

## 4<sup>a</sup> Reunión de expertos Internacional en SIDA. Sydney, 22-25 de Julio de 2007

R. García Delgado

Fundación Jiménez Díaz-Capio.

**4TH INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE ON HIV PATHOGENESIS, TREATMENT AND PREVENTION.  
SYDNEY, 22-25 JULY 2007**

Recibido: 15 de Agosto 2007

Aceptado: 19 de Septiembre 2007

### RESUMEN

El objetivo de este trabajo es resumir parte de las aportaciones de la cuarta reunión de expertos internacional en SIDA (1) celebrada en Sydney (Australia) en el mes de Julio, que, desde el punto de vista del inmunólogo, son importantes en el estudio de la patogénesis por el VIH.

**PALABRAS CLAVE:** VIH / T CD4 / Treg / Activación inmune.

### ABSTRACT

The aim of this report is to summarize some of the presentations from the 4th international meeting of the experts in AIDS, held in Sydney (Australia) in the last July, that, from an immunological point of view, are important in the study of HIV pathogenesis.

**KEY WORDS:** HIV / T CD4 / Treg / Immune activation.

Durante 4 días se ha celebrado en Sydney (Australia) la cuarta reunión de expertos internacional en SIDA<sup>(1)</sup>. Hay muchas conclusiones destacables en esta reunión, siendo la más importante desde el punto de vista de esta revista, la vuelta de la Inmunología al primer plano del estudio de la infección por el VIH. Tres serían los bloques en los que se podría dividir la importancia de los estudios inmunológicos recientes acerca de esta infección:

1. Activación inmune en la patogénesis de la infección por el VIH y la homeostasis de las células T CD4<sup>+</sup>.
2. Inmunidad innata.
3. Importancia de las células T reguladoras en la infección.

### ACTIVACIÓN INMUNE EN LA PATOGÉNESIS DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

En el primer apartado referente a la activación inmune destacó la presentación de M Lederman et al. (Cleveland, Ohio) según la cual la presencia de VIH produce una

activación del sistema inmune que conduce a una perturbación de la producción de citocinas y una alteración en la redistribución de linfocitos en los órganos linfáticos. Asociados a bajos niveles de CD4, existe una gran activación tanto en las células de sangre periférica (CD4<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>CD69<sup>+</sup>), como en los ganglios. Estas células activadas, como se comprueba por la incorporación de BrDu o tinción con Ki-67, no entran en el ciclo celular o se quedan en la fase G0-G1 con lo cual no proliferan, no se dividen y se hacen apoptóticas. Según MuThumani et al, (Boston, Massachusetts) el inhibidor del receptor a progresión a muerte celular programada (PD-1) está elevado en las células CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> durante la infección por el VIH y se correlaciona con carga viral alta, de modo que si se bloquea la unión de PD-1 con su ligando PD-1L se incrementa la proliferación celular y la producción de citocinas específica del virus. Parece que la causante de la alta expresión de PD-1 en los linfocitos T CD4<sup>+</sup> y T CD8<sup>+</sup> es la proteína Nef del VIH, y que esta proteína Nef es capaz de inducir la expresión de

PD-1 en linfocitos T CD8 sanos cuando proviene de linfocitos T CD4<sup>+</sup> infectados por el VIH.

En el estudio de la homeostasis de las células CD4<sup>+</sup> naïve, Rickabaugh et al. (Chicago, Illinois) encuentran una reducción en células T CD4<sup>+</sup> naïve poco diferenciadas (CD45RA<sup>+</sup>CD31<sup>+</sup>) y células naïve diferenciadas (CD45<sup>+</sup>CD31<sup>-</sup>) cuando se comparan los linfocitos T CD4<sup>+</sup> de individuos VIH<sup>+</sup> con sujetos seronegativos. Así mismo los telómeros más cortos de los linfocitos de los individuos VIH<sup>+</sup> se asemejarían a los encontrados en individuos seronegativos pero 30 años mayores, y estos defectos no se pueden revertir totalmente con la terapia antiretroviral de alta eficacia (HAART, TARGA).

Uno de los grandes problemas planteados en la infección por VIH es encontrar un marcador predictivo de buena respuesta inmunológica al tratamiento antiretroviral. Algunos individuos VIH<sup>+</sup> que responden muy bien al tratamiento antiretroviral, con una carga viral sostenida no detectable en plasma, no recobran la respuesta específica a diversos antígenos, o simplemente no tienen una elevación sostenida de linfocitos T CD4<sup>+</sup>. Así, en el trabajo presentado por K. Glenday et al., (Sydney, Australia) utilizando una base de datos observacional en pacientes australianos desde los años 1999 al 2006, el hallazgo de una respuesta inmune muy deteriorada, con unos linfocitos T CD4<sup>+</sup> por debajo de 100 cels/ $\mu$ l al inicio del tratamiento TARGA, o una co-infección por virus de hepatitis C, son predictores de mala respuesta inmune. T. Schacker et al. (Boston, Massachussets) presentan un estudio en el que, a partir del porcentaje de células T CD4<sup>+</sup> naïve al comienzo del tratamiento en los pacientes que tienen entre 200 y 500 linfocitos T CD4/ $\mu$ l, construyen un algoritmo por el cual, ajustando la carga viral inicial de los pacientes en una media de 4,6 log, las posibilidades de incrementar sus células CD4<sup>+</sup> en 100 y 220 células al cabo de dos años de tratamiento dependen del porcentaje inicial de células CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>. Para el grupo de Goetz et al. (Los Ángeles, California), la capacidad replicativa (RC) del virus VIH medida con el "PhenoSense Assay", en individuos VIH<sup>+</sup> naïve y con un número de linfocitos T CD4<sup>+</sup> mayor o igual a 450 células/ $\mu$ l es la responsable de la progresión de la enfermedad, y un claro marcador de mal pronóstico a la respuesta antiretroviral.

## INMUNIDAD INNATA

En un trabajo presentado por Funderburg et al. (Cleveland, Ohio) se describe que las beta defensinas humanas, péptidos antimicrobianos que se encuentra en las mucosas y que inhiben la replicación del VIH por unirse a él, pueden inducir la activación y maduración de APC profesionales a través de un mecanismo dependiente de TLR1 y 2. La HbD-3 puede inducir una rápida fosforilación de NF- $\kappa$ B en células que expresan

TLR1 y 2, pero no en otras que expresan otros TLRs. Visvanathan et al. (Clayton, Australia) investigan cómo la respuesta inmune periférica y la expresión de los Toll-like receptors (TLRs) cambian *in vivo* en los individuos VIH<sup>+</sup>, ya que la presencia del virus altera la respuesta mediada por los TLRs en los macrófagos. Para ello, en 25 individuos VIH<sup>+</sup> estratificados por niveles de linfocitos T CD4<sup>+</sup> y otros tantos controles negativos, cuantifican por citometría de flujo la expresión en monocitos de TLR2 y TLR4 y su respuesta a ligandos específicos, observando que la expresión de TLR2 está aumentada en los individuos VIH<sup>+</sup> y sin embargo la expresión de TLR4 está disminuida, al igual que la producción de citocinas.

Pocos son los estudios que se han presentado sobre células B en la infección por el VIH, sin embargo, destaca el estudio de Imbeault et al. (Québec, Canadá) en el que se demuestra cómo las partículas de VIH pueden adquirir en su superficie la molécula de CD40L cuando salen de las células T infectadas<sup>(2)</sup>, y mediante la estimulación de CD40 inducir la expresión génica en células B de citocinas/ quimiocinas (LTA, LTB, CCL17, CCL22), moléculas de superficie (IL13R $\alpha$ , CD23, CD80, ICAM-1) y otras proteínas asociadas con el estímulo de CD40 (TRAF1, MAP2K1, PI3-K) con el resultado de activación celular de las células B.

## IMPORTANCIA DE LAS CÉLULAS T REGULADORAS EN LA INFECCIÓN

El estudio de las células Treg en el entorno de la infección ha sido uno de los más prolíficos en comunicaciones y pósters. Uno de los más importantes ha sido el trabajo presentado por Seddiki et al (Darlinghurst, Australia), un grupo que describió las células Treg CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>+</sup>, en el cual se describen la anomalías de las células Treg en la respuesta aberrante de los linfocitos CD4<sup>+</sup> en los individuos VIH<sup>+</sup> tratados con TARGA que sufren un síndrome de reconstitución inmune (SRI). Realizando un estudio en individuos VIH<sup>+</sup> que desarrollaron tras el tratamiento un SRI para micobacterias, estos autores demuestran una fuerte respuesta T CD4<sup>+</sup> específica para los antígenos de MTB y MAC (*Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium avium complex*) produciendo altos niveles de IFN- $\gamma$  e IL-2 y con aumento de la proliferación celular, cuando se comparan con individuos VIH<sup>+</sup> tratados pero sin SRI. Cuando se estudian en los pacientes con SRI los niveles de células Treg, estos investigadores encuentran una gran expansión de células CD127<sup>low</sup>FoxP3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>. En el trabajo presentado por Lim et al. (Perth, Australia) el propósito es correlacionar la presencia de células Treg CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup> con el resto de los parámetros de la infección y los autores encuentran que el nivel de estas células se correlaciona positivamente con los niveles de carga viral VIH-1, con la

presencia de marcadores de activación CD4<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> e inversamente con el número de células CD4<sup>+</sup>. En esta línea, Hartigan-O'Connor et al. (San Francisco, California) en un modelo de macacos infectados por Simian Immunodeficiency Virus (SIV), encuentran que los macacos jóvenes infectados por SIV tienen un nivel de células Treg del 10% frente al 4% en los macacos adultos, y que estos últimos mantienen mejor una respuesta citotóxica CD8<sup>+</sup> que los macacos jóvenes en los que la respuesta de CD8<sup>+</sup> se agota a las dos semanas de infección. En el trabajo presentado por Albuquerque et al. (Lisboa, Portugal), las células Treg parecen las responsables de la escasa recuperación de células CD4<sup>+</sup> en 11 pacientes VIH<sup>+</sup> que, bajo TARGA y con valores indetectables de viremia, no consiguen elevar sus valores de T CD4<sup>+</sup> cuando se comparan con individuos VIH<sup>+</sup> buenos respondedores a TARGA y con controles no infectados. En estos 11 pacientes con viremia no detectable y CD4<sup>+</sup> por debajo de 300 células/ $\mu$ l, los valores de células CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> son significativamente mayores que en el grupo de individuos VIH<sup>+</sup> respondedores y, además, la activación de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> es mucho mayor.

## OTRAS CONSIDERACIONES

Otro de los apartados que merecerían nuestra atención como inmunólogos es el estudio de HLA en relación con el tratamiento, así la hipersensibilidad a Abacavir y su asociación con el haplotipo ancestral HLA-B\*5701. El Abacavir es un análogo de los nucleósidos inhibidor de la transcriptasa inversa. Es un agente antiviral selectivo frente al VIH-1 y VIH-2. Intracelularmente, el Abacavir se convierte en el metabolito activo carbovir trifosfato, un análogo de la deoxiguanosina-5'-trifosfato (dGPT). El síndrome de hipersensibilidad a Abacavir (SHA) es un efecto secundario o alergia potencialmente mortal, que limita el tratamiento en el futuro, y que se produce en un 5-9% de aquellas personas que inician la terapia con este fármaco. Algunos factores genéticos del huésped, en especial el alelo HLA-B\*5701, se habían identificado como factores de riesgo importantes para desarrollar SHA en personas de raza caucásica. Por esta razón, un test genético que fuese capaz de detectar la presencia de este alelo en cualquier población sería muy prometedor a la hora de caracterizar a las personas claramente susceptibles al desarrollo de SHA y evitar así el uso innecesario de Abacavir. En una sesión de última hora, S. Mallal et al. (Perth, Australia), presentó los datos del estudio PREDICT-1, un ensayo doble ciego y de distribución aleatoria, según los cuales el test de cribado del marcador genético HLA-B\*5701 predice con precisión las reacciones de hipersensibilidad a Abacavir. Según estos hallazgos, se debería desear cualquier duda sobre si es

preciso o no incluir este test genético como parte de los cuidados en la infección por VIH. Del mismo grupo y por L Kostenko, se presentó la determinación del HLA-B57/58 por un método mucho mas rápido, sencillo y barato como es la citometría de flujo, utilizando un monoclonal (3E12) que reacciona con el mismo grupo serológico de HLAB57 y 58 (anti-HLA-B17) y que, marcado con un fluorocromo, puede, con el 100% de fiabilidad, descartar a todos los pacientes HIV<sup>+</sup> HLA-B57/58 negativos que podrían ser susceptibles de utilizar Abacavir.

## CONCLUSIONES

Evidentemente en este resumen no se incluyen muchos trabajos sobre prevención y tratamiento ni sobre el desarrollo de vacunas, ya que su principal objetivo es actualizar la actuación del inmunólogo de hospital en su función diaria en el estudio de pacientes VIH<sup>+</sup>. Una de las conclusiones más interesantes es la conveniencia de medir la evolución de los marcadores de activación (CD38, CD69) en los linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> en los tratamientos antiretrovirales, y otra la de incluir en el estudio rutinario del paciente naïve la determinación por citometría de flujo de HLAB57+58, ya que sería una sola vez en todo el posterior estudio que requiere el seguimiento de la infección.

## AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer a la compañía GSK la oportunidad que me ha brindado de asistir a esta reunión.

## CONFLICTO DE INTERÉS

La autora declara no tener conflicto de interés.

## CORRESPONDENCIA:

Rosa García Delgado  
Jefe Asociado de Inmunología  
Fundación Jiménez Díaz-Capio  
C/Reyes Católicos, 2  
28040 Madrid  
Telf.: 34-91-550 48 91. E-mail: rgarcia@fjd.es

## BIBLIOGRAFÍA

1. (www.ias2007.org).
2. Martin G, Tremblay MJ. HLA-DR, ICAM-1, CD40, CD40L, and CD86 are incorporated to a similar degree into clinical human immunodeficiency virus type 1 variants expanded in natural reservoirs such as peripheral blood mononuclear cells and human lymphoid tissue cultured ex vivo. Clin Immunol 2004;111:275-285.