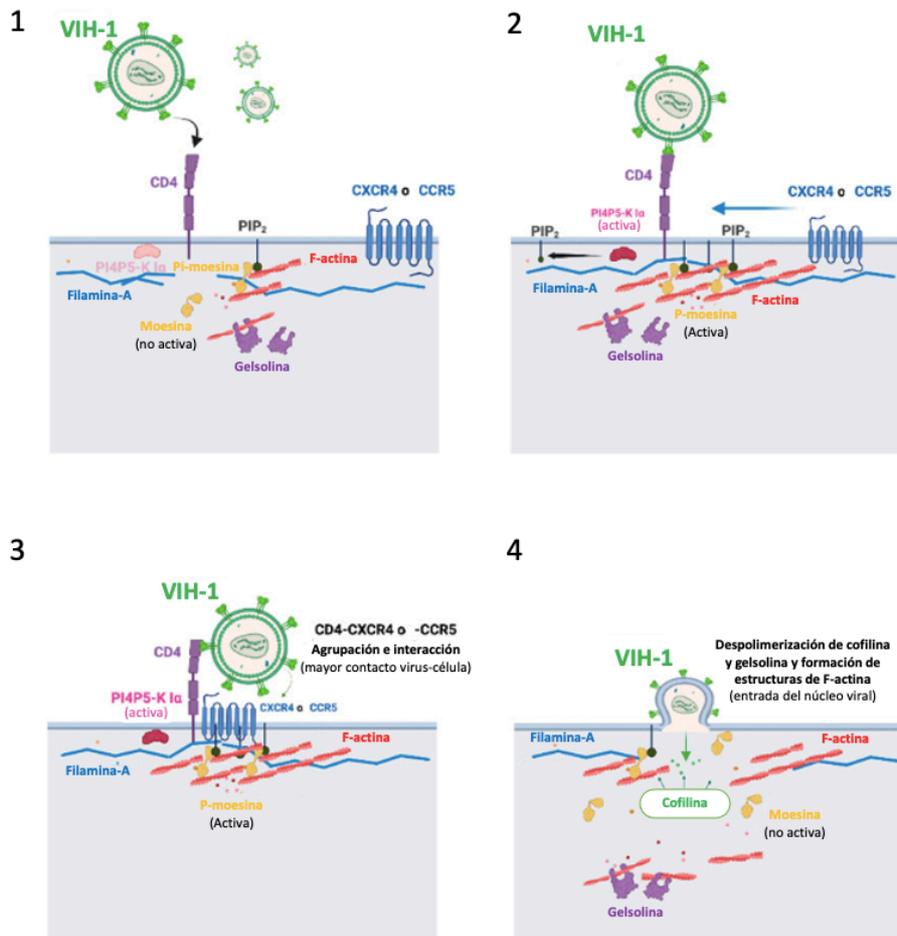


Figura 11. Principales eventos moleculares implicados en la reorganización de los FA en la entrada viral. Al acercarse el virus a la célula, la primera interacción ocurre entre el complejo Env del VIH-1 y el CD4 [número 1], a través de la subunidad viral gp120, activando el adaptador de FA moesina, favoreciendo así la polimerización de F-actina y anclando estos FA corticales a la lámina interna de la membrana plasmática, ya sea directamente por su asociación con PIP₂ o a través de varios receptores [número 2]. La unión a CD4 del complejo Env del VIH-1 también activa la PI4P5-K Iα quinasa que produce PIP₂. El eje PI4P5K Iα/PIP₂ controla varios procesos biológicos relacionados con la redistribución de los FA, como la polaridad celular (88,92,95), la citocinesis (96), la fagocitosis (97), la migración celular y la formación de protuberancias de membrana (98), promoviendo la entrada e infección del VIH-1 [número 2]. Estos eventos polimerizan y reorganizan el citoesqueleto de actina alrededor de las regiones de contacto virus-célula [número 3]. Filamina-A estabiliza estas zonas de actina anclando los FA con los dominios

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 6591390

Código de verificación: T0lGpZjt

Firmado por: Agustín Valenzuela Fernández
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 05/07/2024 17:49:54

Alba Tirado Correa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2024 17:50:24

citoplasmáticos de los receptores CD4, CXCR4 y CCR5 [número 3]. Por lo tanto, los adaptadores de FA filamina-A y moesina concentran los receptores virales en zonas de captación de F-actina. Estos FA corticales deben ser moldeados en tamaño por la gelsolina para ser reorganizados y alterar la dinámica de la superficie celular [número 4], generando una "zona caliente" o pseudópodo donde el citoesqueleto de actina y tubulina, sus factores asociados y los receptores virales, se agregan e interactúan. Se cree que esta "zona caliente" generada por la Env del VIH-1 aumenta la probabilidad de que el virus reconozca sus receptores y promueva la formación del poro de fusión, al unir los FA corticales con la superficie celular en las regiones donde la Env del VIH-1 se ancla al CD4. El factor de disrupción de actina cofilina despolimeriza el nodo cortical creado para formar el poro de fusión y permitir que la cápside del VIH-1 entre en la célula y encuentre el citoesqueleto de tubulina para viajar hasta el núcleo [número 4]. Este paso también se ve favorecido por la desfosforilación de la moesina activada por el virus que libera a los FA de su unión a la membrana plasmática [número 4]. Imagen adaptada de Cabrera-Rodríguez R et al. (2023) Int J Mol Sci;24(17):13104 (1) para la realización del trabajo.

En conjunto, estos resultados indican que el VIH-1 promueve señales mediadas por CD4 para polimerizar y reorganizar los FA, a partir de las moléculas reguladoras de su función (véase resumen en tabla 4) (1). No obstante, existen otros factores moduladores de los FA, como Dia1 y Dia2, que facilitan la motilidad intracelular de la cápside viral (1,99–101). Por otro lado, existen factores virales (tabla 4) como el factor negativo del VIH-1 (Nef) que podría afectar a los primeros pasos de la post-integración, provocando un aumento de la infectividad por regulación de los FA (1,102,103).

Tabla 4. Factores celulares y virales que influyen en el citoesqueleto de actina y en los eventos de dinámica de membrana asociados durante la infección temprana por VIH-1.

¹ Factor celular	¹ Función celular	¹ Impacto en la infección por VIH*
² Moesina	Activada por la interacción VIH-1 Env/CD4 para polimerizar la F-actina y unirlos a la membrana plasmática, impulsando la agregación CD4-CXCR4 y la interacción directa. Favorece la dinámica de la membrana plasmática con la que se forma el poro de fusión.	+
ABS1p	Bloquea la infección por VIH-1 y esto apunta a la importancia de la reorganización dinámica de la actina cortical mediada por la α -actinina para la entrada viral	-
² Filamina-A	Se agrega a los FA polimerizados para unirlos a las regiones citoplasmáticas de los receptores CD4 y CXCR4 del VIH-1,	+

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 6591390 Código de verificación: T0lGpZjt

Firmado por: Agustín Valenzuela Fernández
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 05/07/2024 17:49:54

Alba Tirado Correa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2024 17:50:24

	anclando así la superficie celular con los FA. Este proceso promueve la agregación CD4-CXCR4.	
<i>PI4P5-K Iα</i>	Promueve la producción de PIP2 mediada por Env/CD4 del VIH-1 y mejora la fusión viral y la infección regulando la fluidez de la membrana plasmática y la activación de las proteínas de unión a actina.	+
<i>Gelsolina</i>	Regula la infección viral productiva dividiendo los FA en filamentos dinámicos cortos que impulsan la reorganización del citoesqueleto de actina y la formación de pseudópodos donde se agregan CD4/CXCR4-CCR5. Unos niveles desequilibrados de expresión de gelsolina perjudican los procesos descritos anteriormente, lo que conduce a la inhibición de la infección.	+/-
<i>Cofilina</i>	Activada por la Env/CXCR4 del VIH-1, despolimeriza los FA en los pasos posteriores a la fusión para permitir la entrada de la cápside viral en la célula. Mediante el bloqueo de su acción se disminuye la infección viral latente de células T en reposo y, a la inversa, la inducción de cofilina activa la facilita en gran medida (94).	+
<i>α-actinina</i>	Su silenciamiento se ha asociado a la infección por células T.	-
<i>Dia1/Dia2</i>	Dia 1 facilita la motilidad intracelular de la cápside viral y Dia2 podría unirse a la cápside viral para facilitar la retrotranscripción en los pasos posteriores a la fusión. Este proceso podría ser perjudicial para la infección si expone el genoma viral antes de entrar en el núcleo de las células.	-/+
Factor viral	Función del factor viral	Impacto en la infección por VIH
<i>Nef</i>	Podría afectar a los FA corticales en los pasos posteriores a la fusión para permitir la entrada de la cápside. Aumento de la actividad de retrotranscripción mediante la asociación del complejo PIC con el citoesqueleto de actina cortical en los pasos posteriores a la fusión.	+ +

¹Tabla adaptada de Cabrera-Rodríguez R, et.al. (2023), Int J Mol Sci; 24(17):13104 (1) para la realización del trabajo.

²En concreto, el VIH-1 utiliza los adaptadores de FA para promover la agregación de los receptores del VIH-1 en un polo de la célula y, con ello, facilitar los primeros eventos del proceso de infección (1,88,92,93,104).

*En esta tabla, el signo (+) representa la promoción de la infección por VIH-1, y el signo (-) representa la inhibición de la infección por VIH-1.

La importancia para el virus de reorganizar los FA se ha demostrado en varios trabajos, donde el perfil clínico progresor o no progresor de la infección de los pacientes VIH-1 se ha relacionado con la eficacia funcional del complejo HIV-1 Env en reorganizar el citoesqueleto de actina y con su infectividad. Por otro lado, y confirmando este hecho, se ha descrito que virus aislados de pacientes no progresores controladores de élite (EC) son deficientes en modificar los FA y, en consecuencia, en infectar y evolucionar en los individuos VIH-1 (105)(figura 12).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 6591390 Código de verificación: T0lGpZjt

Firmado por: Agustín Valenzuela Fernández
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 05/07/2024 17:49:54

Alba Tirado Correa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2024 17:50:24

6.2.2. Microtúbulos y la infección por VIH-1.

Asimismo, el citoesqueleto de tubulina es un componente clave del andamiaje celular que el VIH-1 modifica para lograr la formación del poro y la infección, condicionando la eficacia de la infección temprana por el virus, ya que dirige la cápside viral y el complejo de retrotranscripción hacia los poros nucleares, entrando en el núcleo para completar el ciclo infectivo con la integración del ADN proviral en el genoma del huésped (Figura 12)(1).

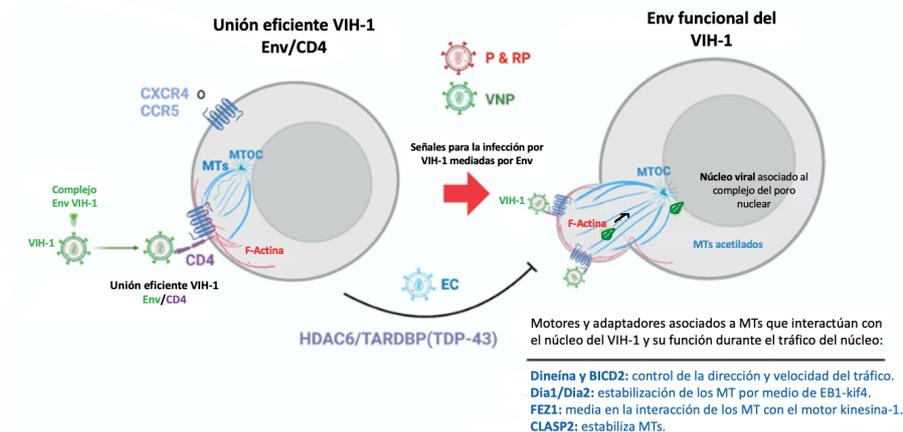


Figura 12. Eventos asociados con la reorganización y modificación del citoesqueleto de tubulina en la infección por VIH-1. El complejo Env funcional del VIH-1, asociado con virus de pacientes progresores (P), rápidos progresores (RP) y virémicos no progresores (VNP), señalizan muy bien a través de CD4, estabilizando los MT que se acetilan. Los MT acetilados se proyectan a las regiones de contacto virus-célula, cerca de la membrana plasmática asociados a FA, facilitando la actividad de fusión del VIH-1 y la entrada viral. Esta reorganización de los MT mediada por el VIH-1 está bajo el control de la enzima tubulina-deacetilasa HDAC6, y del eje funcional HDAC6/TARDBP (TDP-43), que inhiben la infección viral. En particular, los complejos VIH-1 Env funcionales proceden de virus de pacientes P, RP y VNP, y superan la actividad antiviral de la tubulina-deacetilasa HDAC6, y, por extensión, del eje HDAC6/TARDBP, estabilizando así las MT para infectar células de forma productiva. Por el contrario, los complejos VIH-1 Env deficientes en función se asocian a virus de individuos VIH-1 no progresores a largo plazo (LTNP) y, a un grupo muy particular con carga viral indetectable por años, los llamados controladores de élite (EC). Los complejos VIH-1 Env-EC no pueden acetilar los MT, y no infectan eficazmente las células inmunitarias. Una vez que el núcleo vírico entra en la célula, utiliza MT estable, para desplazarse hasta la envoltura nuclear, y ayudado por adaptadores asociados y motores moleculares, tales como dineína y BICD2 (control de la dirección y velocidad de transporte de la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 6591390 Código de verificación: T0lGpZjt

Firmado por: Agustín Valenzuela Fernández
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 05/07/2024 17:49:54

Alba Tirado Correa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2024 17:50:24

cápside del VIH-1), Dia1/Dia2 (estabilizan las MT actuando sobre la vía EB1-kif4 para facilitar el tráfico perinuclear), FEZ1 (asocia el núcleo viral a la kinesina-1 para alcanzar el núcleo siguiendo las huellas de la tubulina), y/o CLASP2 (proteína +TIPs asociada a EB1 que estabiliza las MT y recluta el núcleo viral). Imagen adaptada de Cabrera-Rodríguez R et al. (2023) Int J Mol Sci;24(17):13104 (1) para la realización del trabajo.

Varios trabajos han descrito que el equilibrio acetilación-desacetilación de los MT es decisivo para la regulación de la permisividad de las células frente a la infección por VIH-1 (82,106). Este equilibrio está bajo el control de HDAC6 (1,83,86,87,105,107), que regula la desacetilación de la subunidad α -tubulina en los MT (1,107–111), oponiéndose, así, a la función viral del complejo Env del VIH-1 y actuando como barrera frente a la infección (112). Por ello, se cree que es clave en la infección del VIH-1, así como las proteínas que regulan su expresión, como el factor TARDBP/TDP-43 (46,83) (tabla 6), que condiciona los niveles proteicos de HDAC6 (46,83,113) y, por tanto, disminuye el nivel de acetilación de los MT, lo que dificulta la infección por VIH-1 (figura 12) (1,83). En este contexto, es importante para el virus estabilizar y acetilar los MT, lo que condiciona el perfil clínico de los pacientes, donde, de nuevo, los virus de individuos EC son defectivos en esta acción, y los virus de pacientes virémicos (VNP) y progresores (P y RP) son eficaces en modular los MT (82,86,105,112) (figura 13).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 6591390 Código de verificación: T0lGpZjt

Firmado por: Agustín Valenzuela Fernández
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 05/07/2024 17:49:54

Alba Tirado Correa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2024 17:50:24

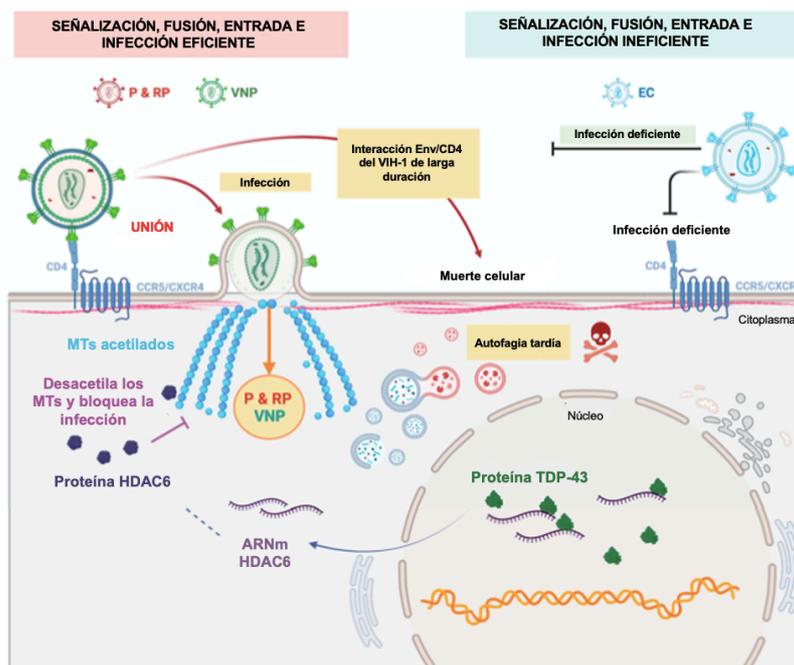


Figura 13. Eventos asociados con la reorganización y modificación del citoesqueleto de tubulina en la infección por VIH-1. Los complejos Env funcionales de virus VIH-1 de pacientes P, RP y VNP desencadenan la acetilación de MT, de forma dependiente de CD4, para promover la formación del poro de fusión y evadir la acción antiviral de la tubulina-deacetilasa endógena HDAC6, que está bajo el control de TARDBP (TDP-43). Estas Env funcionales también podrían promover la autofagia, lo que provoca la muerte celular en células vecinas no infectadas (bystander), proceso principal implicado en la inmunodepresión (eliminación de células T CD4) en fase SIDA. Por el contrario, las Env de virus VIH-1 procedentes de individuos EC son deficientes en función y, por tanto, en formar el poro de fusión e infectar, precisamente, debido a su incapacidad para escapar de la barrera tubulina-deacetilasa. Imagen adaptada de Cabrera-Rodríguez R et al. (2023) Int J Mol Sci;24(17):13104 (1) para la realización del trabajo.

Por otro lado, la acetilación de los MT conduce al reclutamiento de motores moleculares (114–117), como los DRFs Dia1 y Dia2 (99,100,118), CLASP2 o LC3 (tabla 5) (1). Una vez que el núcleo del VIH-1 entra en la célula, utiliza MT estables, adaptadores asociados y motores moleculares para desplazarse hasta la envoltura nuclear, como la dineína y BICD2 (tabla 5) (1). Asimismo, FEZ1 (tabla 5) permite alcanzar el núcleo (119), mediante un proceso regulado por una quinasa 2 reguladora de la afinidad a los MT (MARK2) (120).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 6591390

Código de verificación: T0lGpZjt

Firmado por: Agustín Valenzuela Fernández
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 05/07/2024 17:49:54

Alba Tirado Correa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2024 17:50:24

A continuación, en la **tabla 5**, se presenta, a modo de resumen, toda la información anteriormente analizada.

Tabla 5. Factores celulares y virales que influyen en los MT durante la infección temprana por VIH-1.

¹ Factor celular asociado a MT	¹ Función del factor celular	¹ Impacto en la infección del VIH-1*
<i>HDAC6</i>	Desacetila los MT bloqueando la señal celular mediada por Env/CD4 del VIH-1 y la subsiguiente formación de fusión de poros, entrada viral e infección. Una sobreexpresión de HDAC6 inhibe la acetilación de la α -tubulina, protegiendo a la célula de la fusión e infección. Si se produce la inhibición de su actividad se potencia fuertemente la fusión célula-célula, favoreciendo la formación de sincitios y la infección por VIH-1 de células T CD4 ⁺ primarias (105).	-
<i>TDP-43</i>	Regula los niveles de ARNm y proteína de la tubulina-desacetilasa HDAC6 para controlar la permisividad celular a la infección por VIH-1. Su sobreexpresión dificulta la capacidad de fusión e infección del VIH-1 mediante la estabilización de HDAC6 y la disminución de los MT acetilados(1,83).	-
<i>Dia1/Dia2</i>	Estabilización y remodelación de MTs actuando sobre la vía EB1-kif4 durante la infección para facilitar el tráfico perinuclear de los núcleos del VIH-1.	+
<i>CLASP2</i> ²	Una proteína +TIPs asociada a EB1 que regula la captura cortical y la estabilización MT que se une a las cápsides del VIH-1, regulando la infección temprana (1,121–123).	+
<i>LC3</i> ³	Interactúa directa o indirectamente con los MT durante el proceso de autofagia. Se asocia indirectamente a través de una interacción con las proteínas asociadas a microtúbulos (MAPs) (124–127)	-
<i>Dynein and BICD2</i>	Motores moleculares MTs que controlan la velocidad de desplazamiento y la dirección de transporte de la cápside del VIH-1, para migrar hacia la membrana nuclear. Aquí se lleva a cabo la retrotranscripción del ARN ⁺ vírico y la integración del ADN vírico complementario (ADNc), en el genoma del huésped (1,54–61).	+
<i>FEZ1</i> ⁴	Media la asociación del núcleo del VIH-1 con el motor MT kinesin-1 para alcanzar el núcleo, un proceso regulado por MARK2 (que es necesaria para lograr un transporte perinuclear neto efectivo del virus (1,120,128,129)).	+
Factor viral	Función del factor viral	Impacto en la infección del VIH-1
<i>Cápside</i> ⁵	Se asocia con adaptadores/estabilizadores MTs y motores moleculares para el tráfico hacia el núcleo.	+

¹Tabla adaptada de *Cabrera-Rodríguez R, et.al. (2023). Int J Mol Sci;24(17):13104 (1)*

²Proteína 2 asociada a la proteína enlazadora citoplasmática (CLIP).

³Cadena ligera 3.

⁴Proteína de fasciculación y elongación zeta-1.

⁵En la regulación de los MT también participa la cápside del virus (factor viral), favoreciendo la infección por el VIH-1.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 6591390 Código de verificación: T0lGpZjt

Firmado por: Agustín Valenzuela Fernández
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 05/07/2024 17:49:54

Alba Tirado Correa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2024 17:50:24

*En esta tabla, el signo (+) representa la promoción de la infección por VIH-1, y el signo (-) representa la inhibición de la infección por VIH-1.

6.2.3. Filamentos intermedios y la infección del VIH-1.

Si bien la función de los filamentos intermedios (FI) durante la infección temprana por VIH-1 está menos estudiado, cada vez hay más datos que indican que la proteína estructural de tipo III FI vimentina (130–135) podría estar implicada en los primeros contactos VIH-1/célula, uniendo la subunidad gp120 del complejo Env del VIH-1 (136).

7. Discusión

Todo lo descrito anteriormente señala que el VIH-1 modifica y reorganiza el citoesqueleto de actina y de tubulina, tras la interacción del complejo Env del VIH-1 con el CD4 celular, para así conseguir infectar la célula y transportar el genoma viral hasta el núcleo, estableciendo el reservorio celular. En este proceso, VIH-1 activa moléculas adaptadoras y modificadoras de los FA como moesina, filamina-A, gelsolina y cofilina, para introducir la cápside viral en el citoplasma. A su vez, se produce la acetilación y reorganización de los MT para que la cápside se transporte hacia el núcleo, donde el ADN proviral se integra en el genoma celular. Los niveles de expresión de HDAC6 y de su estabilizador TARDBP/TDP-43 dificultan que el VIH-1 reorganice y establezca los MT acetilados, inhibiendo la infección celular. Estos factores asociados a los citoesqueletos de actina y tubulina, son, sin duda alguna, nuevas dianas terapéuticas anti-VIH.

Estos eventos son de vital importancia para que se establezca la infección y el reservorio celular, condicionando el perfil clínico de la infección por VIH-1. Así, se ha descrito que pacientes virémicos (P y RP o VNP) presentan complejos Env funcionales que reordenan los citoesqueletos de actina y tubulina, infectando bien las células y estableciendo el reservorio celular, lo que permite la evolución de la infección y la variabilidad viral. Por el contrario, los pacientes infectados por VIH-1 con complejos Env deficientes, como los individuos EC, presentan defectos en la infección, en establecer el reservorio, presentando carga viral indetectable en sangre, y sin sintomatología alguna, y con virus integrados poco evolucionados, dejando entrever la importancia de la modificación del citoesqueleto en la patología de la infección.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 6591390 Código de verificación: T0lGpZjt

Firmado por: Agustín Valenzuela Fernández
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 05/07/2024 17:49:54

Alba Tirado Correa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2024 17:50:24

8. Conclusiones

Así pues, tras la realización de este trabajo de búsqueda bibliográfica obtenemos dos conclusiones a los objetivos principales planteados:

1. En la etapa de primoinfección del VIH-1 y en la patología de la enfermedad, la dinámica del citoesqueleto juega una función fundamental, condicionando la infección de las células del sistema inmunitario y el establecimiento del reservorio, existiendo una relación directa entre la capacidad de modificar el citoesqueleto celular por parte del virus, su infectividad y la progresión de la enfermedad, es decir, el perfil clínico de los pacientes.

Así, virus defectivos en modificar el citoesqueleto celular son poco infectivos y evolucionan poco con el tiempo, estando asociados a individuos VIH-1 EC que controlan la infección de forma natural. Mientras que los pacientes VIH-1 que muestran viremia (VNP) y/o son progresores (P y RP) presentan virus infectivos que modifican el citoesqueleto celular.

2. El propio proceso dinámico de reorganización del citoesqueleto de actina y tubulina, al igual que las moléculas reguladoras de su función que están implicadas durante la infección por VIH-1 (p.ej.: HDAC6, TDP-43, moesina, filamina-A, gelsolina y cofilina) se pueden considerar potenciales dianas terapéuticas para el control de la infección y del establecimiento del reservorio viral.

9. Bibliografía.

1. Cabrera-Rodríguez R, Pérez-Yanes S, Lorenzo-Sánchez I, Trujillo-González R, Estévez-Herrera J, García-Luis J, et al. HIV Infection: Shaping the Complex, Dynamic, and Interconnected Network of the Cytoskeleton. *Int J Mol Sci.* 23 de agosto de 2023;24(17):13104.
2. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Primer.* 1 de octubre de 2015;1(1):15035.
3. HIV-1 illustration from the RCSB Protein Databank (PDB)web site.
4. <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>.
5. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-79732003000100001.

27

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 6591390 Código de verificación: T0lGpZjt

Firmado por: Agustín Valenzuela Fernández
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 05/07/2024 17:49:54

Alba Tirado Correa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2024 17:50:24

Página oficial de la OMS. <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/hiv-aids>.

6. Haase AT. Perils at mucosal front lines for HIV and SIV and their hosts. *Nat Rev Immunol*. octubre de 2005;5(10):783-92.
7. Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, Horowitz A, Hurley A, Hogan C, et al. Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4+ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract. *J Exp Med*. 20 de septiembre de 2004;200(6):761-70.
8. Simon V, Ho DD, Abdool Karim Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *The Lancet*. agosto de 2006;368(9534):489-504.
9. Douek DC, Picker LJ, Koup RA. T cell dynamics in HIV-1 infection. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:265-304.
10. Ramratnam B, Bonhoeffer S, Binley J, Hurley A, Zhang L, Mittler JE, et al. Rapid production and clearance of HIV-1 and hepatitis C virus assessed by large volume plasma apheresis. *Lancet Lond Engl*. 20 de noviembre de 1999;354(9192):1782-5.
11. Giorgi JV, Hultin LE, McKeating JA, Johnson TD, Owens B, Jacobson LP, et al. Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage. *J Infect Dis*. abril de 1999;179(4):859-70.
12. Chun TW, Carruth L, Finzi D, Shen X, DiGiuseppe JA, Taylor H, et al. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. *Nature*. 8 de mayo de 1997;387(6629):183-8.
13. Chun TW, Engel D, Mizell SB, Ehler LA, Fauci AS. Induction of HIV-1 Replication in Latently Infected CD4+ T Cells Using a Combination of Cytokines. *J Exp Med*. 1 de julio de 1998;188(1):83-91.
14. Chun TW, Fauci AS. Latent reservoirs of HIV: obstacles to the eradication of virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 28 de septiembre de 1999;96(20):10958-61.
15. Chun TW, Stuyver L, Mizell SB, Ehler LA, Mican JA, Baseler M, et al. Presence of an inducible HIV-1 latent reservoir during highly active antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 25 de noviembre de 1997;94(24):13193-7.
16. Davey RT, Bhat N, Yoder C, Chun TW, Metcalf JA, Dewar R, et al. HIV-1 and T cell dynamics after interruption of highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients with a history of sustained viral suppression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 21 de diciembre de 1999;96(26):15109-14.
17. Finzi D, Hermankova M, Pierson T, Carruth LM, Buck C, Chaisson RE, et al. Identification of a Reservoir for HIV-1 in Patients on Highly Active Antiretroviral Therapy. *Science*. 14 de

28

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 6591390 Código de verificación: T0lGpZjt

Firmado por: Agustín Valenzuela Fernández
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 05/07/2024 17:49:54

Alba Tirado Correa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2024 17:50:24

noviembre de 1997;278(5341):1295-300.

18. Hermankova M, Siliciano JD, Zhou Y, Monie D, Chadwick K, Margolick JB, et al. Analysis of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Gene Expression in Latently Infected Resting CD4⁺ T Lymphocytes In Vivo. *J Virol.* julio de 2003;77(13):7383-92.
19. Perelson AS, Essunger P, Cao Y, Vesanen M, Hurley A, Saksela K, et al. Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy. *Nature.* mayo de 1997;387(6629):188-91.
20. Rosenbloom DIS, Hill AL, Laskey SB, Siliciano RF. Re-evaluating evolution in the HIV reservoir. *Nature.* 23 de noviembre de 2017;551(7681):E6-9.
21. Wong JK, Günthard HF, Havlir DV, Zhang ZQ, Haase AT, Ignacio CC, et al. Reduction of HIV-1 in blood and lymph nodes following potent antiretroviral therapy and the virologic correlates of treatment failure. *Proc Natl Acad Sci.* 11 de noviembre de 1997;94(23):12574-9.
22. Fernández-Ortega C, Ramírez A, Casillas D, Paneque T, Ubieta R, Dubed M, et al. Identification of Vimentin as a Potential Therapeutic Target against HIV Infection. *Viruses.* 15 de junio de 2016;8(6):98.
23. De Armas-Rillo L, Valera M, Marrero-Hernández S, Valenzuela-Fernández A. Membrane dynamics associated with viral infection. *Rev Med Virol.* mayo de 2016;26(3):146-60.
24. Mandavilli, A. 2022. <https://www.nytimes.com/2022/02/15/health/hiv-cure-cord-blood.html>.
25. Rapaport, L. 2022. <https://www.everydayhealth.com/hiv-aids/new-treatment-on-track-to-cure-woman-of-hiv/>.
26. Ryan, B. 2022. <https://www.nbcnews.com/nbc-out/out-health-and-wellness/scientists-possibly-cured-hiv-woman-first-time-rcna16196>.
27. Highleyman, L. 2022. <https://www.aidsmap.com/news/feb-2022/new-york-woman-free-hiv-14-months-after-stem-cell-transplant>.
28. MayoClinic. 2022. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hiv-aids/symptoms-causes/syc-20373524>.
29. Hsu J, Van Besien K, Glesby MJ, Pahwa S, Coletti A, Warshaw MG, et al. HIV-1 remission and possible cure in a woman after haplo-cord blood transplant. *Cell.* marzo de 2023;186(6):1115-1126.e8.
30. Fernández MN, Regidor C, Cabrera R, García-Marco JA, Forés R, Sanjuán I, et al. Unrelated umbilical cord blood transplants in adults: Early recovery of neutrophils by supportive co-transplantation of a low number of highly purified peripheral blood CD34⁺ cells from an HLA-haploidentical donor. *Exp Hematol.* junio de 2003;31(6):535-44.
31. Liu H, Rich ES, Godley L, Odenike O, Joseph L, Marino S, et al. Reduced-intensity

29

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 6591390 Código de verificación: T0lGpZjt

Firmado por: Agustín Valenzuela Fernández
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 05/07/2024 17:49:54

Alba Tirado Correa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2024 17:50:24

- conditioning with combined haploidentical and cord blood transplantation results in rapid engraftment, low GVHD, and durable remissions. *Blood*. 8 de diciembre de 2011;118(24):6438-45.
32. New Case of Possible HIV Cure Reported - amfAR, The Foundation for AIDS Research.
33. <https://irsicaixa.es/en/battle-between-host-and-donor-immunity-crucial-reducing-hiv-reservoir-after-stem-cell-transplant>.
34. Campbell EM, Hope TJ. HIV-1 capsid: the multifaceted key player in HIV-1 infection. *Nat Rev Microbiol*. agosto de 2015;13(8):471-83.
35. Arhel N. Revisiting HIV-1 uncoating. *Retrovirology*. 17 de noviembre de 2010;7:96.
36. Goodsell DS. Illustrations of the HIV life cycle. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;389:243-52.
37. Sutton J, Dotson D, Dong X. Molecular Events in Late Stages of HIV-1 Replication. *JSM Microbiol*. 2013;1(1):1004.
38. Freed EO. HIV-1 assembly, release and maturation. *Nat Rev Microbiol*. agosto de 2015;13(8):484-96.
39. Mailler E, Bernacchi S, Marquet R, Paillart JC, Vivet-Boudou V, Smyth R. The Life-Cycle of the HIV-1 Gag–RNA Complex. *Viruses*. 10 de septiembre de 2016;8(9):248.
40. Stevenson M. HIV-1 pathogenesis. *Nat Med*. julio de 2003;9(7):853-60.
41. Barroso-González J, García-Expósito L, Puigdomènech I, De Armas-Rillo L, Machado JD, Blanco J, et al. Viral infection: Moving through complex and dynamic cell-membrane structures. *Commun Integr Biol*. julio de 2011;4(4):398-408.
42. Gruenberg J. Viruses and endosome membrane dynamics. *Curr Opin Cell Biol*. agosto de 2009;21(4):582-8.
43. Kim HJ, Lee S, Jung JU. When autophagy meets viruses: a double-edged sword with functions in defense and offense. *Semin Immunopathol*. diciembre de 2010;32(4):323-41.
44. Weissenhorn W, Poudevigne E, Effantin G, Bassereau P. How to get out: ssRNA enveloped viruses and membrane fission. *Curr Opin Virol*. abril de 2013;3(2):159-67.
45. Cabrera-Rodríguez R, Pérez-Yanes S, Estévez-Herrera J, Márquez-Arce D, Cabrera C, Espert L, et al. The Interplay of HIV and Autophagy in Early Infection. *Front Microbiol*. 2021;12:661446.
46. Cabrera-Rodríguez R, Pérez-Yanes S, Lorenzo-Sánchez I, Estévez-Herrera J, García-Luis J, Trujillo-González R, et al. TDP-43 Controls HIV-1 Viral Production and Virus Infectiveness. *Int J Mol Sci*. 21 de abril de 2023;24(8):7658.
47. Marrero-Hernández S, Márquez-Arce D, Cabrera-Rodríguez R, Estévez-Herrera J, Pérez-Yanes S, Barroso-González J, et al. HIV-1 Nef Targets HDAC6 to Assure Viral Production and Virus

30

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 6591390 Código de verificación: T0lGpZjt

Firmado por: Agustín Valenzuela Fernández
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 05/07/2024 17:49:54

Alba Tirado Correa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2024 17:50:24

Infection. Front Microbiol. 2019;10:2437.

48. Melikyan GB. Common principles and intermediates of viral protein-mediated fusion: the HIV-1 paradigm. Retrovirology. 10 de diciembre de 2008;5:111.

49. Markosyan RM, Cohen FS, Melikyan GB. HIV-1 Envelope Proteins Complete Their Folding into Six-helix Bundles Immediately after Fusion Pore Formation. Guidotti G, editor. Mol Biol Cell. marzo de 2003;14(3):926-38.

50. Melikyan GB, Markosyan RM, Hemmati H, Delmedico MK, Lambert DM, Cohen FS. Evidence that the transition of HIV-1 gp41 into a six-helix bundle, not the bundle configuration, induces membrane fusion. J Cell Biol. 16 de octubre de 2000;151(2):413-23.

51. Jiang S, Lin K, Strick N, Neurath AR. HIV-1 inhibition by a peptide. Nature. 9 de septiembre de 1993;365(6442):113.

52. Furuta RA, Wild CT, Weng Y, Weiss CD. Capture of an early fusion-active conformation of HIV-1 gp41. Nat Struct Biol. abril de 1998;5(4):276-9.

53. Shu W, Liu J, Ji H, Radigen L, Jiang S, Lu M. Helical Interactions in the HIV-1 gp41 Core Reveal Structural Basis for the Inhibitory Activity of gp41 Peptides. Biochemistry. 1 de febrero de 2000;39(7):1634-42.

54. Müller TG, Zila V, Müller B, Kräusslich HG. Nuclear Capsid Uncoating and Reverse Transcription of HIV-1. Annu Rev Virol. 29 de septiembre de 2022;9(1):261-84.

55. Ellison V, Abrams H, Roe T, Lifson J, Brown P. Human immunodeficiency virus integration in a cell-free system. J Virol. junio de 1990;64(6):2711-5.

56. Farnet CM, Haseltine WA. Integration of human immunodeficiency virus type 1 DNA in vitro. Proc Natl Acad Sci U S A. junio de 1990;87(11):4164-8.

57. Vink C, Van Gent DC, Plasterk RH. Integration of human immunodeficiency virus types 1 and 2 DNA in vitro by cytoplasmic extracts of Moloney murine leukemia virus-infected mouse NIH 3T3 cells. J Virol. octubre de 1990;64(10):5219-22.

58. Lucic M, Siliciano RF. Nuclear landscape of HIV-1 infection and integration. Nat Rev Microbiol. febrero de 2017;15(2):69-82.

59. Blanco-Rodríguez G, Gazi A, Monel B, Frabetti S, Scoca V, Mueller F, et al. Remodeling of the Core Leads HIV-1 Preintegration Complex into the Nucleus of Human Lymphocytes. Kirchhoff F, editor. J Virol. 18 de mayo de 2020;94(11):e00135-20.

60. Marini B, Kertesz-Farkas A, Ali H, Lucic B, Lisek K, Manganaro L, et al. Nuclear architecture dictates HIV-1 integration site selection. Nature. mayo de 2015;521(7551):227-31.

61. Craigie R, Bushman FD. HIV DNA Integration. Cold Spring Harb Perspect Med. 1 de julio de 2012;2(7):a006890-a006890.

62. Avettand-Fènoël V, Hocqueloux L, Ghosn J, Cheret A, Frange P, Melard A, et al. Total HIV-

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 6591390 Código de verificación: T0lGpZjt

Firmado por: Agustín Valenzuela Fernández
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 05/07/2024 17:49:54

Alba Tirado Correa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2024 17:50:24

1 DNA, a Marker of Viral Reservoir Dynamics with Clinical Implications. Clin Microbiol Rev. octubre de 2016;29(4):859-80.

63. Henderson LJ, Reoma LB, Kovacs JA, Nath A. Advances toward Curing HIV-1 Infection in Tissue Reservoirs. Pierson TC, editor. J Virol. 17 de enero de 2020;94(3):e00375-19.

64. Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, Margolick JB, Chadwick K, Pierson T, et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. Nat Med. mayo de 1999;5(5):512-7.

65. Wong JK, Hezareh M, Günthard HF, Havlir DV, Ignacio CC, Spina CA, et al. Recovery of Replication-Competent HIV Despite Prolonged Suppression of Plasma Viremia. Science. 14 de noviembre de 1997;278(5341):1291-5.

66. Eisele E, Siliciano RF. Redefining the viral reservoirs that prevent HIV-1 eradication. Immunity. 21 de septiembre de 2012;37(3):377-88.

67. Brown A, Zhang H, Lopez P, Pardo CA, Gartner S. In vitro modeling of the HIV-macrophage reservoir. J Leukoc Biol. 21 de agosto de 2006;80(5):1127-35.

68. Gartner S, Markovits P, Markovitz DM, Kaplan MH, Gallo RC, Popovic M. The Role of Mononuclear Phagocytes in HTLV-III/LAV Infection. Science. 11 de julio de 1986;233(4760):215-9.

69. Kelly J, Beddall MH, Yu D, Iyer SR, Marsh JW, Wu Y. Human macrophages support persistent transcription from unintegrated HIV-1 DNA. Virology. marzo de 2008;372(2):300-12.

70. Imamichi H, Dewar RL, Adelsberger JW, Rehm CA, O'Doherty U, Paxinos EE, et al. Defective HIV-1 proviruses produce novel protein-coding RNA species in HIV-infected patients on combination antiretroviral therapy. Proc Natl Acad Sci. 2 de agosto de 2016;113(31):8783-8.

71. Crooks AM, Bateson R, Cope AB, Dahl NP, Griggs MK, Kuruc JD, et al. Precise Quantitation of the Latent HIV-1 Reservoir: Implications for Eradication Strategies. J Infect Dis. 1 de noviembre de 2015;212(9):1361-5.

72. Cohn LB, Chomont N, Deeks SG. The Biology of the HIV-1 Latent Reservoir and Implications for Cure Strategies. Cell Host Microbe. abril de 2020;27(4):519-30.

73. Roche M, Tumpach C, Symons J, Gartner M, Anderson JL, Khoury G, et al. CXCR4-Using HIV Strains Predominate in Naive and Central Memory CD4 + T Cells in People Living with HIV on Antiretroviral Therapy: Implications for How Latency Is Established and Maintained. Kirchhoff F, editor. J Virol. 28 de febrero de 2020;94(6):e01736-19.

74. Venanzi Rullo E, Cannon L, Pinzone MR, Ceccarelli M, Nunnari G, O'Doherty U. Genetic Evidence That Naive T Cells Can Contribute Significantly to the Human Immunodeficiency Virus Intact Reservoir: Time to Re-evaluate Their Role. Clin Infect Dis. 27 de noviembre de 2019;69(12):2236-7.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 6591390 Código de verificación: T0lGpZjt

Firmado por: Agustín Valenzuela Fernández
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 05/07/2024 17:49:54

Alba Tirado Correa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2024 17:50:24

75. Buzon MJ, Sun H, Li C, Shaw A, Seiss K, Ouyang Z, et al. HIV-1 persistence in CD4+ T cells with stem cell–like properties. *Nat Med.* febrero de 2014;20(2):139-42.
76. Chomont N, El-Far M, Ancuta P, Trautmann L, Procopio FA, Yassine-Diab B, et al. HIV reservoir size and persistence are driven by T cell survival and homeostatic proliferation. *Nat Med.* agosto de 2009;15(8):893-900.
77. 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.* 10 de noviembre de 2014;5:5407.
78. Eriksson S, Graf EH, Dahl V, Strain MC, Yuki SA, Lysenko ES, et al. Comparative Analysis of Measures of Viral Reservoirs in HIV-1 Eradication Studies. Douek DC, editor. *PLoS Pathog.* 14 de febrero de 2013;9(2):e1003174.
79. Svitkina T. The Actin Cytoskeleton and Actin-Based Motility. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* enero de 2018;10(1):a018267.
80. Naghavi MH. HIV-1 capsid exploitation of the host microtubule cytoskeleton during early infection. *Retrovirology.* 6 de julio de 2021;18(1):19.
81. Jones JCR, Kam CY, Harmon RM, Woychek AV, Hopkinson SB, Green KJ. Intermediate Filaments and the Plasma Membrane. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* enero de 2017;9(1):a025866.
82. Cabrera-Rodríguez R, Hebmann V, Marfil S, Pernas M, Marrero-Hernández S, Cabrera C, et al. HIV-1 envelope glycoproteins isolated from Viremic Non-Progressor individuals are fully functional and cytopathic. *Sci Rep.* 3 de abril de 2019;9(1):5544.
83. Cabrera-Rodríguez R, Pérez-Yanes S, Montelongo R, Lorenzo-Salazar JM, Estévez-Herrera J, García-Luis J, et al. Transactive Response DNA-Binding Protein (TARDBP/TDP-43) Regulates Cell Permissivity to HIV-1 Infection by Acting on HDAC6. *Int J Mol Sci.* 31 de mayo de 2022;23(11):6180.
84. Doms RW. Beyond Receptor Expression: The Influence of Receptor Conformation, Density, and Affinity in HIV-1 Infection. *Virology.* octubre de 2000;276(2):229-37.
85. Kuhmann SE, Platt EJ, Kozak SL, Kabat D. Cooperation of multiple CCR5 coreceptors is required for infections by human immunodeficiency virus type 1. *J Virol.* agosto de 2000;74(15):7005-15.
86. Pérez-Yanes S, Pernas M, Marfil S, Cabrera-Rodríguez R, Ortiz R, Urrea V, et al. The Characteristics of the HIV-1 Env Glycoprotein Are Linked With Viral Pathogenesis. *Front Microbiol.* 2022;13:763039.
87. Valera MS, De Armas-Rillo L, Barroso-González J, Ziglio S, Batisse J, Dubois N, et al. The HDAC6/APOBEC3G complex regulates HIV-1 infectiveness by inducing Vif autophagic

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 6591390 Código de verificación: T0lGpZjt

Firmado por: Agustín Valenzuela Fernández
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 05/07/2024 17:49:54

Alba Tirado Correa
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2024 17:50:24

degradation. *Retrovirology*. diciembre de 2015;12(1):53.

88. Barrero-Villar M, Cabrero JR, Gordón-Alonso M, Barroso-González J, Álvarez-Losada S, Muñoz-Fernández MÁ, et al. Moesin is required for HIV-1-induced CD4-CXCR4 interaction, F-actin redistribution, membrane fusion and viral infection in lymphocytes. *J Cell Sci*. 1 de enero de 2009;122(1):103-13.

89. Gordón-Alonso M, Sala-Valdés M, Rocha-Perugini V, Pérez-Hernández D, López-Martín S, Ursa A, et al. EWI-2 Association with α -Actinin Regulates T Cell Immune Synapses and HIV Viral Infection. *J Immunol*. 15 de julio de 2012;189(2):689-700.

90. Yin W, Li W, Li Q, Liu Y, Liu J, Ren M, et al. Real-time imaging of individual virion-triggered cortical actin dynamics for human immunodeficiency virus entry into resting CD4 T cells. *Nanoscale*. 7 de enero de 2020;12(1):115-29.

91. Barrero-Villar M, Barroso-González J, Cabrero JR, Gordón-Alonso M, Alvarez-Losada S, Muñoz-Fernández MA, et al. PI4P5-kinase Ialpha is required for efficient HIV-1 entry and infection of T cells. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 de noviembre de 2008;181(10):6882-8.

92. Jiménez-Baranda S, Gómez-Moutón C, Rojas A, Martínez-Prats L, Mira E, Ana Lacalle R, et al. Filamin-A regulates actin-dependent clustering of HIV receptors. *Nat Cell Biol*. julio de 2007;9(7):838-46.

93. García-Expósito L, Ziglio S, Barroso-González J, De Armas-Rillo L, Valera MS, Zipeto D, et al. Gelsolin activity controls efficient early HIV-1 infection. *Retrovirology*. diciembre de 2013;10(1):39.

94. Yoder A, Yu D, Dong L, Iyer SR, Xu X, Kelly J, et al. HIV Envelope-CXCR4 Signaling Activates Cofilin to Overcome Cortical Actin Restriction in Resting CD4 T Cells. *Cell*. septiembre de 2008;134(5):782-92.

95. Bretscher A. Regulation of cortical structure by the ezrin-radixin-moesin protein family. *Curr Opin Cell Biol*. febrero de 1999;11(1):109-16.

96. Logan MR, Mandato CA. Regulation of the actin cytoskeleton by PIP2 in cytokinesis. *Biol Cell*. junio de 2006;98(6):377-88.

97. Lankes WT, Furthmayr H. Moesin: a member of the protein 4.1-talin-ezrin family of proteins. *Proc Natl Acad Sci*. octubre de 1991;88(19):8297-301.

98. Ling K, Schill NJ, Wagoner MP, Sun Y, Anderson RA. Movin' on up: the role of PtdIns(4,5)P2 in cell migration. *Trends Cell Biol*. junio de 2006;16(6):276-84.

99. Kühn S, Geyer M. Formins as effector proteins of Rho GTPases. *Small GTPases*. 3 de julio de 2014;5(3):e983876.

100. Ridley AJ. Rho GTPase signalling in cell migration. *Curr Opin Cell Biol*. octubre de 2015;36:103-12.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 6591390 Código de verificación: T0lGpZjt

Firmado por: Agustín Valenzuela Fernández
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 05/07/2024 17:49:54

Alba Tirado Correa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2024 17:50:24

101. Delaney MK, Malikov V, Chai Q, Zhao G, Naghavi MH. Distinct functions of diaphanous-related formins regulate HIV-1 uncoating and transport. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 15 de agosto de 2017 [citado 29 de mayo de 2024];114(33). Disponible en: <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1700247114>
102. Aiken C, Trono D. Nef stimulates human immunodeficiency virus type 1 proviral DNA synthesis. *J Virol*. agosto de 1995;69(8):5048-56.
103. Cavrois M, Neidleman J, Yonemoto W, Fenard D, Greene WC. HIV-1 virion fusion assay: uncoating not required and no effect of Nef on fusion. *Virology*. 10 de octubre de 2004;328(1):36-44.
104. Liu Y, Belkina NV, Shaw S. HIV Infection of T Cells: Actin-in and Actin-out. *Sci Signal* [Internet]. 14 de abril de 2009 [citado 29 de mayo de 2024];2(66). Disponible en: <https://www.science.org/doi/10.1126/scisignal.266pe23>
105. Casado C, Marrero-Hernández S, Márquez-Arce D, Pernas M, Marfil S, Borràs-Grañana F, et al. Viral Characteristics Associated with the Clinical Nonprogressor Phenotype Are Inherited by Viruses from a Cluster of HIV-1 Elite Controllers. Paraskevis D, editor. *mBio*. 2 de mayo de 2018;9(2):e02338-17.
106. Valenzuela-Fernández A, Alvarez S, Gordon-Alonso M, Barrero M, Ursa A, Cabrero JR, et al. Histone deacetylase 6 regulates human immunodeficiency virus type 1 infection. *Mol Biol Cell*. noviembre de 2005;16(11):5445-54.
107. Matsuyama A, Shimazu T, Sumida Y, Saito A, Yoshimatsu Y, Seigneurin-Berny D, et al. In vivo destabilization of dynamic microtubules by HDAC6-mediated deacetylation. *EMBO J*. 16 de diciembre de 2002;21(24):6820-31.
108. Hubbert C, Guardiola A, Shao R, Kawaguchi Y, Ito A, Nixon A, et al. HDAC6 is a microtubule-associated deacetylase. *Nature*. mayo de 2002;417(6887):455-8.
109. Zhao Z, Xu H, Gong W. Histone Deacetylase 6 (HDAC6) Is an Independent Deacetylase for α -Tubulin. *Protein Pept Lett*. 1 de mayo de 2010;17(5):555-8.
110. Miyake Y, Keusch JJ, Wang L, Saito M, Hess D, Wang X, et al. Structural insights into HDAC6 tubulin deacetylation and its selective inhibition. *Nat Chem Biol*. septiembre de 2016;12(9):748-54.
111. Osseni A, Ravel-Chapuis A, Thomas JL, Gache V, Schaeffer L, Jasmin BJ. HDAC6 regulates microtubule stability and clustering of AChRs at neuromuscular junctions. *J Cell Biol*. 3 de agosto de 2020;219(8):e201901099.
112. Valenzuela-Fernández A, Cabrera-Rodríguez R, Casado C, Pérez-Yanes S, Pernas M, García-Luis J, et al. Contribution of the HIV-1 Envelope Glycoprotein to AIDS Pathogenesis and Clinical Progression. *Biomedicines*. 2 de septiembre de 2022;10(9):2172.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 6591390 Código de verificación: T0lGpZjt

Firmado por: Agustín Valenzuela Fernández
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 05/07/2024 17:49:54

Alba Tirado Correa
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2024 17:50:24

113. Fiesel FC, Voigt A, Weber SS, Van Den Haute C, Waldenmaier A, Görner K, et al. Knockdown of transactive response DNA-binding protein (TDP-43) downregulates histone deacetylase 6. *EMBO J.* 6 de enero de 2010;29(1):209-21.
114. Bulinski JC. Microtubule Modification: Acetylation Speeds Anterograde Traffic Flow. *Curr Biol.* enero de 2007;17(1):R18-20.
115. Reed NA, Cai D, Blasius TL, Jih GT, Meyhofer E, Gaertig J, et al. Microtubule acetylation promotes kinesin-1 binding and transport. *Curr Biol CB.* 7 de noviembre de 2006;16(21):2166-72.
116. Balabanian L, Berger CL, Hendricks AG. Acetylated Microtubules Are Preferentially Bundled Leading to Enhanced Kinesin-1 Motility. *Biophys J.* 3 de octubre de 2017;113(7):1551-60.
117. Hammond JW, Huang CF, Kaech S, Jacobson C, Banker G, Verhey KJ. Posttranslational Modifications of Tubulin and the Polarized Transport of Kinesin-1 in Neurons. *Holzbaur E, editor. Mol Biol Cell.* 15 de febrero de 2010;21(4):572-83.
118. Palazzo AF, Cook TA, Alberts AS, Gundersen GG. mDia mediates Rho-regulated formation and orientation of stable microtubules. *Nat Cell Biol.* agosto de 2001;3(8):723-9.
119. Malikov V, Da Silva ES, Jovasevic V, Bennett G, De Souza Aranha Vieira DA, Schulte B, et al. HIV-1 capsids bind and exploit the kinesin-1 adaptor FEZ1 for inward movement to the nucleus. *Nat Commun.* 30 de marzo de 2015;6(1):6660.
120. Malikov V, Naghavi MH. Localized Phosphorylation of a Kinesin-1 Adaptor by a Capsid-Associated Kinase Regulates HIV-1 Motility and Uncoating. *Cell Rep.* septiembre de 2017;20(12):2792-9.
121. Sabo Y, Walsh D, Barry DS, Tinaztepe S, de los Santos K, Goff SP, et al. HIV-1 Induces the Formation of Stable Microtubules to Enhance Early Infection. *Cell Host Microbe.* noviembre de 2013;14(5):535-46.
122. Akhmanova A, Hoogenraad CC, Drabek K, Stepanova T, Dortland B, Verkerk T, et al. CLASPs Are CLIP-115 and -170 Associating Proteins Involved in the Regional Regulation of Microtubule Dynamics in Motile Fibroblasts. *Cell.* marzo de 2001;104(6):923-35.
123. Efimov A, Kharitonov A, Efimova N, Loncarek J, Miller PM, Andreyeva N, et al. Asymmetric CLASP-Dependent Nucleation of Noncentrosomal Microtubules at the trans-Golgi Network. *Dev Cell.* junio de 2007;12(6):917-30.
124. Schoenfeld TA, McKerracher L, Obar R, Vallee RB. MAP 1A and MAP 1B are structurally related microtubule associated proteins with distinct developmental patterns in the CNS. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* mayo de 1989;9(5):1712-30.
125. Mann SS, Hammarback JA. Molecular characterization of light chain 3. A microtubule

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 6591390 Código de verificación: T0lGpZjt

Firmado por: Agustín Valenzuela Fernández
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 05/07/2024 17:49:54

Alba Tirado Correa
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2024 17:50:24

- binding subunit of MAP1A and MAP1B. J Biol Chem. 15 de abril de 1994;269(15):11492-7.
126. Wang QJ, Ding Y, Kohtz S, Mizushima N, Cristea IM, Rout MP, et al. Induction of Autophagy in Axonal Dystrophy and Degeneration. J Neurosci. 2 de agosto de 2006;26(31):8057-68.
127. Xie R, Nguyen S, McKeenan K, Wang F, McKeenan WL, Liu L. Microtubule-associated protein 1S (MAP1S) bridges autophagic components with microtubules and mitochondria to affect autophagosomal biogenesis and degradation. J Biol Chem. 25 de marzo de 2011;286(12):10367-77.
128. McDonald D, Vodicka MA, Lucero G, Svitkina TM, Borisy GG, Emerman M, et al. Visualization of the intracellular behavior of HIV in living cells. J Cell Biol. 11 de noviembre de 2002;159(3):441-52.
129. Arhel N, Genovesio A, Kim KA, Miko S, Perret E, Olivo-Marin JC, et al. Quantitative four-dimensional tracking of cytoplasmic and nuclear HIV-1 complexes. Nat Methods. octubre de 2006;3(10):817-24.
130. Taylor AC. MICROTUBULES IN THE MICROSPIKES AND CORTICAL CYTOPLASM OF ISOLATED CELLS. J Cell Biol. 1 de febrero de 1966;28(2):155-68.
131. Ishikawa H, Bischoff R, Holtzer H. Formation of arrowhead complexes with heavy meromyosin in a variety of cell types. J Cell Biol. noviembre de 1969;43(2):312-28.
132. Goldman R, Follett E. The structure of the major cell processes of isolated BHK21 fibroblasts. Exp Cell Res. octubre de 1969;57(2-3):263-76.
133. Goldman RD. THE ROLE OF THREE CYTOPLASMIC FIBERS IN BHK-21 CELL MOTILITY. J Cell Biol. 1 de diciembre de 1971;51(3):752-62.
134. Starger JM, Goldman RD. Isolation and preliminary characterization of 10-nm filaments from baby hamster kidney (BHK-21) cells. Proc Natl Acad Sci. junio de 1977;74(6):2422-6.
135. Quax W, Egberts WV, Hendriks W, Quax-Jeuken Y, Bloemendal H. The structure of the vimentin gene. Cell. noviembre de 1983;35(1):215-23.
136. Thomas EK, Connelly RJ, Pennathur S, Dubrovsky L, Haffar OK, Bukrinsky MI. Anti-idiotypic Antibody to the V3 Domain of gp120 Binds to Vimentin: A Possible Role of Intermediate Filaments in the Early Steps of HIV-1 Infection Cycle. Viral Immunol. enero de 1996;9(2):73-87.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 6591390 Código de verificación: T0lGpZjt

Firmado por: Agustín Valenzuela Fernández
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha 05/07/2024 17:49:54

Alba Tirado Correa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2024 17:50:24