

Caracterización molecular de correceptores y citocina en pacientes cubanos VIH/sida

Molecular characterization of coreceptors and cytokine in Cuban HIV/AIDS patients

Daymé Hernández Requejo¹ <https://orcid.org/0000-0002-3325-6219>

Deyanira García Gómez² <https://orcid.org/0000-0003-4900-6019>

Juan Mario Junco Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0002-8209-1254>

Rosario Gravier Hernández¹ <https://orcid.org/0000-0003-3080-4918>

María Cristina Godínez López¹ <https://orcid.org/0000-0003-3391-7248>

Luis Enrique Jerez Puebla¹ <https://orcid.org/0000-0002-5343-0421>

Enrique Iglesias Pérez³ <https://orcid.org/0000-0002-9294-9349>

Claudia Lizeth Cueto Aragón⁴ <https://orcid.org/0009-0007-4017-6608>

Héctor R. Pérez Gómez⁵ <https://orcid.org/0000-0003-2126-119X>

Yaxsier de Armas Rodríguez^{1,5,6 *} <https://orcid.org/0000-0002-6255-5525>

¹ Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK), La Habana, Cuba.

² Instituto de Reumatología, Departamento de Inmunología, La Habana, Cuba.

³ Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Departamento de Vacunas, La Habana, Cuba.

⁴ Hospital Infantil "Eva Sámano de López Mateos", Michoacán, México.

⁵ Instituto de Patología Infecciosa y Experimental "Francisco Ruiz Sánchez", Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.

⁶ Departamento de Microbiología y Patología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.

* Autor para la correspondencia: yaxsier.dearmas@academicos.udg.mx;
yaxsier2017@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Los polimorfismos genéticos de los correceptores de quimioquinas beta tipo 2 y 5, así como la citocina factor de necrosis tumoral alfa están asociados con la inmunopatogenia de VIH.

Objetivo: Identificar polimorfismos en los genes codificantes para la citocina y los correceptores analizados y su relación con los niveles de Linfocitos CD4+ y carga viral en los pacientes VIH/sida.

Métodos: Se realizó un estudio de corte transversal en 50 pacientes cubanos con VIH/sida, ingresados en el Centro Hospitalario del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" durante los meses de septiembre a noviembre de 2018. Se determinó el polimorfismo de los genes codificantes para los correceptores y citocina analizada mediante la reacción en cadena de la polimerasa y la restricción enzimática, respectivamente.

Resultados: En los pacientes estudiados predominó el genotipo salvaje para los tres genes analizados. En el caso de los correceptores de quimiocinas beta tipo 2 (54 %) y (92 %) para el tipo 5. Para el gen que codifica para el factor de necrosis tumoral alfa fue de 70 %. Solo cuatro individuos presentaron la delección de 32 pares de bases para el correceptor tipo 5. Para este mismo correceptor no se encontró la variante homocigótica del gen. El análisis global de todas las variantes genéticas obtenidas arrojó prevalencia del 44 % de los genotipos salvajes en los tres genes. En el estudio no existió relación estadísticamente significativa entre los polimorfismos predominantes y los niveles de Linfocitos CD4+ y la carga viral.

Conclusiones: Se describe por primera vez en el país el polimorfismo del factor de necrosis tumoral alfa en pacientes VIH/sida. Se corroboran datos anteriores para el polimorfismo de los correceptores de quimiocinas beta tipo 2 y 5. Los hallazgos

encontrados ofrecen una base científica sobre la inmunopatogenia de la enfermedad en Cuba y pueden ser útiles para orientar desde el punto de vista clínico para realizar tratamiento oportunamente y evitar complicaciones.

Palabras clave: VIH/sida; correceptores de quimiocinas; citocina; carga viral; Linfocitos CD4+; Cuba.

ABSTRACT

Introduction: Genetic polymorphisms of beta-type 2 and 5 chemokine co-receptors, as well as tumor necrosis factor alpha cytokine, are associated with HIV immunopathogenesis.

Objective: To identify polymorphisms in the genes encoding the cytokine and co-receptors analyzed and their relationship with CD4+ lymphocyte levels and viral load in HIV/AIDS patients.

Methods: A cross-sectional study was conducted in 50 Cuban patients with HIV/AIDS admitted to the Hospital Center of the Pedro Kourí Institute of Tropical Medicine between September and November 2018. The polymorphism of the genes encoding the co-receptors and cytokine analyzed was determined by polymerase chain reaction and enzyme restriction, respectively.

Results: The wild genotype predominated in the patients studied for the three genes analyzed. In the case of beta type 2 chemokine co-receptors was (54 %) and (92 %) for type 5. For the gene encoding tumor necrosis factor alpha, it was 70 %. Only four individuals presented the deletion of 32 base pairs for the type 5 co-receptor. For this same co-receptor, the homozygous variant of the gene was not found. The overall analysis of all genetic variants obtained showed a prevalence of 44 % of wild-type genotypes in the three genes. In the study, there was no statistically significant relationship between the predominant polymorphisms and CD4+ lymphocyte levels and viral load.

Conclusions: The polymorphism of tumor necrosis factor alpha in HIV/AIDS patients is described for the first time in the country. In this study, previous data on the polymorphism of beta type 2 and 5 chemokine co-receptors are

corroborated. The findings provide a scientific basis for the immunopathogenesis of the disease in Cuba and may be useful from a clinical point of view in guiding timely treatment and avoiding complications.

Keywords: HIV/AIDS; chemokine co-receptors; cytokine; viral load; CD4+ lymphocytes; Cuba.

Recibido: 10/02/2025

Aceptado: 10/07/2025

Introducción

El virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y la respuesta inmune a la infección de este virus se ha estudiado extensamente desde su descubrimiento.⁽¹⁾ Más de 39,9 millones de personas en el mundo están infectadas con el VIH agente causal del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).⁽²⁾

Los receptores de quimioquinas que actúan como correceptores del VIH-1 y las moléculas de los antígenos leucocitarios humanos tienen gran influencia en la susceptibilidad, desarrollo y progresión del sida. (3) El VIH utiliza el receptor CD4+ y los correceptores de quimiocinas beta C-C tipo 5 (CCR5) y C-X-C tipo 4 (CXCR4) para infectar a las células dianas.⁽³⁾

La proteína CCR5 se expresa en los linfocitos T, macrófagos, células dendríticas y la microglía. Se describe que el receptor de quimioquinas tipo 5 influye significativamente en la replicación y progresión de la enfermedad.^(4,5) Se han identificado diferentes variantes genéticas como modificadoras de la evolución de la enfermedad, incluyendo la delección de 32-bp introduciendo un codón de parada anticipadamente (*ccr5Δ32*) y variantes mutadas en el promotor del gen *ccr5*.^(4,5,6) La variante homocigótica *ccr5 Δ32/Δ32* causa resistencia a la infección por VIH.^(4,5)

El gen que codifica para el coreceptor de quimiocina C-C similar al tipo 2 (CCRL2) se encuentra ubicado en el brazo corto del cromosoma 3. Esta molécula atraviesa 7 veces la membrana celular y se relaciona con los receptores de quimiocinas c-c tipo 1 (CCR1), tipo 2 (CCR2), tipo 3 (CCR3) y CCR5.⁽⁷⁾ El gen *CCRL2* presenta gran homología con el *ccr5*. Estudios previos han descrito variaciones genéticas en *ccr3* y *CCRL2* que pueden contribuir con la regulación genética del VIH-1, unido a la conferida por variantes del coreceptor CCR5. La variante genética *CCRL2-Y167F* se asocia a la progresión hacia sida.^(6,7)

La citocina factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) actúa como mediador proinflamatorio y se sintetiza principalmente por macrófagos y linfocitos T. Sus ligandos son el TNF- α R1 y R2.⁽⁸⁾ El gen *TNF- α* se localiza en la región del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase III en el cromosoma 6 (p 21.3) y se asocia con la patogénesis de muchas enfermedades autoinmunes, inflamatorias e infecciosas como el VIH.⁽⁹⁾ Existen varios polimorfismos, entre los que destacan las transiciones G-A en la posición 238, G-A en la posición 308 y la C-A en la posición 863.^(8,9) Varios estudios muestran resultados y conclusiones diversas sobre la influencia del polimorfismo genético del *TNF- α -308 G/A* con su asociación con la patogénesis de la infección por VIH-1.⁽⁹⁾

La variabilidad interindividual en la susceptibilidad a la infección por VIH-1, la transmisión, la progresión de la enfermedad y la respuesta a la terapia antirretroviral pueden ser atribuidas, entre otras causas, a la variabilidad de múltiples genes.^(1,3,6) Una mejor compresión de la base genética e inmunológica de la resistencia natural a la infección puede tener importantes implicaciones en el desarrollo de nuevas terapias y vacunas.⁽¹⁰⁾ El objetivo del estudio es identificar la frecuencia de los polimorfismos genéticos de los genes que codifican para los coreceptores CCR5, CCRL2 y la citocina TNF- α en un grupo de pacientes cubanos VIH/sida, así como su relación con los Linfocitos CD4+ y carga viral.

Métodos

Se realizó un estudio observacional de corte transversal. Se tomó como universo de estudio todos los pacientes diagnosticados con VIH/sida que se encontraron ingresados en el Centro Hospitalario Universitario del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” (IPK) durante los meses de septiembre a noviembre de 2018. La muestra fue no probabilística deliberada de 50 pacientes VIH/sida. Se seleccionaron los pacientes analizados mediante el empleo del muestreo por conveniencia.

Se extrajo el ADN de células mononucleares de sangre periférica utilizando el estuche comercial Qiagen DNeasy® Blood & Tissue (Hilden, Alemania). Para determinar el polimorfismo genético del coreceptor CCR5 se realizó la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) según lo descrito por Veloso y colaboradores en el 2010.⁽¹¹⁾ Para la identificación de los polimorfismos del gen *CCRL2* se utilizó la PCR-RFLP (polimorfismo de longitud de los fragmentos de restricción) con la enzima EcoRI (New England Biolabs, Ipswich, Massachusetts, EE. UU.).⁽⁵⁾ El polimorfismo *CCRL2-Y167F*, se detecta en la posición nucleotídica 204 según lo descrito por An P y colaboradores.⁽⁵⁾ Para el polimorfismo del *TNF-α* se utilizó la PCR-RFLP con la enzima Ncol (New England Biolabs, Ipswich, Massachusetts, EE. UU.).⁽⁸⁾ El mismo se localiza en la posición nucleotídica 308 siendo una sustitución G-A.⁽⁸⁾

Se realizó la detección de los Linfocitos CD4+ mediante un citómetro de flujo (CyFlow Space, PARTEC, Alemania) utilizando un kit de recuento de linfocitos CD4+ (Partec, Alemania) según el protocolo estándar recomendado por el fabricante (<https://www.labwrench.com/equipment/3318/partec-cyflow-ml>). Las cargas virales de VIH-1 en plasma se determinaron utilizando el estuche comercial Nuclisens Easy Q HIV-1 v2.0 (Biomérieux, Francia), que tiene un límite mínimo de detección de 10 copias de ARN/ml (https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/pqdx_0127_016_00_public_report_v3.pdf).

Para el almacenamiento de la información se confeccionó una base de datos en Microsoft Excel y el análisis estadístico de los datos se realizó con los softwares Epidat version 3.1 y GraphPad Prism 9.

Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas, la prueba de Chi-cuadrado (test exacto de Fisher, cuando la muestra fue menor de 5) y se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

Todos los procedimientos fueron conducidos de conformidad con la declaración de Helsinki y con la regulación cubana 3-2009 de buenas prácticas de laboratorio. La investigación fue aprobada por la comisión científica del Centro Hospitalario IPK y la Comisión de Ética con número de registro 19004. Todos los participantes recibieron información del estudio y se solicitó su consentimiento informado.

Resultados

En la tabla 1 se muestra la distribución por edad, sexo y color de la piel de los 50 pacientes VIH/sida ingresados en el Hospital del IPK incluidos en el estudio. La edad promedio fue de 40 años, con un predominio de pacientes masculinos (90 %) y de piel blanca (46 %).

Tabla 1- Características demográficas y marcadores de progresión de los pacientes VIH/sida diagnosticados en el IPK en el período de septiembre- noviembre 2018

Variables demográficas y marcadores de progresión	Atributos de clasificación	Valores	Porcentaje del total
Edad	Media y rango	40.5 (25 - 64)	-
Sexo	Masculino	45	90%
	Femenino	5	10%
Color de la Piel	Blanco	23	46%
	Mestizo	17	34%
	Negro	10	20%
Carga viral (copias ARN viral / mL)	Media y rango	43 678 (ND - 5747000)	-
Linfocitos T CD4+ (células / ?L)	Mediana y rango	313 (3 - 929)	-

ND: No detectable (< 10 copias ARN / mL)

Fuente: Historias Clínicas

Como se refleja en la tabla 2, el análisis molecular mostró un predominio del genotipo *ccr5 wt/wt* en 92 % de los pacientes. Solo 4 pacientes presentaron el polimorfismo heterocigótico *ccr5 wt/Δ32*. No se encontró la variante homocigótica *ccr5 Δ32/Δ32* en los pacientes estudiados. Por otra parte, el polimorfismo del correceptor CCRL2 que predominó en el estudio fue el *CCRL2 Y167F/Y167F* con 54 % y en el caso del TNF- α predominó la variante *TNF- α G/G* con 70 %.

Tabla 2- Distribución de los polimorfismos genéticos en los pacientes VIH/SIDA diagnosticados en el IPK en el período de septiembre- noviembre 2018

Polimorfismos Genéticos	No. de pacientes	Porcientos (%)
<i>ccr5 wt/wt</i>	46	92
<i>ccr5 wt/?32</i>	4	8
Presencia del alelo <i>wt</i>	-	96
Presencia del alelo <i>?32</i>	-	4
<i>CCRL2wt/Wt</i>	9	18
<i>CCRL2 Y167F/Y167F</i>	27	54
<i>CCRL2wt/ Y167F</i>	14	28
Presencia del alelo <i>wt</i>	-	32
Presencia del alelo <i>Y167F</i>	-	68
<i>TNF-?-308 G/G</i>	35	70
<i>TNF-? A/G</i>	9	18
<i>TNF-? A/A</i>	6	12
Presencia del alelo <i>G</i>	-	79
Presencia del alelo <i>A</i>	-	21

Wt: genotipo salvaje del gen

Fuente: Historias Clínicas

Por otro lado, no se encontró relación estadísticamente significativa ($p>0,05$) entre los polimorfismos predominantes detectados en el estudio y los Linfocitos CD4+ y la carga viral, respectivamente (tablas 3 y 4). Por dificultades técnicas no se pudo realizar la determinación de Linfocitos CD4+ y carga viral en dos pacientes.

Tabla 3- Relación entre los polimorfismos genéticos más frecuentes encontrados y los niveles de linfocitos CD4+ en los pacientes VIH/sida diagnosticados en el IPK en el período de septiembre- noviembre 2018 (total de pacientes 24). En dos pacientes incluidos en el estudio no fue posible la determinación de linfocitos T CD4+ (ver texto)

Conteos de linfocitos T CD4+	CCR5 wt/wt CCRL2 Y167F/Y167F TNF-?-308 G/G		CCR5 wt/?32 CCRL2 wt/ Y167F TNF-?-308 G/A		Cantidad de muestras evaluadas (ambos genotipos)	Porciento (%) del total de muestras evaluadas (ambos genotipos) en los rangos estudiados de conteos de células T CD4+	p
	No. de muestras	Porciento del genotipo	No. de muestras	Porciento del genotipo			
<100 células /?L	11	50	2	100	13	54	0.3973
101-250 células /?L	7	32	0	0	7	29	
>250 células /?L	4	18	0	0	4	17	
TOTALES	22	100	2	100	24	100	

Fuente: Historias Clínicas

Tabla 4- Relación entre los polimorfismos genéticos más frecuentes encontrados y los valores de carga viral en los pacientes VIH/sida diagnosticados en el IPK en el período de septiembre- noviembre 2018 (total de pacientes 24). En dos pacientes incluidos en el estudio no fue posible la determinación de la carga viral (ver texto)

Carga viral	CCR5 wt/wt CCRL2 Y167F/Y167F TNF-?-308 G/G		CCR5 wt/?32 CCRL2 wt/ Y167F TNF-?-308 G/A		Cantidad de muestras evaluadas (ambos genotipos)	Porciento (%) del total de muestras evaluadas (ambos genotipos) en los rangos estudiados de carga viral	p
	No. de muestras	Porciento del genotipo	No. de muestras	Porciento del genotipo			
No detectable (< 10 copias ARN / mL)	20	91	2	100	22	92	0.3731
Detectable (> 10 copias ARN / mL)	2	9	0	0	2	8	
TOTALES	22	100	2	100	24	100	

Fuente: Historias Clínicas

Discusión

El Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida (ONUSIDA) ha propuesto una serie de estrategias que tienen como meta la eliminación de la pandemia de sida para el 2030.⁽²⁾ En Cuba, el VIH ha afectado predominantemente al sexo masculino. Esta característica ha sido descrita desde el inicio de la epidemia hasta la actualidad con un total de 39 402 seropositivos, el 82 % eran

hombres.⁽¹¹⁾ Esto no difiere de lo reportado en otros países donde el grupo de mayor riesgo es el de los hombres que tienen sexo con otros hombres.^(2,12)

En el presente trabajo predominaron los pacientes de 40 años de edad. Esto se corresponde con publicaciones anteriores en las cuales las edades entre 35 a 45 años fueron las más frecuentes.^(2,12) En cambio, De Armas y colaboradores en una investigación realizada en pacientes VIH cubanos con *Pneumocystis* en el periodo de 1995-2008, describen casos cuya edad se encontraban entre 20 y 39 años.⁽¹³⁾ De la misma manera, un estudio reciente en pacientes cubanos infectados por VIH constata que la mayoría de los individuos incluidos tenían entre 20 y 29 años.⁽¹⁴⁾

Existe un interés creciente de los investigadores por estudiar los polimorfismos genéticos que influyen en la progresión y la susceptibilidad en la infección por VIH.^(1,3,6) La presente investigación identificó un predominio del gen *ccr5* salvaje. Estudios anteriores de nuestro equipo de investigación encontraron resultados similares con predominio del gen *CCR5* salvaje (87 %) en un grupo etario de mayor edad.⁽¹⁵⁾ Ellwanger y colaboradores, demuestran que la variante *ccr5* Δ32 se observa con una alta frecuencia en Europa (16 % en Noruega y 11% en Alemania y una baja frecuencia entre 5 % y 3 % o ausente en África y Asia)⁽¹⁶⁾ por lo cual no es inesperada la frecuencia observada dado el origen étnico de la población cubana. También predominó en la presente investigación la variante *CCRL2* Y167F/Y167F resultado que coincide con un estudio previo en el IPK donde se encontró este polimorfismo en el 54 % de los pacientes estudiados.⁽¹⁷⁾ *CCRL2* se seleccionó como un gen candidato debido a su gran homología con *ccr5* (45 %), por su proximidad a este y porque el VIH también lo utiliza como correceptor para entrar a la célula.⁽⁷⁾

En el caso del alelo *CCRL2-167F* se asocia con una acelerada progresión a sida y con la Neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (PcP) que es la enfermedad oportunista más frecuente en pacientes VIH con mala adherencia al tratamiento y que no conocen su estatus serológico.⁽¹³⁾ Aunque esta variante del receptor no

provoca un aumento de la infectividad del VIH, se ha observado que media un aumento de la infección con Pcp entre los individuos que lo portan.⁽⁵⁾ Ello pudiera explicar la gran cantidad de ingresos por esta causa a lo largo de los años.^(13,17) En el actual estudio existió un alto número de ingreso por infecciones respiratorias y es probable que la Pcp estuviera presente en algunos casos. Sin embargo, al ser una patología de difícil diagnóstico no se pudo confirmar la infección en los sujetos analizados. No obstante, la Pcp es una patología frecuente y definitoria de sida en Cuba.⁽¹³⁾

Por otra parte, se ha descrito el aumento de la producción de citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8 posterior a la infección por VIH.^(9,18) En cuanto al TNF- α , en Cuba no se han encontrado publicaciones en las búsquedas realizadas en la literatura que reflejen la presencia de mutaciones de esta citocina en la población VIH/sida. No existe un consenso sobre el papel de los polimorfismos del TNF- α en cuanto a su impacto en la progresión de la enfermedad. Algunos autores plantean que tiene alguna influencia y otros que es irrelevante.^(9,18) En nuestro estudio predominó el genotipo TNF- α **G/G**. Este resultado coincide con lo planteado por Acosta y colaboradores en diferentes subpoblaciones peruanas que reportan el alelo G (no mutado) como el más común en el conjunto de los grupos poblacionales estudiados (97,4 %), mientras que el alelo A tiene una frecuencia muy baja (2,6%).⁽¹⁹⁾ Por otra parte, el metaanálisis realizado por Jian y colaboradores, que involucra cinco estudios, concluyó que no se observó asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo del gen TNF- α - 308G/A y la susceptibilidad a VIH-1.⁽⁹⁾ Las posibles discrepancias de los resultados analizados puede ser atribuido a las diferentes poblaciones que se analizan.

En cuanto a la relación entre los Linfocitos CD4+ y carga viral con el polimorfismo de los genes analizados, no se observó asociación estadísticamente significativa que implicará una mayor velocidad de progresión al sida. Es importante señalar que los pacientes se encontraban ingresados por descompensación de la

enfermedad y la mayoría presentó Linfocitos CD4+ por debajo de 100 células / μ L. No obstante, es conocida la presencia de mutaciones en genes específicos que intervienen en la inmunopatogenia de la infección por VIH que inducen la apoptosis de los Linfocitos CD4+ en los pacientes VIH/sida.^(1,3,6,20)

Entre las limitaciones del estudio se destacan: el tamaño muestral pequeño y que todos los pacientes estaban ingresados con determinado grado de inmunosupresión.

Con este estudio se puede concluir la presencia de varios polimorfismos en tres genes analizados. De la misma manera, se describe por primera vez en el país la existencia de diferentes variantes del gen *TNF- α* en pacientes VIH/sida y se corroboran datos anteriores para los genes *ccr5* y *CCRL2*. Los hallazgos encontrados, sin dudas, son de gran importancia para el Programa Nacional de Control de ITS/VIH/sida, debido a que se contará con una herramienta que permitirá profundizar en la dinámica de la epidemia de VIH en Cuba. De la misma manera, contribuirá a trazar estrategias que conlleven a su eliminación para el año 2030. En la misma línea, esta investigación ofrece una base científica sobre la inmunopatogenia de la enfermedad en el país y pueden ser útiles para orientar desde el punto de vista clínico para realizar tratamiento oportunamente, evitar complicaciones y posible desarrollo de vacunas.

Agradecimientos

Los autores quieren dar las gracias a todas las personas que participaron en el estudio, así como a los miembros del personal de los hospitales y laboratorios que han intervenido en la recogida de muestras.

Referencias bibliográficas

1. Powell TR, Duarte RRR, Hotopf M, Hatch SL, de Mulder Rougvie M, Breen GD, et al. The behavioral, cellular and immune mediators of HIV-1 acquisition: New insights from population genetics. *Scientific reports*. 2020;10(1):3304.
2. ONUSIDA. Hoja informativa. Estadísticas mundiales sobre el VIH 2024 [09/09/2024]. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>.
3. McLaren PJ, Fellay J. HIV-1 and human genetic variation. *Nature reviews Genetics*. 2021;22(10):645-57.
4. Karczewski KJ, Gauthier LD, Daly MJ. Technical artifact drives apparent deviation from Hardy-Weinberg equilibrium at CCR5-Δ32 and other variants in gnomAD. *bioRxiv*. 2023:784157. <https://doi.org/10.1101/784157>
5. An P, Li R, Wang J, Yoshimura T, Takahashi M, Samudralal R, et al. Role of Exonic Variation in Chemokine Receptor Genes on AIDS: CCRL2 F167Y Association with *Pneumocystis* Pneumonia. *PLOS genetic*. 2011;7(10):e1002328. <https://doi:10.1371/journal.pgen.1002328>.
6. Fellay J, Pedergnana V. Exploring the interactions between the human and viral genomes. *Hum Genet*. 2020;139(6-7):777-81. <https://doi:10.1007/s00439-019-02089-3>.
7. Schioppa T, Sozio F, Barbazza I, Scutera S, Bosisio D, Sozzani S, et al. Molecular Basis for CCRL2 Regulation of Leukocyte Migration. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:615031. <https://doi:10.3389/fcell.2020.615031>.
8. Acosta O, Soano L, Oré D, Salazar A, Sandoval J, Fujita R. Polimorfismo -308 g/a en la región promotora del gen factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) en diferentes subpoblaciones peruanas. *Horiz Med*. 2010;10(1):47-54.
9. Jiang C, Li Z, Chen P, Chen L. Association Between the Tumor Necrosis Factor-α-308G/A Gene Polymorphism and HIV-1 Susceptibility: A Meta-Analysis. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2015;31(9):859-65. <https://doi:10.1089/AID.2015.0092>
10. Kwok AJ, Mentzer A, Knight JC. Host genetics and infectious disease: new tools, insights and translational opportunities. *Nature reviews Genetics*. 2021;22(3):137-53.

11. Minsap. Programa Nacional de ITS/VIH/Sida. Registro informatizado de VIH/Sida Ministerio de Salud Pública. 2024. <https://salud.msp.gob.cu>
12. Luo Q, Luo Y, Cui T, Li T. Performance of HIV Infection Prediction Models in Men Who Have Sex with Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Sex Behav.* 2023 Jul;52(5):2011-2023. <https://doi:10.1007/s10508-023-02574-x>
13. de Armas Y, Capó V, Bornay-Linares F, Del Águila C, Matos O, Calderón E. *Pneumocystis jirovecii* and microsporidia: An unusual coinfection in HIV patients? *Med Mycol.* 2020;58(8):1191-4. <https://doi:10.1093/mmy/myaa048>
14. Hernández Requejo D, de Armas Y, Iglesias E, Díaz HM, Gravier R, Godínez López MC, et al. Polymorphisms of CCR5, IL-6, IFN-γ and IL-10 genes in Cuban HIV/AIDS patients. *Rev Clin Esp (Barc).* 2024;224(2):96-104. <https://doi:10.1016/j.rceng.2023.12.012>.
15. Veloso S, Monserrat O, García F, Domingo P, Alonso-Villaverde C, Monserrat B, et al. Effect of TNF-α genetic variants and CCR5Δ32 on the vulnerability to VIH-1 infection and disease progression in Caucasian Spaniards. *BMC Med Genet.* 2010;11:63. <https://doi:10.1186/1471-2350-11-63>
16. Ellwanger J, Kulmann-Leal B, Kaminski V, Rodrigues A, Bragatte M, Chies J. Beyond HIV infection: Neglected and varied impacts of CCR5 and CCR5Δ32 on viral diseases. *Virus Res.* 2020;286:198040. <https://doi:10.1016/j.virusres.2020.198040>
17. Junco J, Hernández D, Iglesias E, de Armas Y. Polimorfismo genético del receptor CCRL2 en individuos cubanos con SIDA. *Rev Cubana Invest Bioméd.* 2019;38(3):1-3. <https://revbiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/242>
18. Planès R, Serrero M, Leghmari K, BenMohamed L, Bahraoui E. HIV-1 Envelope Glycoproteins Induce the Production of TNF-α and IL-10 in Human Monocytes by Activating Calcium Pathway. *Sci Rep.* 2018;8(1):17215. <https://doi:10.1038/s41598-018-35478-1>
19. Singh S, Sharma A, Arora S. High producer haplotype (CAG) of -863C/A, -308G/A and -238G/A polymorphisms in the promoter region of TNF-α gene associated with enhanced apoptosis of lymphocytes in HIV-1 subtype C infected

individuals from North India. PLoS One. 2014;9(5):e98020.

<https://doi:10.1371/journal.pone.0098020>

20. Hernández D, Franco A, Iglesias E, Calderón E, de Armas Y. Polimorfismo genético del correceptor CCR5 en pacientes cubanos VIH/sida de la tercera edad. Rev Cubana Invest Bioméd. 2021;40(4):e1166.

<https://www.revbiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/1166>

Financiación

Esta investigación no ha recibido financiación externa.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Daymé Hernández Requejo, Enrique Iglesias Pérez, Yaxsier de Armas Rodríguez.

Curación de datos: Deyanira García Gómez, Juan Mario Junco Rodríguez, Rosario Gravier Hernández

Análisis formal: Claudia Lizeth Cueto Aragón, Héctor R Pérez Gómez

Supervisión: Enrique Iglesias Pérez, Yaxsier de Armas Rodríguez

Recursos: Luis Enrique Jerez Puebla, Enrique Iglesias Pérez.

Investigación: Daymé Hernández Requejo, Deyanira García Gómez, Juan Mario Junco Rodríguez, María Cristina Godínez López

Metodología: Claudia Lizeth Cueto Aragón, Héctor R Pérez Gómez, Yaxsier de Armas Rodríguez

Validación: María Cristina Godínez López, Luis Enrique Jerez Puebla

Visualización: Daymé Hernández Requejo, Rosario Gravier Hernández

Administración del proyecto: Enrique Iglesias Pérez, Yaxsier de Armas Rodríguez.

Redacción - borrador original: Daymé Hernández Requejo, Deyanira García Gómez, Juan Mario Junco Rodríguez, Claudia Lizeth Cueto Aragón

Redacción - revisión y edición: Daymé Hernández Requejo, Deyanira García Gómez, Juan Mario Junco Rodríguez, Rosario Gravier Hernández, María Cristina Godínez López, Luis Enrique Jerez Puebla, Enrique Iglesias Pérez, Claudia Lizeth Cueto Aragón, Héctor R Pérez Gómez, Yaxsier de Armas Rodríguez