



Avances en Biomedicina
E-ISSN: 2244-7881
avanbiomed.idic@ula.ve
Universidad de los Andes
Venezuela

Salmen, Siham

Tolerancia inmunitaria y mecanismos de evasión en la respuesta frente a virus: Amigos o enemigos

Avances en Biomedicina, vol. 2, núm. 1, octubre, 2013, pp. 45-47

Universidad de los Andes

Mérida, Venezuela

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331330397008>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

Tolerancia inmunitaria y mecanismos de evasión en la respuesta frente a virus: Amigos o enemigos

Siham Salmen, MD, MSc, PhD.

Instituto de Inmunología Clínica, Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela.

[CONFERENCIA]

Resumen

La tolerancia inmunitaria es coordinada por un grupo de células que en su conjunto se conocen como células reguladoras, dentro de las que se encuentran las células T CD4+ Foxp3+, también conocidas como Treg. Diversas condiciones pueden inducir su disfunción, bien sea por fallas en su producción o activación y en consecuencia el desarrollo de autoinmunidad; o por incremento en su número y actividad, en cuyo caso pueden interferir con los mecanismos efectores proinflamatorios y con la respuesta antígeno específica y en consecuencia al desarrollo de enfermedades neoplásica o a la persistencia de infecciones. Durante las infecciones crónicas la actividad excesiva de las Treg es considerada en varios modelos, como uno de los mecanismos que explican la incapacidad del sistema inmune para eliminar al patógeno. La modulación de las Treg pudiera ser atribuido al patógeno, siendo uno de los mecanismo de evasión y de manipulación de la respuesta inmune a fin de persistir en el hospedador; o al hospedador cuando es inducido como un mecanismo dirigido a tratar de controlar la activación persistente de la respuesta inmune en presencia de una agente infecciosos que no es eliminado adecuadamente, y que a la larga conducen al agotamiento y eliminación clonal reflejado por la excesiva expresión de la proteína de muerte 1 o PD-1 [1,2,3].

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B y C, (VHB y VHC, respectivamente) son tres patógenos que conducen a infecciones crónicas y donde la modulación de la respuesta de Treg juega un papel importante en la persistencia viral [4]. En los tres casos se han descrito cambios en el número y función de las Treg circulantes asociado con el incremento de la carga viral, progresión de la enfermedad, respuesta a la terapia y en el caso de los virus hepatotropos con el desarrollo del daño hepático y carcinoma hepatocelular [5,6,7,8,9]. Los mecanismos asociados con su inducción han sido descritos parcialmente ya que no son del todo conocidos. En el caso de los virus hepatotropos, se ha sugerido como uno de los eventos cruciales, la activación de la respuesta inmune en microambientes inadecuados como el microambiente hepático y a la participación de células APC no profesionales como los hepatocitos, las células estrelladas [10] y del estroma hepático, que son células con expresión constitutiva de los ligandos de PD-1 (PD-1L) [11], y productores de ácido retinoico, TGF- β e IL-10, conocidos como inductor de la respuesta T reguladora.

Palabras clave: células T reguladoras (Treg), VIH, hepatitis B, hepatitis C, Foxp3.

[CONFERENCIA]

Resumen (continuación)

La principal puerta de entrada y sitio de replicación del VIH es el tejido linfoide asociado a las mucosas, específicamente el tracto gastrointestinal o GALT [12], conocido como sitio rico en Treg, células T de memoria y células T productoras de IL-17 (Th17). El balance Treg/Th17 es crucial para mantener la homeostasis en estos tejidos. Durante la infección por el VIH se genera un desbalance Treg/Th17, asociado con cambios en la permeabilidad de la mucosa al LPS de comensales y a nivel sistémico a un incremento del estrés oxidativo [13]. Estos eventos promueven la activación de la respuesta reguladora con la finalidad de limitar el daño asociado a la activación crónica del sistema inmune, e incluso las Treg generadas por efecto directo del virus, tratan de limitar la replicación mediante la trasferencia de AMPc por uniones GAP con las células T efectoras susceptibles a infectarse y de esta manera limitar la replicación del VIH en su interior. Estos eventos que al inicio de la infección pudieran ser beneficiosos en el control de la replicación viral, a la larga se convierte en un arma de doble filo, ya que condiciona a la pérdida progresiva de la respuesta efectora tanto ayudadora como citotóxica, lo que contribuye al estado de inmunodeficiencia y progresión hacia la fase de SIDA [14].

Los eventos que pudieren contribuir al desarrollo de las Treg no han sido del todo descritos, sin embargo existen evidencias que sugieren que estos virus pudieran: 1) Favorecer en el microambiente tímico el desarrollo de las Treg ([3]); 2) Interferir con la coalescencia de los rafts y reclutamiento de kinasas como por ejemplo Zap70 y Ick y polimerización de actina ([15,16,17]); 3) Favorecer la expresión y activación de receptores inhibitorios tales como Galectina9/Tim3, CTLA-4, LAG3, 4) así como también de factores de transcripción que median funciones reguladoras (SOCS3, Foxp3, BLIMP, BATF); todos en su conjunto promueven la polarización hacia un patrón tolerogenico [3], que como ya se mencionó anteriormente pudieran actuar en pro o en contra del control de la replicación viral y del deterioro de la respuesta inmune. El entendimiento de todos estos mecanismos y la disección de cada una de estas vías, pudiera contribuir a proponer nuevas estrategias para manipular las señales inductoras de la respuesta T reguladoras y así modular este proceso para promover la eliminación definitiva de los patógenos en individuos incapaces de controlar de manera espontánea la infección.

Referencias

- L. Golden-Mason, B. Palmer, J. Klarquist, J.A. Mengshol, N. Castelblanco, H.R. Rosen, Upregulation of PD-1 expression on circulating and intrahepatic hepatitis C virus-specific CD8+ T cells associated with reversible immune dysfunction, *J Virol*, 2007, 81: 9249-58.
- T. Watanabe, A. Bertoletti, T.A. Tanoto, PD-1/PD-L1 pathway and T-cell exhaustion in chronic hepatitis virus infection, *J Viral Hepat* 2010, 17 453-8.
- M. Larsson, E.M. Shankar, K.F. Che, A. Saeidi, R. Ellekard, M. Barathan, V. Velu, A. Kamarulzaman, Molecular signatures of T-cell inhibition in HIV-1 infection, *Retrovirology* 2013,10: 31.
- P.S. Kim, R. Ahmed, Features of responding T cells in cancer and chronic infection, *Curr Opin Immunol* 2010, 22: 223-30.
- L. Barboza, S. Salmen, L. Goncalves, M. Colmenares, D. Peterson, H. Montes, R. Cartagirone, C. Gutierrez Mdel, L. Berrueta, Antigen-induced regulatory T cells in HBV chronically infected patients, *Virology* 2007, 368: 41-9.
- A. Horta, C. Nobrega, P. Amorim-Machado, V. Coutinho-Teixeira, P. Barreira-Silva, S. Boavida, P. Costa, R. Sarmento-Castro, A.G. Castro, M. Correia-Neves, Poor immune reconstitution in HIV-infected patients associates with high percentage of regulatory CD4+ T cells, *PLoS One* 2013, 8: e57336.
- B. Siewe, J.T. Stapleton, J. Martinson, A. Keshavarzian, N. Kazmi, P.M. Demarais, A.L. French, A. Landay, Regulatory B cell frequency correlates with markers of HIV disease progression and attenuates anti-HIV CD8(+) T cell function in vitro, *J Leukoc Biol* 2013, 93: 811-8.
- N. Kakita, T. Kanto, I. Itose, S. Kuroda, M. Inoue, T. Matsubara, K. Higashitani, M. Miyazaki, M. Sakakibara, N. Hiramatsu, T. Takehara, A. Kasahara, N. Hayashi, Comparative analyses of regulatory T cell subsets in patients with hepatocellular

- carcinoma: a crucial role of CD25(-) FOXP3(-) T cells, *Int J Cancer* 2012, 131: 2573-83.
9. K.C. Tseng, Y.C. Ho, Y.H. Hsieh, N.S. Lai, Z.H. Wen, C. Li, S.F. Wu, Elevated frequency and function of regulatory T cells in patients with active chronic hepatitis C, *J Gastroenterol* 2012, 47: 823-33.
10. R.M. Dunham, M. Thapa, V.M. Velazquez, E.J. Elrod, T.L. Denning, B. Pulendran, A. Grakoui, Hepatic stellate cells preferentially induce Foxp3+ regulatory T cells by production of retinoic acid, *J Immunol* 2013, 190: 2009-16.
11. H. Radziewicz, H.L. Hanson, R. Ahmed, A. Grakoui, Unraveling the role of PD-1/PD-L interactions in persistent hepatotropic infections: potential for therapeutic application?, *Gastroenterology* 2008, 134: 2168-71.
12. M.S. Cohen, G.M. Shaw, A.J. McMichael, B.F. Haynes, Acute HIV-1 Infection, *N Engl J Med* 2011, 364: 1943-54.
13. S. Salmen, L. Berrueta, Immune Modulators of HIV Infection: The Role of Reactive Oxygen Species, *J Clin Cell Immunol* 2012, 121: 1-15 .
14. M.E. Moreno-Fernandez, C.M. Rueda, P.A. Velilla, M.T. Rugeles, C.A. Chouquet, cAMP during HIV infection: friend or foe?, *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012, 28: 49-53.
15. L. Barboza, S. Salmen, G. Teran-Angel, D.L. Peterson, L. Berrueta, A deficient translocation of CD3zeta, ZAP-70 and Grb2 to lipid raft, as a hallmark of defective adaptive immune response during chronic hepatitis B infection, *Cell Immunol* 2013, 284 : 9-19.
16. S. Manes, G. del Real, A.C. Martinez, Pathogens: raft hijackers, *Nat Rev Immunol* 2003, 3: 557-68.
17. A.A. Waheed, E.O. Freed, Lipids and membrane microdomains in HIV-1 replication, *Virus Res* 2009, 143: 162-76.