

La infección del VIH-1 se caracteriza por la depleción selectiva de las células T CD4 positivas, siendo este antígeno necesario para que se produzca la infección de las células; sin embargo, la presencia de CD4 no es suficiente, sino que se requiere la presencia de otro co-receptor para que se produzca la infección. Los dos principales co-receptores empleados por el VIH-1 son CXCR4 y CCR5. Ambos son receptores de quimiocinas, que pertenecen a la superfamilia de receptores de siete dominios transmembrana acoplados a proteínas G. La infección del VIH-1 in vivo se puede dividir en tres etapas: la fase aguda que corresponde a la primo-infección, la fase crónica, que se caracteriza por una latencia inmunológica, pero no virológica y la fase crítica o SIDA. Las dos primeras fases de la infección se caracterizan por la presencia de las cepas virales R5, que son aquellas que utilizan como co-receptor para la entrada a CCR5. La última fase de la infección se caracteriza, en el 50% de los casos, por la presencia de la cepa viral X4, que emplea CXCR4 para entrar en la célula. Sin embargo, no se conocen las causas exactas de la aparición de estas variantes más patogénicas y como se correlaciona este hecho con la expresión del receptor CXCR4 in vivo.

Las quimiocinas juegan un papel importante en la infección por el VIH-1, RANTES, MIP-1 $\alpha$  y MIP-1 $\beta$ , ligandos naturales de CCR5, inhiben la infección in vitro de las variantes R5; mientras que SDF-1, ligando natural de CXCR4, inhibe la infección de las variantes X4. La progresión de la infección se caracteriza por la pérdida progresiva de células T CD4 durante la fase crónica, en la fase crítica, con la aparición de las variantes X4, dicha depleción es más rápida y acusada. La citocina IL-7 es clave en el desarrollo de células T y además in vitro induce la sobre-expresión del receptor CXCR4, todo esto hace de IL-7 un factor importante tanto en la progresión como en la emergencia de las variantes X4.

En esta tesis se intenta elucidar la relevancia de algunos de los factores del huésped que afecta a la progresión de la infección. En primer lugar, se estudia la asociación existente entre los niveles plasmáticos de SDF-1 y el fenotipo viral con el objetivo de determinar su relevancia en la emergencia de las cepas X4. También se estudia el papel ejercido por IL-7 y su posible caracterización como marcador de la progresión de la infección. Finalmente se intenta clarificar la interacción que se produce entre IL-7 y RANTES tanto in vitro como in vivo.

HIV-1 infection is characterized by the selective depletion of CD4 positive T cells, being this antigen essential for the viral entry to account; however, the only presence of CD4 in the cell is not sufficient, other co-receptor is required for the infection. The main HIV-1 co-receptors are CXCR4 and CCR5. Both are chemokine receptors that belong to the seven transmembrane receptor superfamily, coupled to G proteins.

HIV-1 infection can be divided *in vivo* in three phases: the acute phase or primary infection, the chronic phase, that is characterized by a clinical latency but not virological one, and the critic phase or AIDS. The two first phases are characterized by the presence of R5 viral strains, which use CCR5 as co-receptor. The last phase of the infection is characterized, in 50% of the cases, by the presence of X4 strains that use CXCR4 as co-receptor. However, it is unknown why these more pathogenic strains appear and how it is related to CXCR4 expression *in vivo*.

Chemokines play an important role in HIV-1 infection, RANTES, MIP-1 $\alpha$  and MIP-1 $\beta$ , the natural ligands of CCR5, inhibit the infection of R5 strains *in vitro*; whereas, SDF-1, the natural ligand of CXCR4, inhibit the infection of X4 strains. The progression of the infection is characterized by the progressive loss of CD4 T cells during the chronic phase, whereas, in the last phase, with appearance of X4 strains, cell depletion is more rapid. The cytokine IL-7, is a key factor in T cell development and besides, *in vitro* causes the over-expression of the CXCR4 receptor, all this makes IL-7 an important factor in the disease progression and in the emergence of the X4 strains.

In this thesis, we try to elucidate the relevance of some host factors that affect the disease progression. First of all, the association between SDF-1 plasma levels and viral phenotype is studied, trying to determine its relevance in the emergence of X4 strains. It is also studied the role of IL-7 and its possible characterization as a marker of the disease progression. Finally we try to clarify the interactions between IL-7 and RANTES both *in vitro* and *in vivo*.