

Polimorfismo genético del receptor CCRL2 en individuos cubanos con SIDA

Genetic polymorphism of receptor CCRL2 in Cuban individuals with AIDS

Estimado Director:

El receptor de quimiocina C-C tipo 2 es una proteína transmembranal codificada por el gen *CCRL2* que media y traduce la señal de reclutamiento de las células del sistema inmune para los sitios de inflamación. Se expresa en neutrófilos y monocitos y se regula en macrófagos y neutrófilos activados. Dicho gen está presente en la mayoría de los leucocitos.⁽¹⁾ Las variaciones del gen *CCRL2* pueden contribuir con la regulación genética del VIH-1.⁽²⁾

Estudios *in vivo* demuestran que el receptor CCRL2 se expresa, en altos niveles, por células endoteliales del pulmón y a bajos niveles en el endotelio hepático. Se describe que individuos con defectos en el gen presentan deficiencias en el reclutamiento de neutrófilos.^(3,4) Otro elemento importante es que la variante genética *CCRL2- Y167F* se asocia a la progresión hacia sida, a través de la enfermedad definitoria conocida como *Pneumonía por Pneumocystis jirovecii* (PcP).⁽²⁾

Recientemente, en el IPK, nuestro grupo de trabajo analizó 50 pacientes infectados por VIH. En la serie se observó la presencia de tres polimorfismos obtenidos mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa, seguida de la digestión enzimática del producto amplificado (PCR-RFLP).⁽²⁾ Los resultados demuestran predominio del gen mutante *CCRL2-Y167F* homocigótico en 27 pacientes (54 %), mutantes heterocigóticos 14 pacientes (28 %) y el gen no mutado en 9 pacientes con 18 %.

El alto porcentaje de la alternativa homocigótica aumenta la susceptibilidad ante la infección por PcP, lo que podría explicar la cantidad de ingresos observados en el instituto por esa causa. Esta patología es frecuente y definitoria de sida en Cuba, que acelera la muerte de los individuos ante la ausencia de tratamiento. Con estos hallazgos podría especularse sobre el posible rol de la variante homocigótica en el número de casos de recién diagnóstico en la serie analizada.⁽²⁾

Estudios realizados en la Isla de Creta en 200 donantes de sangre, identifican que solo 13 individuos (6,5 %) mostraron la variante heterocigótica, resultado diferente al descrito en la actual investigación.⁽⁵⁾ Por otra parte, se asocia la expresión del gen *CCRL2* con la artritis reumatoides,⁽⁶⁾ y se ha observado el aumento de su expresión en células cerebrales en modelo de ratones bajo condiciones isquémicas, sugiriendo su participación en el daño isquémico.⁽⁷⁾

En conclusión, este trabajo describe por vez primera en Cuba la existencia de la variante *CCRL2- Y167F* en individuos seropositivos al VIH, la cual podría causar una acelerada progresión a sida. Esta información permitirá trazar una nueva estrategia para el manejo de estos pacientes.

Juan Mario Junco Rodríguez¹

Daymé Hernández Requejo¹

Enrique Iglesias Pérez²

Yaxsier de Armas Rodríguez^{1*}

¹Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” (IPK). La Lisa, La Habana, Cuba.

²Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB). Playa, La Habana, Cuba.

*Correo electrónico: yaxsier@ipk.sld.cu

Recibido: 07/07/2019

Aprobado: 11/07/2019

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zabel B, Nakae S, Zúñiga L, Kim J, Ohyama T, Alt C, et al. Mast cell-expressed orphan receptor *CCRL2* binds chemerin and is required for optimal induction of IgE-mediated passive cutaneous anaphylaxis. *J Exp Med*. 2008;205(10):2207-20. doi: [10.1084/jem.20080300](https://doi.org/10.1084/jem.20080300).

2. An P, Li R, Ming Wang J, Yoshimur 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. doi: [10.1371/journal.pgen.1002328](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002328).
3. Vilades C, Broch M, Plana M, Domingo P, [Alonso-Villaverde C](#), [Pedrol E](#), et al. Effect of Genetic Variants of CCR2 and CCL2 on the Natural History of HIV-1 Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44(2):132-8. doi: [10.1097/QAI.0b013e31802b3147](https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31802b3147)
4. Del Prete A, Martínez Muñoz L, Mazzon C, Toffali L, Sozio F, Za L, et al. The atypical receptor CCRL2 is required for CXCR2-dependent neutrophil recruitment and tissue damage. *Blood*. 2017;130(10):1223-34. doi: [10.1182/blood-2017-04-777680](https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-777680).
5. Apostolakis S, Baritaki S, Krambovitis E, Spandidos DA. Distribution of HIV/AIDS protective SDF1, CCR5 and CCR2 gene variants within Cretan population. *J Clin Virol*. 2005;34(4):310–14. doi:[10.1016/j.jcv.2005.01.010](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2005.01.010)
6. Galligan C, Matsuyama W, Matsukawa A, Mizuta H, [Hodge DR](#), [Howard OM](#), et al. Up-regulated expression and activation of the orphan chemokine receptor, CCRL2, in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(6):1806-14. doi:[10.1002/art.20275](https://doi.org/10.1002/art.20275)
7. Douglas RM, Chen AH, Iniguez A, Wang J, [Fu Z](#), [Powell FL Jr](#), et al. Chemokine receptor-like 2 is involved in ischemic brain injury. *J Exp Stroke Transl Med*. 2013;6:1-6.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.