XV Simposio de Investigación Genética Médica

CRISPR-CAS9 KNOCKOUT DE CO-RECEPTORES CCR5 Y CXCR4 COMO ESTRATEGIA PARA DISMINUIR LA SUSCEPTIBILIDAD DE RECONOCIMIENTO DE LINFOCITOS T CD4+ A VIH-1

Alan Ávalos Burgos[1], Eduardo José Figueroa Gómez[1], Ana Lucia Patrón Anchondo[1], Mariana Segura Herrera[1]

Universidad Marista [1]

Palabras clave: CRISPR-CAS9, VIH-1, CCR5, CXCR4

INTRODUCCIÓN: El Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (VIH-1) infecta los linfocitos T CD4+ mediante la unión de gp120 a CD4 y a un co-receptor, CCR5 o CXCR4.[1] La terapia antirretroviral combinada (TAR) controla la replicación, pero no elimina el reservorio latente y debe mantenerse de por vida.[1] CRISPR-CAS9 es una estrategia potencial para inactivar estos co-receptores y reducir la susceptibilidad a la infección.[2]

OBJETIVO: Describir el desarrollo de CRISPR-Cas9 para generar knockout de co-receptores CCR5 y CXCR4 como estrategia para disminuir la susceptibilidad de reconocimiento de linfocitos T CD4+ a VIH-1.

MÉTODOS: Revisión literaria descriptiva, transversal y retrospectiva de publicaciones de PubMed entre 2015 y 2026 mediante la búsqueda HIV-1 AND CRISPR-Cas9 AND CCR5 AND CXCR4. Tras el cribado se seleccionaron dos estudios experimentales.

RESULTADOS: Los ARN guía seleccionados (sgX4-2 y sgR5-H) se transfectan mediante vectores lentivirales pseudotipados "LV-X4R5" o ribonucleoproteínas (Cas9-RNP) electroporadas.[2] La eficiencia de edición fue de 24.4 % (CXCR4) y 48.2 % (CCR5) en células GHOST X4R5, y de 9.6 % (CXCR4) y 12.6 % (CCR5) en linfocitos T CD4+.[2] De 406 clones, 65 % presentó mutaciones y solo 6.9 % en los cuatro alelos. Ambos correceptores disminuyeron su expresión, con mayor reducción de CCR5.[2] El doble knockout redujo la concentración de p24 frente a VIH-1 R5 (YU-2) y X4 (NL4-3), sin afectar significativamente la viabilidad, proliferación o apoptosis.[2] En los ratones NSG hu-PBMC el doble knockout disminuyó la susceptibilidad frente a variantes R5, X4 y duales, aunque se observó una menor presencia de linfocitos en la médula ósea.[3]

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES: La inactivación simultánea de CCR5 y CXCR4 otorga una protección más amplia frente a variantes del VIH-1.[2,3] Sin embargo, la eficiencia de edición es limitada.[2,3] La pérdida de CXCR4 también podría alterar la distribución de los linfocitos en la médula ósea.[3] A pesar de estas limitaciones, los resultados respaldan el potencial de CRISPR-Cas9 como estrategia de terapia génica para desarrollar células T CD4+ más resistentes al VIH-1.[2,3]

REFERENCIAS.

1. Delgado R. Características virológicas del VIH. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(1):58-65. doi:10.1016/j.eimc.2010.10.001.

2. Yu S, Yao Y, Xiao H, Li J, Liu Q, Yang Y, et al. Simultaneous knockout of CXCR4 and CCR5 genes in CD4+ T cells via CRISPR/Cas9 confers resistance to both X4- and R5-tropic human immunodeficiency virus type 1 infection. Hum Gene Ther. 2018;29(1):51-67. doi:10.1089/hum.2017.032.

3. Li S, Holguin L, Burnett JC. CRISPR-Cas9-mediated gene disruption of HIV-1 co-receptors confers broad resistance to infection in human T cells and humanized mice. Mol Ther Methods Clin Dev. 2022;24:321-331.