

Resistencia natural a la infección por el VIH-1. Revisión sistemática de la literatura

Santiago Alarcón-Urbe¹ , Wildeman Zapata² , Luis Felipe Higueta-Gutiérrez³ 

¹ Microbiólogo y bioanalista. Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

² Profesor Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia. Medellín, Colombia.

³ Profesor Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia. Escuela de Microbiología Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

INFORMACIÓN ARTÍCULO

Palabras clave

Inmunidad Innata;
VIH-1;
Revisión Sistemática

Recibido: julio 20 de 2022

Aceptado: septiembre 28 de 2022

Correspondencia:

Luis Felipe Higueta Gutiérrez;
luis.higueta@campusucc.edu.co

Cómo citar: Alarcón-Urbe S, Zapata W, Higueta-Gutiérrez LF. Resistencia natural a la infección por el VIH-1. Revisión sistemática de la literatura. *Iatreia* [Internet]. 2024 Ene-Mar;37(1):63-84. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.216>.



Copyright: © 2023
Universidad de Antioquia.

RESUMEN

Introducción: la investigación sobre la infección por VIH-1 ha permitido identificar individuos que, a pesar de exponerse en múltiples ocasiones al virus, no presentan signos de infección. Se conocen como expuestos a VIH seronegativos o HESN (del inglés *HIV-exposed seronegative*). Esto sugiere la existencia de mecanismos de resistencia natural al VIH-1.

Objetivo: describir la información disponible en la literatura sobre los HESN y sus mecanismos de resistencia natural.

Métodos: se realizó una revisión sistemática de la literatura de enfoque amplio en seis bases de datos y se siguieron las etapas de la guía PRISMA. El análisis de la información se hizo con frecuencias absolutas, relativas y con un análisis de redes de colaboración científica en Ghepi.

Resultados: se encontraron 124 artículos que suman 4079 individuos HESN. La comunidad científica interesada en este tema estuvo conformada por 688 investigadores de Estados Unidos, Italia, Canadá, España, Brasil y Colombia. Los criterios para definir a un individuo como HESN fueron altamente variables. Se identificaron 33 mecanismos diferentes relacionados con la resistencia natural al VIH-1, dentro de los cuales el más común fue los factores solubles en mucosas y sangre periférica (30,6%), seguido por la mutación $\Delta 32$ (14,5%), los alelos KIR/HLA (10,5%) y la IgA neutralizante (10,5%).

Conclusiones: existe una comunidad científica consolidada con interés en estudiar la resistencia natural a la infección por VIH-1. Se observó una significativa diversidad en los mecanismos inmunológicos involucrados en la resistencia natural al virus y una alta heterogeneidad en los criterios para definir las poblaciones como HESN.

Natural Resistance to HIV-1: A Systematic Review

Santiago Alarcón-Uribe¹ , Wildeman Zapata² , Luis Felipe Higueta-Gutiérrez³ 

¹ Microbiologist and bioanalyst. School of Microbiology, University of Antioquia. Medellín, Colombia.

² Professor, Faculty of Medicine, Cooperative University of Colombia. Medellín, Colombia.

³ Professor, Faculty of Medicine, Cooperative University of Colombia. School of Microbiology, University of Antioquia. Medellín, Colombia.

ARTICLE INFORMATION

Keywords

Immunity Innate;
HIV1;
Systematic Review

Received: July 20, 2022

Accepted: September 28, 2022

Correspondence:

Luis Felipe Higueta Gutiérrez;
luis.higueta@campusucc.edu.co

How to cite: Alarcón-Uribe S, Zapata W, Higueta-Gutiérrez LF. Natural Resistance to HIV-1: A Systematic Review. *Iatreia* [Internet]. 2024 Jan-Mar;37(1):63-84.

<https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.216>



Copyright: © 2023
Universidad de Antioquia.

ABSTRACT

Introduction: Research on HIV-1 infection has led to the identification of individuals who, despite repeated exposure to the virus, show no signs of infection. These individuals are termed as HIV-exposed seronegative (HESN), indicating potential mechanisms of natural resistance to HIV-1.

Objective: To outline the available literature on HESN individuals and their mechanisms of natural resistance.

Methods: A comprehensive systematic literature review was conducted across six databases, adhering to the PRISMA guidelines. Data analysis involved absolute and relative frequencies, as well as a scientific collaboration network analysis using Ghepi.

Results: 124 articles were found, encompassing 4,079 HESN individuals. The scientific community focused on this topic comprised 688 researchers from the United States, Italy, Canada, Spain, Brazil, and Colombia. The criteria for designating an individual as HESN were highly variable. 33 distinct mechanisms associated with natural resistance to HIV-1 were identified. The most prevalent were soluble factors in mucosal and peripheral blood (30.6%), followed by the $\Delta 32$ mutation (14.5%), KIR/HLA alleles (10.5%), and neutralizing IgA (10.5%).

Conclusions: A solid scientific community is actively exploring natural resistance to HIV-1 infection. There is notable diversity in the immunological mechanisms involved in natural virus resistance and significant variability in the criteria defining HESN populations.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) conduce a un patrón de progresión que se manifiesta como un síndrome agudo inicial, seguido de un período prolongado de latencia clínica y posteriormente una enfermedad clínicamente manifiesta, caracterizada por la aparición de infecciones oportunistas y tumores producto de la pérdida de linfocitos T CD4+ y la alteración del sistema inmunológico, conocida como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (1-2).

El VIH-1/SIDA constituye un grave problema de salud pública que impacta negativamente aspectos biológicos, económicos, socioculturales y psicológicos de quien padece la infección (3). En términos epidemiológicos, se estima que desde el inicio de la pandemia del VIH a inicios de la década de los 80, alrededor de 84,2 millones de personas han contraído la infección. Para el año 2021 se calculó que 38,4 millones vivían con VIH-1 en todo el mundo y 1,5 millones contrajeron la infección en el mismo año. Alrededor de 40,1 millones han fallecido por enfermedades relacionadas con el SIDA desde el comienzo de la epidemia (4) y se estima que 650.000 personas murieron por esta causa en el 2021 (4).

Para tratar de comprender la infección y encontrar alternativas terapéuticas se han realizado complejas investigaciones a nivel mundial. Uno de los tópicos en los que se ha visto un interés creciente es en la identificación de diferentes grupos de individuos que, a pesar de exponerse por diferentes vías y en múltiples ocasiones al VIH-1, no presentan evidencia clínica ni serológica de la infección. Estos individuos son conocidos como expuestos seronegativos o HESN (del inglés, *HIV-exposed seronegative*). El interés por estudiar lo que ocurre en estos individuos se debe a que pueden proporcionar evidencia de mecanismos de resistencia natural, tanto inmunológicos como genéticos, a la infección por el VIH-1. Esta información podría usarse en el diseño de vacunas, tratamientos preventivos o curativos frente a la infección (5-6). Los HESN se pueden clasificar en tres grandes grupos: i) parejas serodiscordantes, ii) personas con comportamientos sexuales de alto riesgo, incluidos los trabajadores sexuales comerciales y los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) e iii) individuos expuestos de manera no sexual, incluidos los usuarios de drogas intravenosas (UDI), bebés nacidos de madres infectadas por el VIH, hemofílicos y otros expuestos a productos sanguíneos contaminados (7).

Algunos de los mecanismos de resistencia natural al VIH-1 que se han estudiado en HESN incluyen factores genéticos e inmunológicos. El factor genético más importante es la mutación delta 32 ($\Delta 32$), la cual es una delección de 32 pares de bases en el gen que codifica para el correceptor CCR5, necesario en la mediación de la entrada del virus a las células CD4+. Esta mutación impide la expresión de este correceptor en la superficie celular y como resultado las personas homocigotas para la mutación (CCR5 $\Delta 32/\Delta 32$) son resistentes a la infección por cepas virales con tropismo por el CCR5 (8). De hecho, el trasplante de células madre de donantes homocigotos CCR5 $\Delta 32/\Delta 32$ en individuos infectados por el VIH-1 resultó en la cura esterilizante de la infección por este virus (1,9).

Entre los factores inmunológicos se destaca la producción de diferentes quimiocinas que se unen al CCR5 (RANTES, MIP-1a, MIP-1b), los anticuerpos anti-VIH-1 (IgG e IgA), la activación de células T específicas del VIH-1 y las células NK y factores solubles en mucosas, que son el principal sitio de entrada del VIH-1 (10). Debido a que estos factores no están presentes en todos los HESN, se sugiere que la resistencia natural a la infección por el VIH-1 es un evento multifactorial en el que se ven involucrados tanto aspectos del hospedero como del virus (11).

Teniendo en cuenta lo anterior, se diseñó este estudio con el objetivo de describir la información disponible en la literatura acerca de los diferentes grupos de HESN estudiados y de los mecanismos de resistencia natural a la infección por el VIH-1 reportados. Esto permitiría identificar los criterios para la definición y clasificación de los HESN, así como los mecanismos de resistencia natural que puedan representar nuevos blancos terapéuticos. Del mismo modo, permitiría condensar la información que se encuentra atomizada en la literatura e identificar los lugares y los investigadores más interesados en esta temática, así como los países en los que la investigación es escasa.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

Se hizo una revisión sistemática de la literatura de enfoque amplio según la colaboración Cochrane y se siguieron las etapas de identificación, tamización, elección e inclusión consignadas en la guía PRISMA.

Identificación

En la construcción de la estrategia de búsqueda se seleccionaron palabras clave relacionadas con el virus (*Human Immunodeficiency Virus*) y con la resistencia natural (*Natural resistance*, *ESN*, *Exposed seronegative*, *HESN*, *HIV-1-exposed seronegative individuals*, *Natural Immunity*, *Native Immunity*, *highly exposed persistently seronegative*, *HEPS*). Las palabras clave relacionadas con el virus se combinaron con el operador booleano OR y con el operador AND para cada uno de los términos relacionados con la resistencia natural.

Cada estrategia de búsqueda se hizo en seis bases de datos y algunos de los algoritmos utilizados fueron: en Pubmed, ((HIV[Title/Abstract] OR Human Immunodeficiency Virus[Title/Abstract]) AND Natural resistance[Title/Abstract]); en Science Direct, title, abstract, keywords: (HIV OR "human immunodeficiency virus") AND "Natural resistance"; en Scielo, (ab:(HIV)) OR (ab:("Human Immunodeficiency Virus")) AND (ab:("ESN")); en Scopus, (TITLE-ABS-KEY (hiv) AND TITLE-ABS-KEY ("Human Immunodeficiency Virus") AND TITLE-ABS-KEY("Exposed seronegative")); y en Embase, (hiv:ti,ab,kw OR 'human immunodeficiency virus':ti,ab,kw) AND 'natural resistance':ti,ab,kw. Los criterios de búsqueda se aplicaron al título, resumen o palabras clave. En total se hicieron 54 búsquedas y esta etapa finalizó con la identificación de artículos duplicados.

Tamización

Los artículos identificados fueron tamizados con la lectura del resumen y la aplicación de los siguientes criterios de inclusión: i) que estuvieran escritos en inglés, español o portugués, ii) que fueran artículos originales, iii) que el tópico central fuera la resistencia natural al VIH-1, iv) que fueran realizados en humanos (no se incluyen estudios *in vitro* o en modelos animales) y v) que fueran investigaciones diferentes a ensayos clínicos o reportes de caso.

Elección

Los artículos tamizados fueron leídos en texto completo y se excluyeron aquellos que: i) no especificaban el número de pacientes incluidos, ii) no especificaban el país de procedencia de la cohorte, iii) no describían el tipo de HESN estudiado o la definición de HESN empleada para su clasificación, iv) la población de estudio fuera controladores élite, v) no hubiera claridad en el mecanismo de resistencia a la infección por VIH-1 que se estudió y vi) no se tuviera acceso al texto completo.

Inclusión

Los artículos que pasaron las etapas previas fueron organizados en Microsoft Excel y se les extrajo información relacionada con la publicación (autor, título, año de publicación, tipo de estudio), información relacionada con la población (tipo de HESN incluido, número de pacientes, país de procedencia de la cohorte y definición de HESN), con el tipo de resistencia (genética, inmunológica o una combinación de ellos) y mecanismo de resistencia estudiado (polimorfismos y mutaciones en genes del sistema de quimiocinas, complejo mayor de histocompatibilidad, apoptosis, inmunidad innata, inmunidad adaptativa y factores solubles).

Evaluación de la reproducibilidad

La estrategia de búsqueda y la extracción de la información fue realizada por dos investigadores de manera independiente; las discrepancias fueron resueltas por consenso o referencia a un tercer investigador. La reproducibilidad en la extracción de la información fue evaluada con el índice Kappa y el coeficiente de correlación intraclass.

Análisis de la información

El análisis de la información se hizo con el cálculo de frecuencias absolutas y relativas. Los análisis se hicieron en SPSS. La construcción y análisis de las redes de colaboración científica se hicieron con el software Ghepi 0.9.2.

RESULTADOS

En la búsqueda inicial se identificaron 2927 artículos, los cuales se redujeron a 1062 después de eliminar duplicados (1865). Luego, se disminuyeron a 208 tras aplicar los criterios de inclusión y, finalmente, se obtuvieron 124 al aplicar los criterios de exclusión (Figura 1).

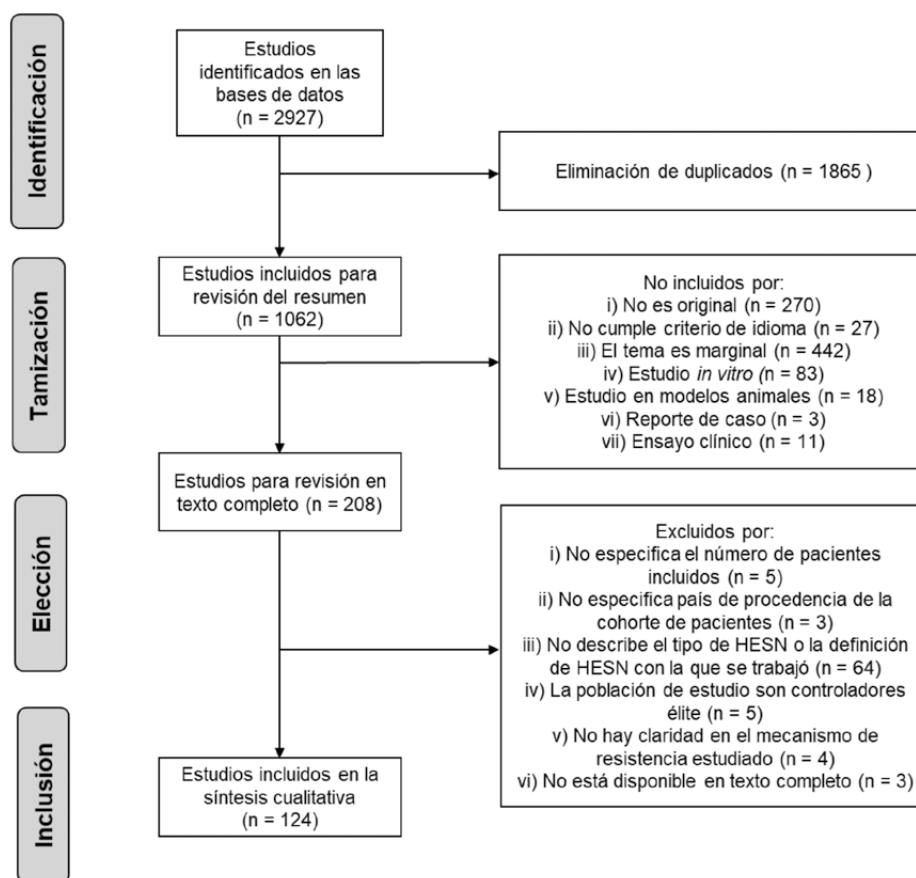


Figura 1. Algoritmo de selección de estudios siguiendo las etapas de la guía PRISMA

Fuente: elaboración propia

de HESN con predominio de parejas serodiscordantes (64,5%), seguido de trabajadoras sexuales (17,7%) y UDI (9,2%). Otras poblaciones incluidas en menor proporción fueron HSH (4,3%), hijos de madres VIH-1 positivo (3,5%) y hemofílicos (0,7%) que recibieron transfusiones entre los años 1979 y 1984 (Figura 3).

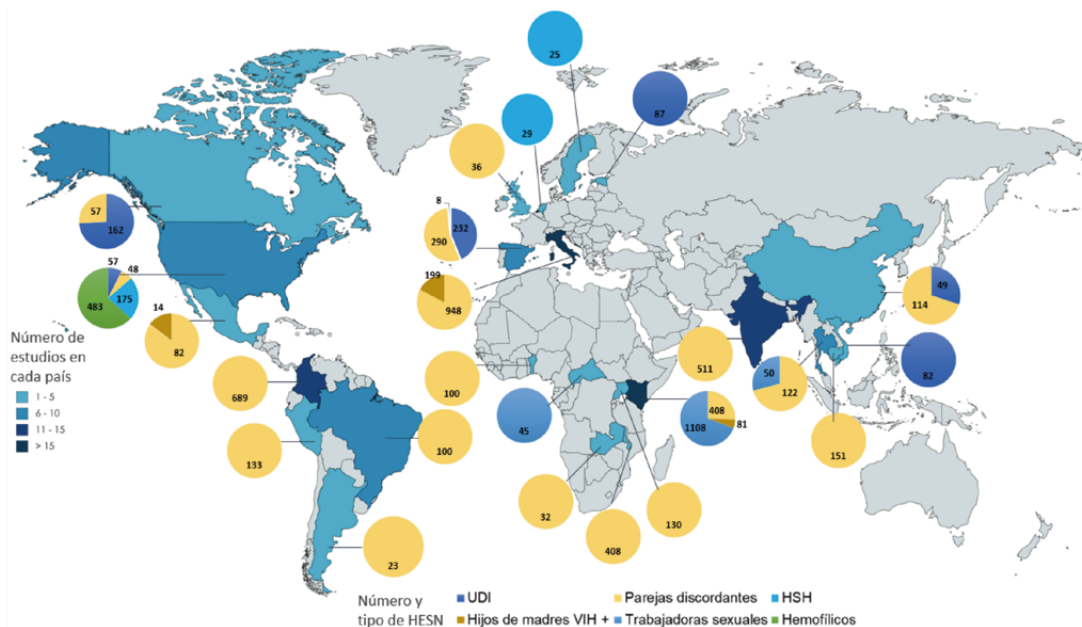


Figura 3. Distribución geográfica de las poblaciones HESN investigadas

Los colores más intensos en el mapa muestran los países de procedencia más frecuentes de las poblaciones HESN (Kenia, Italia, Colombia). El gráfico de sectores muestra la proporción de cada tipo de HESN en cada país (parejas discordantes, hombres que tienen sexo con hombres, hemofílicos, usuarios de drogas intravenosas, hijos de madres VIH positivas). Fuente: elaboración propia

El criterio para definir a un individuo como HESN varió dependiendo de la población, así: los hombres que tienen sexo con hombres se consideraron HESN si tuvieron relaciones sexuales anales receptivas con parejas del mismo sexo que fuesen VIH-1 positivas o si tuvieron múltiples relaciones sexuales de alto riesgo (entre 2,5 y 6 parejas al año) en meses anteriores, además de ser seronegativos al inicio de la investigación. Para las trabajadoras sexuales se tuvo en cuenta que fuesen mujeres activas en el trabajo sexual y que, a pesar de la exposición de alto riesgo, permanecieran seronegativas durante al menos tres años de seguimiento. Las parejas serodiscordantes se consideraron HESN si tenían antecedentes de múltiples relaciones sexuales sin protección (entre 11 eventos en 3 meses y 100 eventos en 12 años) con una pareja seropositiva dentro de los tres meses anteriores al ingreso del estudio y que tuvieran un resultado negativo con la prueba ELISA o Western Blot. Las demás definiciones según el tipo de población se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Criterio para establecer la clasificación de los HESN y la definición según los artículos revisados

Tipo de HESN	Criterio HESN	Referencias
Hombres que tienen sexo con hombres (HSH)	Relaciones sexuales anales receptivas con parejas del mismo sexo con estado VIH-1 positivo o múltiples relaciones (entre 2,5 y 6 parejas al año) de alto riesgo en meses anteriores a la inscripción del estudio y, además, que sean seronegativos al momento de la inscripción en el estudio.	30,59,83,106,116,134
Trabajadoras sexuales	Mujeres activas en el trabajo sexual que han permanecido seronegativas a pesar de la exposición de alto riesgo, o que son VIH-1 negativas por técnicas de PCR durante al menos 3 a 7 años de seguimiento.	19,20,24,28,35,48,53,54,55,58,61,69,70,90,91,92,117,120,121,122,123,124,128,141,143
Parejas discordantes	Antecedentes de múltiples relaciones sexuales sin protección (entre 11 eventos en 3 meses y 100 eventos en 12 años) dentro de los 3 meses anteriores al ingreso del estudio con una pareja seropositiva para el VIH-1. El estado seronegativo se confirmó con una prueba de ELISA o Western Blot.	2,11,18,25,29,31,33,34,36,37,38,39,40,41,42,43,45,46,47,49,50,51,52,56,60,62,63,64,66,67,68,71,72,74,75,76,77,78,79,80,81,82,84,85,86,87,88,89,93,94,95,97,98,99,100,101,102,103,104,108,109,110,111,112,113,115,117,118,119,123,125,126,127,129,130,131,135,136,137,138,139,140,142,142
Usuarios de drogas inyectables (UDI)	Antecedentes de uso de drogas inyectables con alto riesgo de contagio al VIH-1 por compartir repetidamente la misma jeringa con personas seropositivas para el VIH-1 o de compartir jeringa más de 3 veces con personas con estado VIH-1 desconocido.	34,44,57,65,73,75,84,105,107,123,127,133,142
Hijos de madres VIH-1 +	Recién nacidos expuestos al VIH-1 en el útero o después del parto. Todos los individuos se volvieron seronegativos a los 18 meses de edad y el estado serológico se confirmó por una prueba de ELISA o PCR.	25,51,96,114,132
Hemofílicos	Pacientes con hemofilia A tratados con concentrados de FVIII (factor VIII de la coagulación) derivados de plasma entre 1979 y 1984.	21

Fuente: elaboración propia

Los mecanismos de resistencia que se estudiaron en los HESN fueron variables, aunque los más frecuentes estuvieron relacionados con la inmunidad adaptativa (33,8%), seguidos por polimorfismos en un solo nucleótido (SNP) (20,2%) y factores solubles (en mucosas y sangre periférica) (20,2%). Otros mecanismos abordados con menos frecuencia incluyeron aspectos relacionados con la inmunidad innata (9,7%), el complejo mayor de histocompatibilidad (8,1%) y polimorfismos y mutaciones en genes del sistema de quimiocinas (8,1%). Al desagregar por tipo de HESN se encontró que en las parejas discordantes se estudiaron todos los mecanismos enunciados con predominio de la inmunidad adaptativa, los SNP y los factores solubles. En las trabajadoras sexuales los estudios se centraron en la inmunidad adaptativa y los factores solubles, mientras que en los UDI predominó el estudio de los SNP (Tabla 2).

Tabla 2. Mecanismos de resistencia evaluados según el tipo de HESN

Mecanismo de resistencia evaluado	Número de artículos (%)	Tipo de HESN	Número de pacientes incluidos en los estudios citados	Referencia
Polimorfismos y mutaciones en genes del sistema de quimiocinas	10 (8,1)	HSH	125	106
		Parejas discordantes	544	45,47,51,18,72,78,104,115,135
		UDI	49	73
		Hijos de madres VIH-1 +	6	51
Polimorfismo en un solo nucleótido	25 (20,2)	Parejas discordantes	1386	33,34,37,38,39,43,46,56,74,75,76,77,79,81,113,130,131,136,139
		UDI	363	34,44,57,75,105
		Hijos de madres VIH-1 +	190	96,132.
		Trabajadoras sexuales	162	48,69.
Complejo mayor de histocompatibilidad	10 (8,1)	Parejas discordantes	236	11,60,84,98,110,140
		UDI	87	84
		Hemofílicos	483	21
		HSH	54	30,116
Inmunidad adaptativa	42 (33,8)	Trabajadoras sexuales	286	24,53,54,55,61,90,91,92,117,122,124,128,141
		Parejas discordantes	859	2,25,31,36,40,49,50,52,62,63,64,67,71,85,86,87,94,95,97,111,112,117,118,119,127,129,138
		UDI	84	65,127
		Hijos de madres VIH-1 +	98	25,114
Inmunidad innata	12 (9,7)	HSH	4	83
		Trabajadoras sexuales	58	28,123
		Parejas discordantes	173	28,66,88,102,109,123,126,142
		UDI	177	107,123,133,142
Factores solubles	25 (20,2)	HSH	54	59,134
		Trabajadoras sexuales	707	19,20,35,58,70,120,121,143
		Parejas discordantes	881	41,42,68,80,82,89,93,99,100,101,103,108,125,137

Fuente: elaboración propia

Finalmente, se identificaron 33 mecanismos diferentes relacionados con la resistencia natural al VIH-1. El más común de ellos fue la respuesta de células T específicas en el 20,9% de las publicaciones, seguido de los factores solubles (en mucosas y sangre periférica) en el 18,6%, los alelos KIR/HLA en el 7,5%, IgA neutralizante en el 6,7% y la mutación $\Delta 32$ en el 5,2%.

Al desagregar por tipo de población se halló que en las parejas discordantes se encontraron todos los mecanismos estudiados. En las trabajadoras sexuales se encontró IgA neutralizante, actividad de las células NK, factores solubles, alelos KIR/HLA y respuesta de células T específicas para el VIH-1. En los UDI se identificó IgG anti-VIH-1, células NK, mutación en el gen *RANTES*, alelos KIR/HLA, respuesta de células T específicas para el VIH-1, polimorfismo en el gen *DC-SIGN*, polimorfismo en el gen *IL-10*, polimorfismo en *TLR3* y polimorfismos en genes de la vía de señalización de la vitamina D (Tabla 3).

Tabla 3. Mecanismos de resistencia identificados según el tipo de HESN

Mecanismo de resistencia identificado	Número de artículos (%)	Tipo de HESN	Número de pacientes incluidos en los estudios citados	Referencia
IgA neutralizante	9 (6,7)	Trabajadoras sexuales	72	24,91,117
		Parejas discordantes	134	31,85,87,95,117,118
IgG Anti-VIH-1	4 (3,0)	Parejas discordantes	159	25,127
		UDI	37	127
		Hijos de madres VIH-1 +	17	25
Células NK	12 (8,9)	Trabajadoras sexuales	58	28,123
		Parejas discordantes	156	29,66,102,123,126,142
Factores solubles	25 (18,6)	UDI	177	107,123,133,142
		HSH	54	59,134
		Trabajadoras sexuales	707	19,20,35,58,70,120,121, 143
		Parejas discordantes	881	41,42,68,80,82,89,93, 99, 100,101,103,108,125,137
Mutación Delta 32	7 (5,2)	HSH	125	106
		Parejas discordantes	331	18,51,72,115,135
		Hijos de madres VIH-1 +	6	51
Mutación en el gen RANTES	3 (2,2)	Parejas discordantes	96	47,78
		UDI	49	73
Alelos KIR/HLA	10 (7,5)	Trabajadoras sexuales	162	48,69
		Parejas discordantes	236	11,60,84,98,110,140
		UDI	87	84
		Hemofílicos	483	21
Respuesta de células T específicas.	28 (20,9)	HSH	54	30,116
		Trabajadoras sexuales	204	53,54,55,61,90,92,124, 128,141
		Parejas discordantes	360	3,50,62,63,64,67,71,86, 94,97,111,112,119,129,138
		UDI	47	65
		Hijos de madres VIH-1 +	81	114
Polimorfismo en DC-SIGN	3 (2,2)	Parejas discordantes	97	130,131
		UDI	130	57
Alteración en la expresión de TLRs y producción de citoquinas	3 (2,2)	HSH	4	83
		Parejas discordantes	17	88,109
Polimorfismo en IL-10	6 (4,5)	Parejas discordantes	100	56,74
		UDI	20	105
Polimorfismo en APOBEC3G		Parejas discordantes	157	37,39,43
Polimorfismo en TLR3	6 (4,5)	Parejas discordantes	102	34
		UDI	103	34,44
Polimorfismo en genes de la ruta de la VitD		Parejas discordantes	123	75,79
		UDI	91	75
Otros*	18 (13,4)	Trabajadoras sexuales	10	122
		Parejas discordantes	1149	33,36,38,40,45,46,49,52, 76,77,81,104,113,136, 139
		Hijos de madres VIH-1 +	190	96,132

* Polimorfismos en: *HAVCR1* y *HAVCR2*, *CCR5* (59029 A/G), *CCL3L1*, *SDF-1*, *IL-4* (589 C/T), *IL-4Ra* (I50V), *TNF* (-863C/A, -308G/A y -238G/A), *lectina unidora de manos* (+54) exón-1. Haplotipos de ERAP1 y ERAP2. Variantes genéticas en *CCR5* y *CCR2*. Anticuerpos contra gp120, HLA clase 1, CD4, *CCR5*.

Fuente: elaboración propia

DISCUSIÓN

La investigación sobre la resistencia natural a la infección por el VIH-1 en HESN ha sido clave para descubrir mecanismos que permitan un mejor control de la infección y de la progresión hacia el SIDA. Los resultados de esta investigación contribuyen en ese sentido y en el enfoque que se le debe dar a este campo del conocimiento para continuar la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas que permitan mitigar el impacto de esta epidemia.

En esta revisión se evidenció que Italia, Kenia, Colombia y la India tienen el mayor número de poblaciones HESN estudiadas. La distribución de las cohortes de HESN coincide con las comunidades científicas interesadas en el estudio de la resistencia natural al VIH-1. Así, en Italia se encuentran los autores con mayor modularidad de grado en la red: Biasin, de la Università di Milano, y Lopalco, del San Raffaele Scientific Institute. Por su parte, en Kenia, la frecuencia de estudios de HESN se explica por tres razones: i) fue el primer país en donde se estudió una población HESN (12), ii) es una de las regiones del mundo con la más alta prevalencia de VIH-1 (13) y iii) se encuentran autores con alta modularidad de grado en la red, como Ngugi y Onyango de la University of Nairobi. Por otro lado, en Colombia se encuentra el grupo de Rugeles y Aguilar-Jiménez de la Universidad de Antioquia, quienes junto con Zapata de la Universidad Cooperativa de Colombia presentan una de las modularidades de grado más altas de la comunidad científica en el tema.

Cuando se analizaron los diferentes tipos de cohortes de HESN, se evidenció una pluralidad en la distribución de dichas cohortes. La diversidad de HESN hallada en este estudio es similar a lo descrito por otros investigadores que estudian mecanismos relacionados con la resistencia al VIH-1 (11). El predominio de estudios en parejas serodiscordantes puede explicarse porque la principal vía de contagio del virus es la sexual (11,14), de manera que en esta población se puede establecer con mayor certeza la exposición al VIH-1 (mientras se tenga en cuenta la inclusión de parejas monógamas, tanto homo-sexuales como heterosexuales, en las que se practiquen relaciones sexuales sin protección).

Los criterios para definir un individuo como HESN fueron ampliamente variables. Sin embargo, un elemento en común fue la no inclusión de variables importantes como la carga viral, además de no hacer explícito el esquema de tratamiento antirretroviral que estaban recibiendo los pacientes ni la adherencia al tratamiento, así como tampoco el porcentaje de relaciones sexuales que se tenían sin protección. Determinar la carga viral y la adherencia al tratamiento es importante ya que de ello depende que una infección se considere efectiva en su transmisión (15). Al no tener disponible esta información, no es posible establecer con certeza si las cohortes presentan resistencia a la infección o no, ya que podrían estar expuestas a cargas virales menores a 1500 copias/ml o, incluso, indetectables, las cuales no se consideran efectivas para la exposición y transmisión del virus (16). En este sentido, se sugiere llegar a un consenso en la conceptualización de HESN para cada tipo de población y que esta definición incluya la cuantificación de la carga viral del individuo fuente de infección.

Los mecanismos de resistencia en las diferentes cohortes de HESN incluyeron factores inmunológico y genéticos. Según lo reportado en la literatura, no existe un consenso sobre los factores responsables de la resistencia natural a la infección por el VIH-1 (11), por lo que se describen factores inmunológicos y variantes genéticas del huésped (17). Este hallazgo sugiere que la resistencia natural al VIH-1 es de carácter multifactorial e involucra aspectos inherentes al agente, al huésped y al ambiente (11,17).

No obstante, hay artículos que defienden el carácter unifactorial de la resistencia a la infección, especialmente cuando se refieren a la mutación $\Delta 32$ (11,17). De hecho, como se mencionó previamente, el trasplante de células madre de donantes homocigotos CCR5 $\Delta 32/\Delta 32$ a personas VIH-1 positivas resultó en la cura esterilizante de la infección por este virus (1,9). Asimismo, se han desarrollado medicamentos enfocados en el bloqueo de la entrada del virus a través del correceptor CCR5, como el maraviroc (10). Sin embargo, esta mutación no está presente en todos los HESN y se distribuye principalmente en población caucásica.

En América del Norte la frecuencia de la mutación en población caucásica es cerca del 10%, mientras que en individuos afroamericanos es menor al 1%. En la población asiática es baja, y se concentra en la población caucásica de la India y Pakistán, con una frecuencia del 4% y 2% respectivamente. La frecuencia en población europea se estima en 8,6% y en Latinoamérica se estima una frecuencia del 2,5%. Esta mutación está ausente en población africana, china y japonesa (11,17-18). Lo anterior puede implicar la presencia de otros mecanismos implicados en la resistencia natural a la infección por el VIH-1, así que es necesario continuar estudiando a los HESN para buscar mecanismos de resistencia que permitan establecer nuevas estrategias terapéuticas o complementar las que ya existen.

Los mecanismos de resistencia encontrados en cada cohorte de HESN también fueron muy variables, lo cual sugiere nuevamente la alta heterogeneidad de este fenómeno. Dentro de estos se destacaron los factores solubles que son secretados por diferentes células durante el proceso de respuesta inmune y que muestran capacidad antiviral frente al VIH-1, como las betaquimiocinas, el factor 1 derivado de células estromales (SDF-1), el factor antiviral de linfocitos T CD8+ (CAF), interferones, entre otros (17). La gran variabilidad en estos factores, la producción en mucosas —principal sitio de entrada del virus—, y el hecho de que supriman la infección sin la eliminación de la célula afectada es quizás la razón por la cual tienen un mayor interés en investigación (18-19).

Por otro lado, se ha descrito que las interacciones de diferentes alelos KIR/HLA están implicadas en la regulación de la respuesta inmune innata de las células NK y de los linfocitos T, lo que tiene implicaciones en la inmunidad adaptativa (21). Así, existen alelos HLA muy bien caracterizados que son responsables de la protección frente a la infección del VIH (HLA-B27 y HLA-B57), de una progresión más lenta de la infección (HLA-A*0205/*6802, HLA-A*11, HLA-DBR1*13 y -DQB1*06, etc.), y otros que facilitan su progresión (alelos A*23 y A*24, HLA-B*35Px) (16,21,22,23), por lo que constituyen en una línea de investigación promisoría en este campo.

La trasmisión sexual es una de las principales vías de infección del VIH-1 en algunas poblaciones, como las parejas discordantes, HSH y trabajadoras sexuales, por lo que se podría dar una mayor activación de la respuesta humoral anti-VIH-1 en mucosas. Las parejas discordantes estables, al estar expuestas a las mismas cuasiespecies del VIH-1, podrían establecer una mejor respuesta inmune y control frente al virus; sin embargo, se ha observado una respuesta igualmente protectora de IgA en trabajadoras sexuales, las cuales podrían estar expuestas a diferentes cuasiespecies (24).

Sumado a lo anterior, en estudios realizados en poblaciones HESN se encontró una respuesta inmune humoral mediada por IgG con actividad anti-VIH-1 (10,25), lo que sugiere una relación entre la exposición al VIH y la secreción de IgA específica al virus. Otra de las posibles causas de la respuesta específica al VIH mediada por IgG podría ser el resultado de una exposición previa a cantidades o subunidades no infecciosas del virus (27). Estas evidencias muestran la necesidad de realizar estudios en estas cohortes con el fin de comprender mejor cómo funciona la inmunidad humoral en estos individuos.

En diferentes poblaciones HESN se han realizado estudios de células NK, en los que se ha visto una relación entre la resistencia natural a la infección por el VIH-1 y la activación de este tipo de población celular (10), así como una mayor actividad citotóxica y producción de citoquinas con actividad anti-VIH-1 (28-29). Algunos reportes en la literatura señalan que la activación de este tipo de células se debe a un componente intrínseco que depende de una exposición previa y constante al virus para que se dé una respuesta efectiva (29). Asimismo, en pacientes HESN se han encontrado células T CD8 + y CD4 + con respuesta específica frente al virus (30), con producción de citoquinas tipo IFN- γ y una mayor actividad citotóxica que mejora el control de la infección durante la exposición sexual (31-32).

Entre las limitaciones de este estudio se encuentra que la búsqueda estuvo circunscrita a publicaciones en inglés, español y portugués, y si bien estos idiomas reúnen una porción importante de

la producción científica, no dan cuenta de la totalidad de ella, en tanto quedan por fuera estudios en mandarín, italiano, francés y otros idiomas. En el mismo sentido, no se pudo acceder a una proporción de artículos por no estar disponibles en texto completo. Finalmente, la heterogeneidad en la definición de HESN y la ausencia de variables como la adherencia terapéutica o la carga viral de los individuos seropositivos no permiten asegurar que las cohortes estudiadas tengan resistencia a la infección; sin embargo, esta limitación pone de manifiesto una debilidad generalizada en los estudios sobre los HESN.

CONCLUSIONES

Este estudio pone en evidencia que hay una comunidad científica consolidada con interés en estudiar la resistencia natural a la infección por VIH-1, particularmente en Italia, Kenia y Colombia. Muestra, además, una gran diversidad en los mecanismos de la inmunidad innata y adaptativa involucrados en la resistencia natural al virus y refleja una alta heterogeneidad en los criterios para definir las poblaciones como HESN, con la ausencia de variables biológicamente relevantes que podrían sesgar los resultados.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés para la publicación de este trabajo

REFERENCIAS

1. Allers K, Hütter G, Hofmann J, Lodenkemper C, Rieger K, Thiel E, et al. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5Δ32/Δ32 stem cell transplantation. *Blood* [Internet]. 2011;117(10):2791-9. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-09-309591>
2. Li L, Liu Y, Bao Z, Chen L, Wang Z, Li T, et al. Analysis of CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells in HIV-exposed seronegative persons and HIV-infected persons with different disease progressions. *Viral Immunology* [Internet]. 2011;24(1):57-60. <https://doi.org/10.1089/vim.2010.0079>
3. Cardona-Arias J. Representaciones sociales de calidad de vida relacionado con la salud en personas con VIH-1/SIDA. *Rev Salud Pública* [Internet]. 2010;12(5):765-76. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642010000500007
4. ONU SIDA. Hoja informativa - Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>
5. Sepúlveda C, Puente J. Natural killer cells and the innate immune system in infectious pathology. *Rev Med Chil* [Internet]. 2000;128(12):1361-70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11227246/>
6. Burgener A, Sainsbury J, Plummer F, Ball T. Systems biology-based approaches to understand HIV-exposed uninfected women. *Curr HIV/AIDS Rep* [Internet]. 2010;7(2):53-9. <https://doi.org/10.1007/s11904-010-0039-3>
7. Shearer G, Clerici M. Historical perspective on HIV-exposed seronegative individuals: has nature done the experiment for us? *J Infect Dis*. 2010 Nov 1;202 Suppl 3:S329-32. <https://doi.org/10.1086/655974>
8. Philpott S, Weiser B, Tarwater P, Vermund S, Kleeberger C, Gange SJ, et al. CC chemokine receptor 5 genotype and susceptibility to transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women. *J Infect Dis* [Internet]. 2003;187(4):569-75. <https://doi.org/10.1086/367995>
9. Gupta R, Abdul S, McCoy L, Mok H, Peppia D, Salgado M, et al. HIV-1 remission following CCR5Δ32/Δ32 haematopoietic stem-cell transplantation. *Nature* [Internet]. 2019;568(7751):244-248. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1027-4>
10. Soriano-Viladomiu A, Gatell, JM (dir). Factores inmunogenéticos relacionados con la resistencia/susceptibilidad a la infección por el VIH-1 y su progresión hacia SIDA [tesis en Internet]. [Barcelona]: Universidad de Barcelona. 2006. Disponible en: <http://diposit.ub.edu/dspace/handle/2445/42183>

11. Santos Í, da Rosa E, Gräf T, Ferreira L, Petry A, Cavalheiro F, et al. Analysis of Immunological, Viral, Genetic, and Environmental Factors That Might Be Associated with Decreased Susceptibility to HIV Infection in Serodiscordant Couples in Florianópolis, Southern Brazil. *AIDS Res and Hum Retroviruses* [Internet]. 2015;31(11):1116-25. <https://doi.org/10.1089/aid.2015.0168>
12. Yao X, Omange R, Henrick B, Lester R, Kimani J, Ball T, et al. Acting locally: innate mucosal immunity in resistance to HIV-1 infection in Kenyan commercial sex workers. *Mucosal Immunol* [Internet]. 2014;7(2):268-79. <https://doi.org/10.1038/mi.2013.44>
13. Prevalencia de VIH, total (% de la población entre 15 y 24 años de edad) [Internet]. ONUSIDA. 2019. Disponible en: <https://datos.bancomundial.org/indicador/SH.DYN.AIDS.ZS>
14. Horton RE, McLaren PJ, Fowke K, Kimani J, Ball TB. Cohorts for the study of HIV-1-exposed but uninfected individuals: benefits and limitations. *J Infect Dis* [Internet]. 2010 Nov;202(Suppl 3):S377-81. <https://doi.org/10.1086/655971>
15. García F, Álvarez M, Bernal C, Chueca N, Guillot V. Diagnóstico de laboratorio de la infección por el VIH, del tropismo viral y de las resistencias a los antirretrovirales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2011;29(4):297-307. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2010.12.006>
16. Chan DJ. Factors affecting sexual transmission of HIV-1: current evidence and implications for prevention. *Curr HIV Res* [Internet]. 2005;3(3):223-41. <https://doi.org/10.2174/1570162054368075>
17. Tabora-Vanegas N, Zapata W, Rugeles MT. Genetic and Immunological Factors Involved in Natural Resistance to HIV-1 Infection. *Open Virol J* [Internet]. 2011;5:35-43. <https://doi.org/10.2174/1874357901105010035>
18. Díaz F, Vega J, Patiño P, Bedoya G, Nagles J, Villegas C, et al. Frequency of CCR5 delta-32 mutation in human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and HIV-exposed seronegative individuals and in general population of Medellín, Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2000;95(2):237-42. <https://doi.org/10.1590/s0074-02762000000200018>
19. Su RC, Sivro A, Kimani J, Jaoko W, Plummer F, Ball T. Epigenetic control of IRF1 responses in HIV-exposed seronegative versus HIV-susceptible individuals. *Blood* [Internet]. 2011;117(9):2649-57. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-10-312462>
20. Iqbal S, Ball T, Levinson P, Maranan L, Jaoko W, Wachichi C, et al. Elevated elafin/trappin-2 in the female genital tract is associated with protection against HIV acquisition. *AIDS* [Internet]. 2009;23(13):1669-77. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32832ea643>
21. Vince N, Bashirova A, Lied A, Gao X, Dorrell L, McLaren P, et al. HLA class I and KIR genes do not protect against HIV type 1 infection in highly exposed uninfected individuals with hemophilia A. *J Infect Dis* [Internet]. 2014;210(7):1047-51. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu214>
22. Rugeles-López MT, Velilla-Hernandez PA, Acevedo-Saenz LY. Antígenos leucocitarios humanos y su asociación con resistencia/susceptibilidad a la infección por el VIH-1. *Iatreia* [Internet]. 2012;25(1), 5-11. Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/11099/0>
23. Fenizia C, Rossignol JF, Clerici M, Biasin M. Genetic and immune determinants of immune activation in HIV-exposed seronegative individuals and their role in protection against HIV infection. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2018;66:325-334. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2017.12.014>
24. Horton R, Ball T, Wachichi C, Jaoko W, Rutherford W, Mckinnon L, et al. Cervical HIV-specific IgA in a population of commercial sex workers correlates with repeated exposure but not resistance to HIV. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2009;25(1):83-92. <https://doi.org/10.1089/aid.2008.0207>
25. Lopalco L, Magnani Z, Confetti C, Brianza M, Saracco A, Ferraris G, et al. Anti-CD4 antibodies in exposed seronegative adults and in newborns of HIV type 1-seropositive mothers: a follow-up study. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 1999;15(12):1079-85. <https://doi.org/10.1089/088922299310377>
26. Manca F, Seravalli E, Valle MT, Fenoglio D, Kunkl A, Pira G, et al. Non-covalent complexes of HIV gp120 with CD4 and/or mAbs enhance activation of gp120-specific T clones and provide intermolecular help for anti-CD4 antibody production. *Int Immunol* [Internet]. 1993;5(9):1109-17. <https://doi.org/10.1093/intimm/5.9.1109>

27. Buchacz K, Parekh B, Padian N, Straten A, Phillips S, Jonte J, et al. HIV-specific IgG in cervicovaginal secretions of exposed HIV-uninfected female sexual partners of HIV-infected men. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2001;17(18):1689-93. <https://doi.org/10.1089/08892220152741388>
28. Ghadially H, Keynan Y, Kimani J, Kimani M, Ball T, Plummer F, et al. Altered dendritic cell-natural killer interaction in Kenyan sex workers resistant to HIV-1 infection. *AIDS* [Internet]. 2012;26(4):429-36. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32834f98ea>
29. Singla A, Jacobs R, Schmidt R, Wanchu A, Arora S. Increased Activity of NK Cells and Plasmacytoid Dendritic Cells in HIV-Exposed Seronegative (ESN) Individuals. *World J AIDS* [Internet]. 2012;2(1):6-16. <https://doi.org/10.4236/wja.2012.21002>
30. Ruiz-Riol M, Llano A, Ibarrondo J, Zamarreño J, Yusim K, Bach V, et al. Alternative effector-function profiling identifies broad HIV-specific T-cell responses in highly HIV-exposed individuals who remain uninfected. *J Infect Dis* [Internet]. 2015;211(6):936-46. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu534>
31. Mazzoli S, Trabattoni D, Caputo SL, Piconi S, Blé C, Meacci F, et al. HIV-specific mucosal and cellular immunity in HIV-seronegative partners of HIV-seropositive individuals. *Nat Med* [Internet]. 1997;3(11):1250-7. <https://doi.org/10.1038/nm1197-1250>
32. Kaul R, Plummer F, Kimani J, Dong T, Kiama P, Rostron T, et al. HIV-1-specific mucosal CD8+ lymphocyte responses in the cervix of HIV-1-resistant prostitutes in Nairobi. *J Immunol* [Internet]. 2000;164(3):1602-11. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.3.1602>
33. Biasin M, Sironi M, Saulle I, Pontremoli C, Garziano M, Cagliani R, et al. A 6-amino acid insertion/deletion polymorphism in the mucin domain of TIM-1 confers protections against HIV-1 infection. *Microbes Infect* [Internet]. 2017;19(1):69-74. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2016.09.005>
34. Sironi M, Biasin M, Cagliani R, Forni D, De Luca M, Saulle I, et al. A common polymorphism in TLR3 confers natural resistance to HIV-1 infection. *J Immunol* [Internet]. 2012;188(2):818-23. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102179>
35. Lajoie J, Juno J, Burgener A, Rahman S, Mogk K, Wachihi C, et al. A distinct cytokine and chemokine profile at the genital mucosa is associated with HIV-1 protection among HIV-exposed seronegative commercial sex workers. *Mucosal Immunol* [Internet]. 2012;5(3):277-87. <https://doi.org/10.1038/mi.2012.7>
36. Girard A, Rallón N, Benito J, Jospin F, Rodriguez C, Chanut B, et al. A high mucosal blocking score is associated with HIV protection. *AIDS* [Internet]. 2019;33(3):411-423. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002099>
37. Cagliani R, Riva S, Fumagalli M, Biasin M, Caputo S, Mazzotta F, et al. A positively selected APOBEC3H haplotype is associated with natural resistance to HIV-1 infection. *Evolution* [Internet]. 2011;65(11):3311-22. <https://doi.org/10.1111/j.1558-5646.2011.01368.x>
38. Sironi M, Biasin M, Gnudi F, Cagliani R, Saulle I, Forni D, et al. A regulatory polymorphism in HAVCR2 modulates susceptibility to HIV-1 infection. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(9):e106442. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106442>
39. Rathore A, Chatterjee A, Yamamoto N, Dhole T. Absence of H186R polymorphism in exon 4 of the APOBEC3G gene among North Indian individuals. *Genet Test* [Internet]. 2008;12(3):453-6. <https://doi.org/10.1089/gte.2008.0017>
40. Lopalco L, Pastori C, Cosma A, Burastero S, Capiluppi B, Boeri E, et al. Anti-cell antibodies in exposed seronegative individuals with HIV type 1-neutralizing activity. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2000;16(2):109-15. <https://doi.org/10.1089/088922200309458>
41. Cervantes A, Oliveira M, Manfrere C, Lima F, Pereira Z, Duarte J, et al. Antiviral factors and type I/III interferon expression associated with regulatory factors in the oral epithelial cells from HIV-1-serodiscordant couples. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6(1):25875. <https://doi.org/10.1038/srep25875>
42. Aguilar-Jimenez W, Zapata W, Rugeles MT. Antiviral molecules correlate with vitamin D pathway genes and are associated with natural resistance to HIV-1 infection. *Microbes Infect* [Internet]. 2016;18(7-8):510-6. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2016.03.015>

43. Vázquez-Perez JA, Ormsby CE, Hernández-Juan R, Torres KJ, Reyes-Terán G. APOBEC3G mRNA expression in exposed seronegative and early stage HIV infected individuals decreases with removal of exposure and with disease progression. *Retrovirology* [Internet]. 2009; 6(1):23. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-6-23>
44. Huik K, Avi R, Pauskar M, Kallas E, Jõgeda E, Karki T, et al. Association between TLR3 rs3775291 and resistance to HIV among highly exposed Caucasian intravenous drug users. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2013;20:78-82. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2013.08.008>
45. Rathore A, Chatterjee A, Sivarama P, Yamamoto N, Singhal P, Dhole T. Association of CCR5-59029 A/G and CCL3L1 copy number polymorphism with HIV type 1 transmission/progression among HIV type 1-seropositive and repeatedly sexually exposed HIV type 1-seronegative North Indians. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2009;25(11):1149-56. <https://doi.org/10.1089/aid.2008.0019>
46. Chatterjee A, Rathore A, Dhole TN. Association of IL-4 589 C/T promoter and IL-4R α 150V receptor polymorphism with susceptibility to HIV-1 infection in North Indians. *J Med Virol* [Internet]. 2009;81(6):959-65. <https://doi.org/10.1002/jmv.21478>
47. Rathore A, Chatterjee A, Sivarama P, Yamamoto N, Singhal P, Dhole T. Association of RANTES -403 G/A, -28 C/G and In1.1 T/C polymorphism with HIV-1 transmission and progression among North Indians. *J Med Virol* [Internet]. 2008;80(7):1133-41. <https://doi.org/10.1002/jmv.21201>
48. Turk W, Kimani J, Bielawny T, Wachihhi C, Ball T, Plummer F, et al. Associations of human leukocyte antigen-G with resistance and susceptibility to HIV-1 infection in the Pumwani sex worker cohort. *AIDS* [Internet]. 2013;27(1):7-15. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32835ab1f2>
49. Burastero S, Gaffi D, Lopalco L, Tambussi G, Borgonovo B, De Santis C, et al. Autoantibodies to CD4 in HIV type 1-exposed seronegative individuals. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 1996;12(4):273-80. <https://doi.org/10.1089/aid.1996.12.273>
50. Promadej N, Costello C, Wernett M, Kulkarni P, Robison V, Nelson K, et al. Broad human immunodeficiency virus (HIV)-specific T cell responses to conserved HIV proteins in HIV-seronegative women highly exposed to a single HIV-infected partner. *J Infect Dis* [Internet]. 2003;187(7):1053-63. <https://doi.org/10.1086/368127>
51. Valadez-González N, González-Martínez P, Lara-Perera D, Vera-Gamboa L, Góngora-Biachi R. Implicación del alelo CCR5- Δ 32 en la progresión clínica de pacientes VIH-1+ en Yucatán, México. *Salud Pública Méx* [Internet]. 2011;53(6):463-8. Disponible en: <https://www.saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/7092/9167>
52. Lopalco L, Barassi C, Pastori C, Longhi R, Burastero S, Tambussi G, et al. CCR5-reactive antibodies in seronegative partners of HIV-seropositive individuals down-modulate surface CCR5 in vivo and neutralize the infectivity of R5 strains of HIV-1 In vitro. *J Immunol* [Internet]. 2000; 164(6):3426-33. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.6.342>
53. Alimonti J, Koesters S, Kimani J, Matu L, Wachihhi C, Plummer F, et al. CD4+ T cell responses in HIV-exposed seronegative women are qualitatively distinct from those in HIV-infected women. *J Infect Dis* [Internet]. 2005;191(1):20-4. <https://doi.org/10.1086/425998>
54. Kaul R, Dong T, Plummer F, Kimani J, Rostron T, Kiama P, et al. CD8(+) lymphocytes respond to different HIV epitopes in seronegative and infected subjects. *J Clin Invest* [Internet]. 2001;107(10):1303-10. <https://doi.org/10.1172/JCI12433>
55. Alimonti J, Kimani J, Matu L, Wachihhi C, Kaul R, Plummer F, et al. Characterization of CD8 T-cell responses in HIV-1-exposed seronegative commercial sex workers from Nairobi, Kenya. *Immunol Cell Biol* [Internet]. 2006;84(5):482-5. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1711.2006.01455.x>
56. Singh S, Sharma A, Arora S. Combination of low producer AA-genotypes in IFN- γ and IL-10 genes makes a high risk genetic variant for HIV disease progression. *Cytokine* [Internet]. 2016;77:135-44. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.11.009>
57. Herrero R, Pineda JA, Rivero-Juarez A, Echbarthi M, Real L, Camacho A, et al. Common haplotypes in CD209 promoter and susceptibility to HIV-1 infection in intravenous drug users. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2016;45:20-25. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2016.08.014>

58. Burgener A, Rahman S, Ahmad R, Lajoie J, Ramdahin S, Mesa C, et al. Comprehensive proteomic study identifies serpin and cystatin antiproteases as novel correlates of HIV-1 resistance in the cervicovaginal mucosa of female sex workers. *J Proteome Res* [Internet]. 2011;10(11):5139-49. <https://doi.org/10.1021/pr200596r>
59. Koning F, Jansen C, Dekker J, Kaslow R, Dukers N, van Baarle D, et al. Correlates of resistance to HIV-1 infection in homosexual men with high-risk sexual behaviour. *AIDS* [Internet]. 2004;18(8):1117-26. <https://doi.org/10.1097/00002030-200405210-00005>
60. Wang X, Wang Y, Chen L, Zhao J, Liu L, Gang X, et al. Correlation among HLA alleles A*02/A*24, HLA-DR expression and resistance to HIV-1 infection in Chinese populations. *Future Virol* [Internet]. 2011;6(4):535-541. <https://doi.org/10.2217/fvl.11.19>
61. Card C, McLaren P, Wachihhi C, Kimani J, Plummer F, Fowke K. Decreased immune activation in resistance to HIV-1 infection is associated with an elevated frequency of CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) regulatory T cells. *J Infect Dis* [Internet]. 2009;199(9):1318-22. <https://doi.org/10.1086/597801>
62. Shacklett BL, Means RE, Larsson M, Wilkens D, Beadle TJ, Merritt MJ, et al. Dendritic cell amplification of HIV type 1-specific CD8+ T cell responses in exposed, seronegative heterosexual women. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2002;18(11):805-15. <https://doi.org/10.1089/08892220260139558>
63. Guardo A, Ruiz M, Fernández E, Maleno M, Bargalló M, León A, et al. Detection of HIV-1-specific T-cell immune responses in highly HIV-exposed uninfected individuals by in-vitro dendritic cell co-culture. *AIDS* [Internet]. 2015;29(11):1309-18. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000728>
64. Ritchie AJ, Champion SL, Kopycinski J, Moodie Z, Wang ZM, Pandya K, et al. Differences in HIV-specific T cell responses between HIV-exposed and -unexposed HIV-seronegative individuals. *J Virol* [Internet]. 2011;85(7):3507-16. <https://doi.org/10.1128/JVI.02444-10>
65. Kallas E, Huik K, Türk S, Pauskar M, Jögeda E, Šunina M, et al. Differences in T cell distribution and CCR5 expression in HIV-positive and HIV-exposed seronegative persons who inject drugs. *Med Microbiol Immunol* [Internet]. 2016;205(3):231-9. <https://doi.org/10.1007/s00430-015-0444-8>
66. Lima JF, Oliveira LMS, Pereira NZ, Mitsunari GE, Duarte AJS, Sato M. Distinct natural killer cells in HIV-exposed seronegative subjects with effector cytotoxic CD56(dim) and CD56(bright) cells and memory-like CD57+NKG2C+CD56(dim) cells. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2014;67(5):463-71. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000350>
67. Schenal M, Caputo SL, Fasano F, Vichi F, Saresella M, Pierotti P, et al. Distinct patterns of HIV-specific memory T lymphocytes in HIV-exposed uninfected individuals and in HIV-infected patients. *AIDS* [Internet]. 2005;19(7):653-61. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000166088.85951.25>
68. Kebba A, Kaleebu P, Rowland S, Ingram R, Whitworth J, Imami N, et al. Distinct patterns of peripheral HIV-1-specific interferon- gamma responses in exposed HIV-1-seronegative individuals. *J Infect Dis* [Internet]. 2004;189(9):1705-13. <https://doi.org/10.1086/383227>
69. Beyrer C, Artenstein AW, Ruggao S, Stephens H, VanCott TC, Robb ML, et al. Epidemiologic and biologic characterization of a cohort of human immunodeficiency virus type 1 highly exposed, persistently seronegative female sex workers in northern Thailand. *J Infect Dis* [Internet]. 1999;179(1):59-67. <https://doi.org/10.1086/314556>
70. Su R, Sivo A, Kimani J, Jaoko W, Plummer FA, Ball T. Epigenetic control of IRF1 responses in HIV-exposed seronegative versus HIV-susceptible individuals. *Blood* [Internet]. 2011;117(9):2649-57. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-10-312462>
71. Eyeson J, King D, Boaz M, Sefia E, Tomkins S, Waters A, et al. Evidence for Gag p24-specific CD4 T cells with reduced susceptibility to R5 HIV-1 infection in a UK cohort of HIV-exposed-seronegative subjects. *AIDS* [Internet]. 2003;17(16):2299-311. Disponible en: https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2003/11070/Evidence_for_Gag_p24_specific_CD4_T_cells_with_4.aspx
72. Reiche E, Ehara M, Bonametti A, Morimoto H, Akira A, Wiechmann L, et al. Frequency of CCR5-Delta32 deletion in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) in healthy blood donors, HIV-1-exposed seronegative and HIV-1-seropositive individuals of southern Brazilian population. *Int J Mol Med* [Internet]. 2008;22(5):669-75. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18949389/>

73. Li H, Liu T, Hong Z. Gene polymorphisms in CCR5, CCR2, SDF1 and RANTES among Chinese Han population with HIV-1 infection. *Infect Gene Evol* [Internet]. 2014;24:99-104. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2014.03.009>
74. Chatterjee A, Rathore A, Sivarama P, Yamamoto N, Dhole T. Genetic association of IL-10 gene promoter polymorphism and HIV-1 infection in North Indians. *J Clin Immunol* [Internet]. 2009;29(1):71-7. <https://doi.org/10.1007/s10875-008-9220-5>
75. Aguilar-Jimenez W, Zapata W, Rivero-Juárez A, Pineda JA, Laplana M, Tabora NA, et al. Genetic associations of the vitamin D and antiviral pathways with natural resistance to HIV-1 infection are influenced by interpopulation variability. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2019;73:276-286. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2019.05.014>
76. Cagliani R, Riva S, Biasin M, Fumagalli M, Pozzoli U, Caputo S, et al. Genetic diversity at endoplasmic reticulum aminopeptidases is maintained by balancing selection and is associated with natural resistance to HIV-1 infection. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2010;19(23):4705-14. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq401>
77. Kanari Y, Clerici M, Abe H, Kawabata H, Trabattoni D, Caputo SL, et al. Genotypes at chromosome 22q12-13 are associated with HIV-1-exposed but uninfected status in Italians. *AIDS* [Internet]. 2005;19(10):1015-24. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000174447.48003.dd>
78. Vega J, Villegas S, Aguilar W, Rugeles M, Bedoya G, Zapata W. Haplotypes in CCR5-CCR2, CCL3 and CCL5 are associated with natural resistance to HIV-1 infection in a Colombian cohort. *Biomédica* [Internet]. 2017;37(2):267-273. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572017000200267
79. Aguilar-Jimenez W, Saullé I, Trabattoni D, Vichi F, Lo Caputo S, Mazzotta F, et al. High Expression of Antiviral and Vitamin D Pathway Genes Are a Natural Characteristic of a Small Cohort of HIV-1-Exposed Seronegative Individuals. *Front Immunol* [Internet]. 2017;8:136. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00136>
80. Gonzalez SM, Tabora NA, Fera MG, Arcia D, Aguilar-Jiménez W, Zapata W, et al. High Expression of Antiviral Proteins in Mucosa from Individuals Exhibiting Resistance to Human Immunodeficiency Virus. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(6):e0131139. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131139>
81. 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 associate with enhanced apoptosis of lymphocytes in HIV-1 subtype C infected individuals from North India. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(5):e98020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098020>
82. Aguilar-Jiménez W, Zapata W, Caruz A, Rugeles MT. High transcript levels of vitamin D receptor are correlated with higher mRNA expression of human beta defensins and IL-10 in mucosa of HIV-1-exposed seronegative individuals. *PLoS One* [Internet]. 2013;8(12):e82717. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082717>
83. Fulcher JA, Romas L, Hoffman JC, Elliott J, Saunders T, Burgener A, et al. Highly Human Immunodeficiency Virus-Exposed Seronegative Men Have Lower Mucosal Innate Immune Reactivity. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2017;33(8):788-795. <https://doi.org/10.1089/AID.2017.0014>
84. Jackson E, Zhang CX, Kiani Z, Lisovsky I, Tallon B, Del Corpo A, et al. HIV exposed seronegative (HESN) compared to HIV infected individuals have higher frequencies of telomeric Killer Immunoglobulin-like Receptor (KIR) B motifs; Contribution of KIR B motif encoded genes to NK cell responsiveness. *PLoS One* [Internet]. 2017; 12(9):e0185160. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185160>
85. Carrillo J, Restrepo C, Rallón N, Massanella M, Romero J, Rodríguez C, et al. HIV exposed seronegative individuals show antibodies specifically recognizing native HIV envelope glycoprotein. *AIDS* [Internet]. 2013;27(9):1375-85. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32835fac08>
86. Kebba A, Kaleebu P, Serwanga J, Rowland S, Yirrell D, Downing R, et al. HIV type 1 antigen-responsive CD4+ T-lymphocytes in exposed yet HIV Type 1 seronegative Ugandans. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2004;20(1):67-75. <https://doi.org/10.1089/088922204322749512>
87. Tudor D, Derrien M, Diomedé L, Drillet A, Houimel M, Moog C, et al. HIV-1 gp41-specific monoclonal mucosal IgAs derived from highly exposed but IgG-seronegative individuals block HIV-1 epithelial transcytosis and neutralize CD4(+) cell infection: an IgA gene and functional analysis. *Mucosal Immunol* [Internet]. 2009;2(5):412-26. <https://doi.org/10.1038/mi.2009.89>

88. Hernandez JC, Laurent G, Urcuqui-Inchima S. HIV-1-exposed seronegative individuals show alteration in TLR expression and pro-inflammatory cytokine production ex vivo: An innate immune quiescence status? *Immunol Res*. 2016;64(1):280-90. <https://doi.org/10.1007/s12026-015-8748-8>
89. Guthrie B, Lohman B, Liu A, Bosire R, Nuvor S, Choi R, et al. HIV-1-specific enzyme-linked immunosorbent spot assay responses in HIV-1-exposed uninfected partners in discordant relationships compared to those in low-risk controls. *Clin Vaccine Immunol* [Internet]. 2012;19(11):1798-805. <https://doi.org/10.1128/CVI.00179-12>
90. McLaren PJ, Ball TB, Wachihhi C, Jaoko W, Kelvin DJ, Danesh A, et al. HIV-exposed seronegative commercial sex workers show a quiescent phenotype in the CD4+ T cell compartment and reduced expression of HIV-dependent host factors. *J Infect Dis* [Internet]. 2010;202(Suppl 3):S339-44. <https://doi.org/10.1086/655968>
91. Hirbod T, Kaul R, Reichard C, Kimani J, Ngugi E, Bwayo J, et al. HIV-neutralizing immunoglobulin A and HIV-specific proliferation are independently associated with reduced HIV acquisition in Kenyan sex workers. *AIDS* [Internet]. 2008;22(6):727-35. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3282f56b64>
92. Sriwanthana B, Hodge T, Mastro T, Dezzutti C, Bond K, Stephens H, et al. HIV-specific cytotoxic T lymphocytes, HLA-A11, and chemokine-related factors may act synergistically to determine HIV resistance in CCR5 delta32-negative female sex workers in Chiang Rai, northern Thailand. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2001;17(8):719-34. <https://doi.org/10.1089/088922201750236997>
93. Trabattoni D, Caputo S, Maffei G, Vichi F, Biasin M, Pierotti P, et al. Human alpha defensin in HIV-exposed but uninfected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2004;35(5):455-63. <https://doi.org/10.1097/00126334-200404150-00003>
94. Bernard N, Yannakis C, Lee J, Tsoukas C. Human immunodeficiency virus (HIV)-specific cytotoxic T lymphocyte activity in HIV-exposed seronegative persons. *J Infect Dis* [Internet]. 1999;179(3):538-47. <https://doi.org/10.1086/314621>
95. Mazzoli S, Lopalco L, Salvi A, Trabattoni D, Caputo S, Semplici F, et al. Human immunodeficiency virus (HIV)-specific IgA and HIV neutralizing activity in the serum of exposed seronegative partners of HIV-seropositive persons. *J Infect Dis* [Internet]. 1999;180(3):871-5. <https://doi.org/10.1086/314934>
96. Vázquez-Perez JA, Basualdes-Sigales MC, Reyes-Terán G, Gudiño-Rosales JC, Soler CC. Human Immunodeficiency Virus type 1 in seronegative infants born to HIV-1-infected mothers. *Viol J* [Internet]. 2006;3(1):1-6. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-3-52>
97. Nicastri E, Ercoli L, Sarmati L, d'Ettoire G, Iudicone P, Massetti P, et al. Human immunodeficiency virus-1 specific and natural cellular immunity in HIV seronegative subjects with multiple sexual exposures to virus. *J Med Virol* [Internet]. 2001;64(3):232-7. <https://doi.org/10.1002/jmv.1041>
98. Rallón N, Restrepo C, Vicario J, Romero J, Rodríguez C, García-Samaniego J, et al. Human leucocyte antigen (HLA)-DQB1*03:02 and HLA-A*02:01 have opposite patterns in their effects on susceptibility to HIV infection. *HIV Med* [Internet]. 2017;18(8):587-594. <https://doi.org/10.1111/hiv.12494>
99. Zapata W, Aguilar-Jiménez W, Feng Z, Weinberg A, Russo A, Potenza N, et al. Identification of innate immune antiretroviral factors during in vivo and in vitro exposure to HIV-1. *Microbes Infect* [Internet]. 2016;18(3):211-9. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2015.10.009>
100. Prodger J, Hirbod T, Kigozi G, Nalugoda F, Reynolds S, Galiwango R, et al. Immune correlates of HIV exposure without infection in foreskins of men from Rakai, Uganda. *Mucosal Immunol* [Internet]. 2014;7(3):634-44. <https://doi.org/10.1038/mi.2013.83>
101. Taborda N, Zapata-Builes W, Montoya C, Rugeles MT. Short communication: Increased expression of secretory leukocyte protease inhibitor in oral mucosa of Colombian HIV type 1-exposed seronegative individuals. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2012;28(9):1059-62. <https://doi.org/10.1089/AID.2011.0151>
102. Montoya CJ, Velilla PA, Chougnet C, Landay AL, Rugeles MT. Increased IFN-gamma production by NK and CD3+/CD56+ cells in sexually HIV-1-exposed but uninfected individuals. *Clin Immunol* [Internet]. 2006;120(2):138-46. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2006.02.008>
103. Zapata W, Rodriguez B, Weber J, Estrada H, Quiñones-Mateu ME, Zimmermann PA, et al. Increased levels of human beta-defensins mRNA in sexually HIV-1 exposed but uninfected individuals. *Curr HIV Res* [Internet]. 2008;6(6):531-8. <https://doi.org/10.2174/157016208786501463>

104. Zapata W, Aguilar-Jiménez W, Pineda-Trujillo N, Rojas W, Estrada H, Rugeles MT. Influence of CCR5 and CCR2 genetic variants in the resistance/susceptibility to HIV in serodiscordant couples from Colombia. *AIDS AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2013;29(12):1594-603. <https://doi.org/10.1089/aid.2012.0299>
105. Kallas E, Huik K, Pauskar M, Jögeda E, Karki T, Jarlais D, et al. Influence of interleukin 10 polymorphisms -592 and -1082 to the HIV, HBV and HCV serostatus among intravenous drug users. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2015;30:175-180. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2014.12.023>
106. Zimmerman PA, Buckler-White A, Alkhatib G, Spalding T, Kubofcik J, Combadiere C, et al. Inherited resistance to HIV-1 conferred by an inactivating mutation in CC chemokine receptor 5: studies in populations with contrasting clinical phenotypes, defined racial background, and quantified risk. *Mol Med* [Internet]. 1997;3(1):23-36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2230106/>
107. Tomescu C, Seaton KE, Smith P, Taylor M, Tomaras GD, Metzger DS, et al. Innate activation of MDC and NK cells in high-risk HIV-1-exposed seronegative IV-drug users who share needles when compared with low-risk nonsharing IV-drug user controls. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2015;68(3):264-73. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000470>
108. Ortega PAS, Saule I, Mercurio V, Ibba SV, Lori EM, Fenizia C, et al. Interleukin 21 (IL-21)/microRNA-29 (miR-29) axis is associated with natural resistance to HIV-1 infection. *AIDS* [Internet]. 2018;32(17):2453-2461. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001938>
109. Hernandez JC, Giraldo DM, Paul S, Urcuqui-Inchima S. Involvement of neutrophil hyporesponse and the role of Toll-like receptors in human immunodeficiency virus 1 protection. *PLoS One* [Internet]. 2015; 10(3):e0119844. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119844>
110. Habegger de Sorrentino A, Sinchi JL, Marinic K, López R, Iliovich E. KIR-HLA-A and B alleles of the Bw4 epitope against HIV infection in discordant heterosexual couples in Chaco Argentina. *Immunology* [Internet]. 2013;140(2):273-9. <https://doi.org/10.1111/imm.12137>
111. Addo MM, Altfeld M, Brainard DM, Rathod A, Piechocka-Trocha A, Fideli U, et al. Lack of detectable HIV-1-specific CD8(+) T cell responses in Zambian HIV-1-exposed seronegative partners of HIV-1-positive individuals. *J Infect Dis* [Internet]. 2011;203(2):258-62. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiq028>
112. Restrepo C, Rallón NI, Romero J, Rodríguez C, Hernando V, López M, et al. Low-level exposure to HIV induces virus-specific T cell responses and immune activation in exposed HIV-seronegative individuals. *J Immunol* [Internet]. 2010;185(2):982-9. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000221>
113. Chatterjee A, Rathore A, Yamamoto N, Dhole T. Mannose-binding lectin (+54) exon-1 gene polymorphism influence human immunodeficiency virus-1 susceptibility in North Indians. *Tissue Antigens* [Internet]. 2011;77(1):18-22. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2010.01563.x>
114. Slyker JA, Lohman BL, Mbori-Ngacha DA, Reilly M, Wee EGT, Dong T, et al. Modified vaccinia Ankara expressing HIVA antigen stimulates HIV-1-specific CD8 T cells in ELISpot assays of HIV-1 exposed infants. *Vaccine* [Internet]. 2005;23(38):4711-9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.01.145>
115. Rugeles MT, Solano F, Díaz FJ, Bedoya VI, Patiño PJ. Molecular characterization of the CCR 5 gene in seronegative individuals exposed to human immunodeficiency virus (HIV). *J Clin Virol* [Internet]. 2002;23(3):161-9. [https://doi.org/10.1016/s1386-6532\(01\)00219-0](https://doi.org/10.1016/s1386-6532(01)00219-0)
116. Hladik F, Desbien A, Lang J, Wang L, Ding Y, Holte S, et al. Most highly exposed seronegative men lack HIV-1-specific, IFN-gamma-secreting T cells. *J Immunol* [Internet]. 2003;171(5):2671-83. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.5.2671>
117. Devito C, Broliden K, Kaul R, Svensson L, Johansen K, Kiama P, et al. Mucosal and plasma IgA from HIV-1-exposed uninfected individuals inhibit HIV-1 transcytosis across human epithelial cells. *J Immunol* [Internet]. 2000;165(9):5170-6. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.9.5170>
118. Caputo S, Trabattoni D, Vichi F, Piconi S, Lopalco L, Villa M, et al. Mucosal and systemic HIV-1-specific immunity in HIV-1-exposed but uninfected heterosexual men. *AIDS* [Internet]. 2003; 17(4):531-9. <https://doi.org/10.1097/00002030-200303070-00008>
119. Biasin M, Caputo S, Speciale L, Colombo F, Racioppi L, Zagliani A, et al. Mucosal and systemic immune activation is present in human immunodeficiency virus-exposed seronegative women. *J Infect Dis* [Internet]. 2000;182(5):1365-74. <https://doi.org/10.1086/315873>

120. Rahman S, Rabbani R, Wachih C, Kimani J, Plummer F, Ball T, et al. Mucosal serpin A1 and A3 levels in HIV highly exposed sero-negative women are affected by the menstrual cycle and hormonal contraceptives but are independent of epidemiological confounders. *Am J Reprod Immunol* [Internet]. 2013;69(1):64-72. <https://doi.org/10.1111/aji.12014>
121. Stein DR, Shaw SY, McKinnon LR, Abou M, McCorrister SJ, Westmacott G, et al. Mx2 expression is associated with reduced susceptibility to HIV infection in highly exposed HIV seronegative Kenyan sex workers. *AIDS* [Internet]. 2015;29(1):35-41. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000490>
122. Fourcade L, Sabourin-Poirier C, Perraud V, Faucher MC, Chagnon-Choquet J, Labbé AC, et al. Natural Immunity to HIV is associated with Low BLYS/BAFF levels and low frequencies of innate marginal zone like CD1c+ B-cells in the genital tract. *PLoS Pathog* [Internet]. 2019;15(6):e1007840. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007840>
123. Pancino G, Saez-Cirion A, Scott-Algara D, Paul P. Natural resistance to HIV infection: lessons learned from HIV-exposed uninfected individuals. *J Infect Dis* [Internet]. 2010;202(Suppl 3):S345-50. <https://doi.org/10.1086/655973>
124. Kaul R, Rowland-Jones S, Kimani J, Fowke K, Dong T, Kiama P, et al. New insights into HIV-1 specific cytotoxic T-lymphocyte responses in exposed, persistently seronegative Kenyan sex workers. *Immunol Lett* [Internet]. 2001;79(1-2):3-13. [https://doi.org/10.1016/s0165-2478\(01\)00260-7](https://doi.org/10.1016/s0165-2478(01)00260-7)
125. Herbeck J, Ghorai S, Chen L, Rinaldo CR, Margolick JB, Detels R, Jet al. p21 (WAF1/CIP1) RNA expression in highly HIV-1 exposed, uninfected individuals. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(3):e0119218. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119218>
126. Lima JF, Oliveira LMS, Pereira NZ, Duarte AJS, Sato MN. Polyfunctional natural killer cells with a low activation profile in response to Toll-like receptor 3 activation in HIV-1-exposed seronegative subjects. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1):524. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00637-3>
127. Lopalco LL, Barassi C, Paolucci C, Breda D, Brunelli D, Nguyen M, et al. Predictive value of anti-cell and anti-human immunodeficiency virus (HIV) humoral responses in HIV-1-exposed seronegative cohorts of European and Asian origin. *J Gen Virol* [Internet]. 2005;86(2):339-348. <https://doi.org/10.1099/vir.0.80585-0>
128. Butera ST, Pisell TL, Limpakarnjanarat K, Young NL, Hodge TW, Mastro TD, et al. Production of a novel viral suppressive activity associated with resistance to infection among female sex workers exposed to HIV type 1. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2001;17(8):735-44. <https://doi.org/10.1089/088922201750237004>
129. Pala P, Serwanga J, Watara C, Ritchie A, Moodie Z, Wang M, et al. Center for HIV/AIDS Vaccine Immunology. Quantitative and qualitative differences in the T cell response to HIV in uninfected Ugandans exposed or unexposed to HIV-infected partners. *J Virol* [Internet]. 2013;87(16):9053-63. <https://doi.org/10.1128/JVI.00721-13>
130. Rathore A, Chatterjee A, Sood V, Khan SZ, Banerjee AC, Yamamoto N, et al. Risk for HIV-1 infection is not associated with repeat-region polymorphism in the DC-SIGN neck domain and novel genetic DC-SIGN variants among North Indians. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2008;391(1-2):1-5. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2007.12.019>
131. Rathore A, Chatterjee A, Sivarama P, Yamamoto N, Dhole T. Role of homozygous DC-SIGNR 5/5 tandem repeat polymorphism in HIV-1 exposed seronegative North Indian individuals. *J Clin Immunol* [Internet]. 2008;28(1):50-7. <https://doi.org/10.1007/s10875-007-9131-x>
132. Ricci E, Malacrida S, Zanchetta M, Montagna M, Giaquinto C, De Rossi A. Role of beta-defensin-1 polymorphisms in mother-to-child transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2009;51(1):13-9. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31819df249>
133. Colón K, Speicher DW, Smith P, Taylor M, Metzger DS, Montaner LJ, et al. S100A14 Is Increased in Activated NK Cells and Plasma of HIV-Exposed Seronegative People Who Inject Drugs and Promotes Monocyte-NK Crosstalk. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2019;80(2):234-241. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001911>
134. Burgener A, Mogk K, Westmacott G, Plummer F, Ball B, Broliden K, et al. Salivary basic proline-rich proteins are elevated in HIV-exposed seronegative men who have sex with men. *AIDS* [Internet]. 2012;26(15):1857-67. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328357f79c>

135. Wang Y, Wang X, Peng J, Chen L, Cheng J, Nie S, et al. Short communication: SDF1-3'A gene mutation is correlated with increased susceptibility to HIV type 1 infection by sexual transmission in Han Chinese. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2008;24(11):1341-5. <https://doi.org/10.1089/aid.2008.0066>
136. Bomsel M, Lopalco L, Uberti-Foppa C, Siracusano G, Ganor Y. Short Communication: Decreased Plasma Calcitonin Gene-Related Peptide as a Novel Biomarker for HIV-1 Disease Progression. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2019;35(1):52-55. <https://doi.org/10.1089/AID.2018.0210>
137. Saulle I, Biasin M, Gnudi F, Rainone V, Ibba SV, Caputo SL, et al. Short Communication: Immune Activation Is Present in HIV-1-Exposed Seronegative Individuals and Is Independent of Microbial Translocation. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2016;32(2):129-33. <https://doi.org/10.1089/AID.2015.0019>
138. Silva ML, Melo VH, Aleixo AW, Aleixo L, Pascoal-Xavier MA, Silva RO, et al. Social and immunological differences among uninfected Brazilians exposed or unexposed to human immunodeficiency virus-infected partners. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2014;109(6):775-81. <https://doi.org/10.1590/0074-0276140140>
139. Reiche EMV, Watanabe MAE, Bonametti AM, Morimoto HK, Morimoto AS, Wiechmann SL, et al. Stromal cell-derived factor 1 (SDF1) genetic polymorphism in a sample of healthy individuals, seronegative individuals exposed to human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and patients infected with HIV-1 from the Brazilian population. *Int J Immunogenet* [Internet]. 2006;33(2):127-33. <https://doi.org/10.1111/j.1744-313X.2006.00583.x>
140. Mori M, Wichukchinda N, Miyahara R, Rojanawiwat A, Pathipvanich P, Tsuchiya N, et al. The effect of KIR2D-HLA-C receptor-ligand interactions on clinical outcome in a HIV-1 CRF01_AE-infected Thai population. *AIDS* [Internet]. 2015;29(13):1607-15. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000747>
141. Omollo K, Boily-Larouche G, Lajoie J, Kimani M, Cheruiyot J, Kimani J, et al. The Impact of Sex Work Interruption on Blood-Derived T Cells in Sex Workers from Nairobi, Kenya. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2016;32(10-11):1072-1078. <https://doi.org/10.1089/AID.2015.0332>
142. Tallon BJM, Bruneau J, Tsoukas CM, Routy JP, Kiani Z, Tan X, et al. Time to seroconversion in HIV-exposed subjects carrying protective versus non protective KIR3DS1/L1 and HLA-B genotypes. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(10):e110480. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110480>
143. Yang C, Boone L, Nguyen TX, Rudolph D, Limpakarnjanarat K, Mastro TD, et al. theta-Defensin pseudogenes in HIV-1-exposed, persistently seronegative female sex-workers from Thailand. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2005;5(1):11-5. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2004.05.006>