

Polimorfismo genético del correceptor CCR5 en pacientes cubanos VIH/sida de la tercera edad

Genetic polymorphism of the CCR5 coreceptor in Cuban elderly HIV/AIDS patients

Daymé Hernández Requejo^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-3325-6219>

Alex Omar Franco Lacato² <https://orcid.org/0000-0001-6653-4142>

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

Enrique Calderón Sandubete⁴ <https://orcid.org/0000-0002-3166-5086>

Yaxsier de Armas Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0002-6255-5525>

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

²Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas Victoria de Girón. La Habana, Cuba.

³Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB). La Habana, Cuba.

⁴Instituto de Biomedicina de Sevilla. Hospital Universitario Virgen del Rocío/Consejo Superior de Investigaciones Científicas/Universidad de Sevilla. Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública. España.

*Correo electrónico: dayme@ipk.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El polimorfismo en algunos genes de quimiocinas se asocia con resistencia a la infección por VIH-1, en este sentido la presencia de la mutación $\Delta 32$ del correceptor CCR5 en homocigosis, se relaciona con resistencia a la infección y la mutación heterocigótica con un retraso en la progresión de la enfermedad.

Objetivos: Identificar la frecuencia del polimorfismo genético del correceptor CCR5 en los pacientes bajo estudio, así como su relación con los niveles de linfocitos T CD4+, la carga viral y las enfermedades oportunistas.

Métodos: Se realizó un estudio de corte transversal en 45 pacientes VIH/sida de la tercera edad, cubanos atendidos en el Centro Hospitalario Universitario del IPK durante los meses de enero a mayo de 2019 en el servicio de Medicina del Centro Hospitalario Universitario del IPK, a los que se les realizó la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para determinar el polimorfismo genético del correceptor CCR5.

Resultados: El polimorfismo genético del correceptor CCR5 que predominó fue el homocigótico salvaje con 87 % seguido del heterocigótico $\Delta 32$ con 13 %. El 80 % de los pacientes presentaron carga viral no detectable y el 56 % niveles de linfocitos T CD4+ por encima de 350 células/ μ L. La enfermedad oportunista que

predominó fue la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en 32 % de los sujetos estudiados. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el polimorfismo genético del correceptor CCR5 y los niveles de linfocitos T CD4+, la carga viral y las enfermedades oportunistas presentes en los pacientes estudiados.

Conclusiones: Los polimorfismos genéticos del correceptor CCR5 hallados fueron el homocigótico salvaje y el heterocigótico- $\Delta 32$. Fue limitado el polimorfismo del gen en los pacientes estudiados.

Palabras clave: virus de inmunodeficiencia humana (VIH); linfocitos T CD4+; tercera edad; polimorfismo genético; correceptor CCR5; sida; carga viral; enfermedades oportunistas.

ABSTRACT

Introduction: Polymorphism in some chemokine genes is associated to resistance to HIV-1 infection. Homozygous $\Delta 32$ mutation of the CCR5 coreceptor is related to resistance to infection, whereas heterozygous mutation is related to a delay in the progress of the disease.

Objectives: Identify the frequency of genetic polymorphism of the CCR5 coreceptor in the patients studied, as well as its relationship to CD4⁺ T lymphocyte levels, viral load and opportunistic diseases.

Methods: A cross-sectional study was conducted of 45 Cuban elderly HIV/AIDS patients attending the Medicine Service of the University Hospital Center at IPK from January to May 2019. These patients underwent polymerase chain reaction testing (PCR) to determine genetic polymorphism of the CCR5 coreceptor.

Results: A predominance was found of wild homozygous genetic polymorphism of the CCR5 coreceptor with 87%, followed by heterozygous $\Delta 32$ genetic polymorphism with 13%. In 80% of the patients studied the viral load was undetectable, whereas in 56% CD4⁺ T lymphocyte levels were above 350 cel/ μ l. The prevailing opportunistic disease was *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in 32% of the subjects. Statistically significant differences were not found between genetic polymorphism of the CCR5 coreceptor and CD4⁺ T lymphocyte levels, viral load and the opportunistic diseases present in the patients studied.

Conclusions: The genetic polymorphisms of the CCR5 coreceptor found in the study were of the wild homozygous and heterozygous $\Delta 32$ types. Gene polymorphism was limited in the patients studied.

Key words: human immunodeficiency virus (HIV), CD4⁺ T lymphocytes, old age, genetic polymorphism, CCR5 coreceptor, AIDS, viral load, opportunistic diseases.

Recibido: 14/06/2020

Aceptado: 20/01/2021

Introducción

El VIH induce un proceso progresivo y crónico, con un espectro amplio de manifestaciones y complicaciones, que va desde la infección primaria hasta infecciones oportunistas, tumores y síndrome de desgaste.⁽¹⁾ En la actualidad más del 10 % de los infectados son mayores de 50 años, se estima que de un total de 35,6 millones de personas que viven con el VIH, cerca de 3,6 millones son mayores de 50 años y cada año ocurren 100 000 nuevas infecciones en estos pacientes.⁽²⁾

En los pacientes VIH de la tercera edad, la senescencia celular es acelerada por los efectos del virus sobre el sistema inmune. Un estudio de los componentes genéticos de la longevidad ha evaluado el papel de los genes de la respuesta inmune especialmente los que están relacionados con la inflamación.⁽³⁾ La respuesta inflamatoria puede afectarse por cambios en la transcripción de genes de quimiocinas y en el nivel de expresión de sus receptores debido a polimorfismos en dichos genes.⁽⁴⁾

El receptor de quimiocinas CC tipo 5 (CCR5) es el correceptor, utilizado por el VIH para su entrada en las células. Existe una delección de 32 pares de bases en el exón 3 del gen del receptor CCR5 (CCR5-Δ32), que genera una proteína no funcional que no se expresa en la membrana celular. La mutación homocigótica se asocia con la resistencia a la infección con VIH-1, mientras que la presencia de la mutación heterocigótica se relaciona con retraso en la progresión de la infección.⁽⁵⁾ El estudio del efecto del polimorfismo del correceptor CCR5 en la inmunosenescencia asociada a la infección por VIH proporciona una mayor comprensión de los mecanismos inmunológicos de la enfermedad.⁽⁵⁾

El objetivo de este estudio es identificar la frecuencia del polimorfismo genético del correceptor CCR5 en los pacientes bajo estudio, así como su relación con los niveles de linfocitos T CD4+, la carga viral y las enfermedades oportunistas.

Métodos

Se realizó un estudio de corte transversal. El universo estuvo conformado por pacientes con VIH/sida atendidos en el servicio de medicina del Centro Hospitalario Universitario del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK), durante los meses de enero a mayo de 2019. La muestra se seleccionó teniendo en cuenta los sujetos que fueron mayores de 50 años, que quedó conformada por 45 pacientes con VIH/sida.

Para determinar el polimorfismo genético del correceptor CCR5 se realizó la reacción en cadena de la polimerasa según lo descrito por Veloso et al.⁽⁶⁾ La revisión de las historias clínicas de estos pacientes permitió conocer las enfermedades oportunistas que presentaron fueron diagnosticadas por métodos de laboratorio clínico y

microbiológico, en el caso de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* el diagnóstico fue clínico y radiológico. Todos los participantes recibieron información del estudio y se solicitó su consentimiento informado. El estudio fue aprobado por la comisión científica del centro hospitalario IPK.

Los datos se recogieron en una base de datos y se les aplicó el procesamiento estadístico en el paquete SPSS versión 11.5. (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Se calcularon frecuencias absolutas y relativas y la prueba de chi-cuadrado (test exacto de Fisher, cuando la muestra fue menor de 5). Una $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativa.

Resultados

En esta investigación se estudiaron 45 pacientes de 50 años o más. Al realizar la distribución por sexo, edad y color de la piel se obtuvo un predominio de pacientes masculinos 84 %, con edades entre 50 y 59 años (82 %) y de piel blanca (89 %) (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de los pacientes VIH/sida de la tercera edad, según características sociodemográficas, IPK, enero-mayo 2019

Variables sociodemográficas	N = 45
Sexo	
Masculino	38 (84 %)
Femenino	7 (16 %)
Edad	
50-59 años	37 (82 %)
60-69 años	6 (13 %)
70 y más años	2 (5 %)
Color de la piel	
Blanco	40 (89 %)
Mestizo	2 (4 %)
Negro	3 (7 %)

Fuente: Historias clínicas.

El polimorfismo genético del correceptor CCR5 que predominó fue el homocigótico salvaje con 87 % seguido del heterocigótico- $\Delta 32$ con 13 %, no se encontró polimorfismo homocigótico- $\Delta 32$ (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución del polimorfismo genético del correceptor CCR5 en pacientes VIH/sida de la tercera edad, IPK, enero-mayo 2019

Variables socio demográficas	Genotipo wt/wt	Genotipo wt/ Δ 32	Total	P
Sexo				
Masculino	33 (87 %)	5 (13 %)	38 (84 %)	0,6001
Femenino	6 (86 %)	1 (14 %)	7 (16 %)	
Edad				
50-59 años	31 (84 %)	6 (16 %)	37 (82 %)	0,5710
60-69 años	6 (100 %)	0 (0 %)	6 (13 %)	
70 y más años	2 (100 %)	0 (0 %)	2 (5 %)	
Color de la piel				
Blanco	34 (85 %)	6 (15 %)	40 (89 %)	0,3615
Mestizo	2 (100 %)	0 (0 %)	2 (4 %)	
Negro	3 (100 %)	0 (0 %)	3 (7 %)	

Fuente: Historias clínicas.

La mayoría de los pacientes presentaron carga viral no detectable y niveles de linfocitos T CD4+ por encima de 350 cél/ μ L, con 80 % y 56 %, respectivamente. No se obtuvo diferencias estadísticamente significativas entre el polimorfismo genético del correceptor CCR5 con la carga viral y el número de linfocitos T CD4+ (Tabla 3).

Tabla 3. Relación del polimorfismo genético del correceptor CCR5 con la carga viral y el número de linfocitos T CD4 en pacientes VIH/sida de la tercera edad, IPK, enero-mayo 2019

Parámetros moleculares	Total n = 45	Wt/ Δ 32 n = 6	Wt/wt n = 39	P
Carga viral				1,000
Detectable	9 (20 %)	1 (17 %)	8 (21 %)	
No detectable	36 (80 %)	5 (83 %)	31 (79 %)	

Media Linfocitos T CD4+ (desviación estándar) (cél/μL)	404,82 (182,5)	370,50 (145,46)	410,10 (188,53)	0,569
Linfocitos T CD4+ (cél/μL)				0,846
< 250 células/μL	9 (20 %)	1 (17 %)	8 (21 %)	
250-350 células/μL	11 (24 %)	2 (33 %)	9 (23 %)	
> 350 células/μL	25 (56 %)	3 (50 %)	22 (56 %)	

Fuente: Historias clínicas.

En la tabla 4 se muestra que la enfermedad oportunista que predominó fue la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* con un 32 %, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el polimorfismo genético del correceptor CCR5 y las enfermedades oportunistas presentes en los pacientes estudiados.

Tabla 4. Relación del polimorfismo genético del correceptor CCR5 con las enfermedades oportunistas en pacientes VIH/sida de la tercera edad. IPK, enero-mayo 2019

	Total n = 45	wt/Δ32 n = 6	wt/wt n = 39	p
Enfermedades oportunistas				1,000
No	20 (44 %)	3 (50 %)	17 (44 %)	
Sí	25 (56 %)	3 (50 %)	22 (56 %)	
Tipo de Enfermedad oportunista				0,5051
Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	8 (32 %)	1 (33 %)	7 (32 %)	
Neurotoxoplasmosis	7 (28 %)	0 (0 %)	6 (26 %)	
Candidiasis esofágica	3 (12 %)	0 (0 %)	3 (12 %)	
Criptococosis	2 (8 %)	0 (0 %)	2 (10 %)	
Síndrome de desgaste	2 (8 %)	0 (0 %)	2 (10 %)	
Otras enfermedades				
Sarcoma de Kaposi	3 (7 %)	3 (100 %)	0(0 %)	

Fuente: Historias clínicas.

Discusión

El envejecimiento se caracteriza por profundos cambios en la inmunidad celular. Esto comprometen la capacidad de respuesta a nuevos antígenos, expansión clonal de células T de memoria (lleva a la homeostasia del sistema inmune con la consecuente disminución de las células T vírgenes), aumento de la senescencia replicativa, marcado acortamiento de los telómeros, involución del timo y aumento de la inflamación crónica.⁽⁷⁾ La senescencia inmune se presenta a una edad más temprana en pacientes infectados por VIH que en personas mayores no infectadas⁽⁸⁾ y ocurre por mecanismos que incluyen acortamiento de los telómeros, alteraciones epigenéticas, disfunción mitocondrial, senescencia celular y comunicación intercelular alterada.⁽⁹⁾

La edad de diagnóstico de los pacientes con infección por VIH ha aumentado en el mundo debido a la supervivencia prolongada de los sujetos infectados y al envejecimiento de la población, lo que contribuye al incremento de la incidencia de VIH/sida en pacientes de edad avanzada.⁽¹⁰⁾ Esto constituye un signo de mal pronóstico y de progresión tórpida en el sida y el diagnóstico diferencial puede ser complicado por la presencia de otras condiciones relacionadas con la edad y la comorbilidad asociada. Además, la reconstitución inmunológica es más lenta e ineficaz debido entre otras causas a la inmunosenescencia.^(11, 12)

En este estudio predominaron los pacientes del sexo masculino. Este es el comportamiento en Cuba desde el inicio de la pandemia: varones el 80 % de los seropositivos detectados desde el inicio de la epidemia hasta el año 2019, con un predominio de hombres que tienen sexo con otros hombres.⁽²⁾ La mayor frecuencia de varones con VIH está relacionada con múltiples factores como el comportamiento sexual más riesgoso por lo traumático de las relaciones sexuales anales y la mayor vascularización de los tejidos del recto.⁽¹³⁾

La edad que predominó en el estudio fue de 50 a 59 años. Del total de personas que viven con VIH en Cuba el 26 % tiene 50 años o más.⁽²⁾ Los datos publicados por ONUSIDA expresan que aproximadamente el 40 % de las personas infectadas con VIH a nivel mundial tenían más de 50 años y el 11 % 60 años o más.⁽²⁾ Es válido destacar que la Organización Panamericana de la Salud destacó que el uso del preservativo se correlaciona inversamente con la edad: a mayor edad menor uso de preservativo y señaló la importancia de intensificar las campañas de prevención en personas de la tercera edad.⁽¹⁴⁾

La respuesta inflamatoria puede afectarse por los cambios en la transcripción y expresión de genes de quimiocinas debido al polimorfismo en los genes correspondientes. Un estudio revela cambios en la frecuencia de los alelos de quimiocinas relacionados con la longevidad y las enfermedades relacionadas con la edad.⁽¹⁵⁾

El polimorfismo genético del correceptor CCR5 que predominó en este estudio fue el homocigótico salvaje y no se encontró polimorfismo homocigótico- $\Delta 32$. Estos resultados coinciden con un estudio realizado por Ekere et al. que no

reveló asociación significativa entre el polimorfismo del CCR5 y la longevidad.⁽¹⁶⁾ Por su parte, un estudio en Argentina describe la frecuencia del genotipo homocigótico salvaje en 17,7 % en los VIH+, 13,7 % en individuos expuestos seronegativos y 6,2 % en la población general.⁽¹⁷⁾ Datos que no coinciden con los resultados de este trabajo donde se describe la frecuencia del genotipo homocigótico salvaje en 87 % de la población VIH+ de la muestra utilizada. Por otra parte, estudios realizados en Estados Unidos plantean que, la frecuencia del alelo CCR5 -Δ32, es del 8 % al 10 % en la población blanca y menos del 1 % en las personas afroamericanas.^(18, 19) Varios estudios plantean que la infección por agentes patógenos (*Yersinia pestis*, *Shigella* spp, *Salmonella* sp y *Mycobacterium tuberculosis*), en la época medieval, en Europa nororiental, proporcionó una presión continuada para la selección de la mutación de CCR5-Δ32.^(20, 21) Estos hallazgos pueden explicar porque en este estudio no se encontró el alelo CCR5-Δ32, pues en la población cubana hay un número elevado de personas afrodescendientes, se heredan genes europeos de españoles y por otra parte la prevalencia del VIH es baja por lo que aún no hay penetración de esa mutación en Cuba.

En la actual investigación predominaron niveles de linfocitos T CD4+ por encima de 350 células/μL y valores de carga viral no detectables, pero no se observó asociación entre los diferentes polimorfismos y estos marcadores de progresión de la enfermedad. Investigaciones recientes evaluaron la progresión de la enfermedad por VIH-1 en 412 pacientes caucásicos y describieron que los pacientes con el polimorfismo heterocigótico fueron significativamente menos propensos a tener infección primaria sintomática.⁽²²⁾ Existen evidencias de que si la replicación del VIH permanece inhibida y el número de linfocitos T CD4+ se mantiene elevado, se puede prolongar y mejorar significativamente la vida de las personas con VIH.^(23, 24)

En este estudio la enfermedad oportunista que predominó fue la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, no se observó asociación entre el polimorfismo genético del correceptor CCR5 y estas enfermedades, pero es válido señalar que estuvieron presentes con mayor frecuencia en los pacientes con la variante homocigótica salvaje, coincidiendo con lo planteado por Ellwanger et al. que observaron un retraso en la aparición de toxoplasmosis para la variante heterocigótica, también se describió una tendencia protectora para enfermedades producidas por *micobacterias*, citomegalovirus y herpes virus.⁽²⁵⁾ De forma general se espera encontrar una relativa protección en los sujetos que presentan el polimorfismo heterocigótico-Δ32 con una evolución más lenta y tardía en comparación con el homocigótico salvaje.⁽¹⁸⁾

Las limitaciones del estudio son el tamaño muestral pequeño y no poder seguir la evolución de las enfermedades oportunistas en el tiempo, pues éticamente no es posible ya que hay que tratar a todos los pacientes desde el inicio del diagnóstico.

Con este estudio se puede concluir que en los pacientes VIH/sida de la tercera edad existe limitada variabilidad en los polimorfismos genéticos del correceptor CCR5. Este trabajo se considera el primer estudio realizado en Cuba sobre el polimorfismo del correceptor CCR5 en pacientes VIH de la tercera edad que señala el predominio del genotipo homocigótico salvaje en esa población. Además, se estandarizó la metodología que permite ampliar el estudio con una muestra representativa del país, lo que contribuye al diseño de estrategias de tratamiento que mejoren la supervivencia de los pacientes VIH/sida de la tercera edad.

Referencias bibliográficas

1. Lopez-Otin C, Kroemer G. Decelerating ageing and biological clocks by autophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019;20(7):385-6.
2. Estadísticas mundiales de sida ONU/sida 2018 (Acceso: 10/12/2019. Disponible en: <http://www.cdc.gov/hiv/group/age/olderamericans/index.html>
3. Kaplan Lewis E, Aberg JA, Lee M. Aging with HIV in the ART era. *Semin Diagn Pathol.* 2017;34(4):384-97.
4. Kou J, Kuang YQ. Mutations in chemokine receptors and AIDS. *Prog. Mol Biol Transl Sci.* 2019;161:113-124.
5. Tough RH, McLaren PJ. Interaction of the host and viral genome and their influence on HIV disease. *Front Genet.* 2019;9:720.
6. Veloso S, Olona M, García F, Domingo P, Alonso-Villaverde C, Broch M, et al. Effect of TNF-alpha genetic variants and CCR5 Delta 32 on the vulnerability to HIV-1 infection and disease progression in Caucasian Spaniards *BMC Med Genet.* 2010;11:63. Doi: 10.1186/1471-2350-11-63.
7. Egorov ES, Kasatskaya SA, Zubov VN, Izraelson M, Nakonechnaya TO, Staroverov DB, et al. The Changing Landscape of Naive T Cell Receptor Repertoire With Human Aging. *Front Immunol.* 2018;9:1618.
8. Mack K A, Ory MG. AIDS and older Americans at the end of the twentieth century. *J Acq Imm Def Synd.* 2016;3 (2):S68-S75.
9. Zole E, Ranka R. Mitochondria, its DNA and telomeres in ageing and human population. *Biogerontology* 2018;19:189-208. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10522-018-9748-6>
10. Barbi E, Lagona F, Marsili M, Vaupel JW, Kenneth W. The plateau of human mortality: Demography of longevity pioneers. *Science* 360. 2018;1459-1461

11. Appay V, Sauce D, Kelleher AD. HIV Infection as a Model of Accelerated Immunosenescence. In: Fulop T., Franceschi C., Hirokawa K., Pawelec G. (eds) Handbook of Immunosenescence. Springer, Cham; 2019. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-99375-1_50
12. Effros RB. Telomeres and HIV disease. *Microbes Infect.* 2009;2:69-76.
13. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Lunzen Jv, et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. *J Acq Imm Def Syndr.* 2016;316:171-81.
14. Hernández Requejo D, Abad Lamoth Y, Valle Carvajal E B. Linfocitos T CD4+ y carga viral en pacientes VIH/sida de la tercera edad que reciben tratamiento antirretroviral. *Rev Cub Invest Biomed.* 2013;32(2):139-146.
15. Naranbhai V, Carrington M. Host genetic variation and HIV disease: from mapping to mechanism. *Immunogenetics.* 2017;69:489-498. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00251-017-1000-z>
16. Ekere EF, Useh MF, Okoroiwu HU, Mirabeaul TY. Cysteine-cysteine chemokine receptor 5 (CCR5) profile of HIV-infected subjects attending University of Calabar Teaching Hospital, Calabar, Southern Nigeria. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):5. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4737-1>
17. Coloccini RS, Dilernia D, Ghiglione Y, Turk G, Laufer N, Rubio A, et al. Host genetic factors associated with symptomatic primary HIV infection and disease progression among Argentine an seroconverters. *PloS one.* 2014;9(11):e1113-146.
18. Henderson LJ, Reoma LB, Kovacs JA, Nath A. Advances toward curing HIV-1infection in tissue reservoirs. *J Virol.* 2020; 94:e0375-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JVI.00375-19>
19. Sundermann EE, Hussain MA, Moore DJ, Horvath S, Lin DTS, Kobor MS, et al. Inflammation-related genes are associated with epigenetic aging in HIV. *J Neurovirol.* 2019;4(3):212-22.
20. Wei X, Nielsen R. **CCR5-Δ32** is deleterious in the homozygous state in humans. *Nat Med.* 2019;25(6):909-910.
21. Duncan S R, Scott S, Duncan C J. Reappraisal of the historical selective pressures for the CCR5-Δ32 mutation. *J Med Genet* 2005;42:205-208.
22. Kulkarni S, Lied A, Kulkarni V, Rucevic M, Martin MP, Walker-Sperling V, et al. CCR5AS lncRNA variation differentially regulates CCR5, influencing HIV disease outcome. *Nat Immunol.* 2019;20(7):824-34.

23. Abara WE, Adekeye OA, Xu J, Heiman HJ, Rust G. Correlates of combination antiretroviral adherence among recently diagnosed older HIV-infected adults between 50 and 64 years. *AIDS Behav.* 2016;20(11):2674-81.
24. Vazquez E. Aging, and Thriving, with HIV. *Posit Aware.* 2017;29(1):36-8.
25. Ellwanger JH, Kaminski VL, Rodrigues AG, Kulmann Leal, Bogo Chies JA. CCR5 and CCR5 Δ 32 in bacterial and parasitic infections: Thinking chemokine receptors outside the HIV box. *Int J Immunogenet.* 2020;47(3):261-285. doi: 10.1111/iji.12485.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución autoral

Daymé Hernández Requejo: Conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, recursos, supervisión, visualización, redacción, revisión y edición.

Alex Omar Franco Lacato: Análisis formal, investigación y redacción del borrador original.

Enrique Iglesias Pérez: Investigación, validación, visualización, redacción, revisión y edición.

Enrique Calderón Sandubete: Conceptualización, metodología y supervisión.

Yaxsier de Armas Rodríguez: Conceptualización, investigación, metodología, recursos, supervisión, validación, visualización, redacción, revisión y edición.