



Iatreia

ISSN: 0121-0793

revistaiatreia@udea.edu.co

Universidad de Antioquia

Colombia

Rueda Ríos, César Mauricio; Velilla Hernández, Paula Andrea; Rugeles López, María Teresa
Células T reguladoras naturales durante la infección por el VIH: el tejido linfoide como blanco primario
de la replicación viral

Iatreia, vol. 22, núm. 2, junio, 2009, pp. 159-168

Universidad de Antioquia

Medellín, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180513869007>

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

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Células T reguladoras naturales durante la infección por el VIH: el tejido linfoide como blanco primario de la replicación viral

César Mauricio Rueda Ríos¹, Paula Andrea Velilla Hernández¹, María Teresa Rugeles López¹

Resumen

La infección por el VIH se asocia con una inmunodeficiencia secundaria grave que lleva a la aparición de infecciones oportunistas y procesos oncogénicos. En el curso de esta infección se observan comúnmente alteraciones de la inmunidad mediada por células T y células presentadoras de antígeno; en la actualidad se considera que ciertas poblaciones celulares con propiedades inmunorreguladoras son en parte responsables de estas alteraciones. De hecho, en los principales sitios de replicación viral, como los órganos linfoideos y el tejido linfoide asociado a la mucosa gastrointestinal, se han observado alteraciones funcionales y cuantitativas en la subpoblación de células T reguladoras (Treg). Aunque se desconoce el papel de estas células en la patogénesis de la infección por el VIH, los estudios sugieren que podría ser dual: 1) proteger del daño tisular y de la eliminación de células CD4⁺ causados por la hiperactivación inmunológica; 2) contribuir a la patogénesis de esta infección viral. La acumulación de células Treg funcionales afecta el desarrollo de respuestas inmunes específicas que permiten la eliminación del patógeno, facilitando de esta manera su permanencia en los tejidos. En esta revisión se presenta la evidencia científica disponible sobre el efecto de las células Treg en la patogénesis de la infección por el VIH.

Palabras clave

Células T reguladoras, Mucosa intestinal, Tejido linfoide, VIH

SUMMARY

Natural regulatory T cells during HIV infection: lymphoid tissue as the primary target of viral replication

HIV infection is associated with a severe secondary immunodeficiency leading to opportunistic infections and malignancies. Alterations of the cellular immunity mediated by T cells and antigen presenting cells are common characteristics of this infection. Recently, it has been proposed that the immunoregulatory properties of several cell populations are partially responsible for these alterations. In fact, functional and quantitative alterations of the regulatory T cell (Treg) subpopulation have been described in sites of active viral replication such as lymphoid organs and the lymphoid

¹ Grupo de Inmunovirología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
Direcciones: cesarued@hotmail.com; pvelilla@gmail.com; mtrugel@udea.edu.co

Recibido: julio 10 de 2008

Aceptado: octubre 15 de 2009

tissue associated with the gastrointestinal mucosa. Although the role of Treg in HIV pathogenesis is unknown, different studies suggest that it could be dual: (1) to protect from tissue damage and from CD4+ T cell elimination caused by the immune hyperactivation; (2) to contribute to HIV pathogenesis. The accumulation of functional Tregs affects the development of the specific immune responses that would allow elimination of the pathogen, thus favouring its permanence in different tissues. This review presents the scientific evidence available on the effect of Treg cells during the pathogenesis of HIV infection.

Key words

HIV, Intestinal mucosa, Lymphoid tissue, Regulatory T cells

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) se caracteriza por el desarrollo progresivo de una deficiencia que afecta a componentes tanto del sistema inmune innato como del adaptativo. Las alteraciones en la respuesta inmune se acompañan de una activación immunológica excesiva y de pérdida del control. El blanco primario del VIH son las células T CD4+ que exhiben alteraciones cuantitativas y cualitativas; no obstante, el deterioro de la inmunidad mediada por células es multifactorial e incluye además la actividad alterada de células T CD8+ y de células presentadoras de antígeno (CPA), estas últimas principales reservorios del virus.¹ Las alteraciones cuantitativas y funcionales de las diferentes células del sistema inmune han sido bien documentadas en la sangre periférica; sin embargo, se sabe poco sobre la capacidad funcional de estas células en los órganos linfoideos, en especial en el tejido linfoide asociado a las mucosas del tracto gastrointestinal (GALT, por la sigla inglesa de *gut associated lymphoid tissue*), principal sitio de replicación del VIH. Durante las infecciones por el virus de la inmunodeficiencia simiana (VIS) y por el VIH se han observado en el GALT los siguientes cambios, que han sido implicados en la patogénesis: eliminación masiva de células T CD4+,² particularmente en la fase aguda de la infección; restauración inmune lenta y alteración en la cantidad de células T reguladoras (Treg).²

En esta revisión se estudian aspectos relacionados con la interacción entre las células Treg naturales y el VIH,

haciendo énfasis en los efectos de la regulación inmune ejercida por estas células en el GALT durante la infección por dicho virus.

ACTIVACIÓN INMUNE Y REGULACIÓN INMUNOLÓGICA

Se han propuesto diferentes mecanismos como responsables de la eliminación masiva de las células T CD4+ que ocurre durante la infección por el VIH. Entre ellos se destacan la muerte celular inducida por activación y la pérdida gradual de la capacidad regenerativa del tejido linfoide, esta última como consecuencia de su fibrosis.^{1,3,4} La activación sostenida de células del sistema inmune en sus componentes innato y adaptativo crea un ambiente proinflamatorio, responsable de inducir muerte celular asociada a la liberación y expresión de moléculas inductoras de apoptosis. El estado de hiperactivación se inicia desde la fase aguda y persiste hasta la etapa crónica de la infección.⁵

Está claro que la activación del sistema inmune se debe acompañar de procesos fisiológicos de regulación. Entre los elementos que cumplen esa tarea se destacan diferentes subpoblaciones celulares,⁵ así como la inducción de apoptosis de células T.⁵ Si bien esta regulación es indispensable para evitar que ocurran procesos inflamatorios exacerbados, puede en ocasiones ser excesiva y perturbar el desarrollo de una respuesta inmune efectora adecuada.⁶ Se ha involucrado a las células Treg en la modulación de la respuesta inmune contra diferentes patógenos, evitando que sea excesiva; pero, al mismo tiempo, pueden promover el desarrollo de infecciones crónicas por limitar la capacidad para erradicarlas.⁶ En el caso del VIH, se sabe que ha desarrollado numerosas estrategias para evadir las respuestas inmunes humorales y celulares; una de ellas, recientemente identificada, le podría garantizar una mayor probabilidad de supervivencia en el hospedero; es la potenciación de una respuesta reguladora que, al limitar la respuesta inmune efectora, evita la eliminación viral garantizando su persistencia.⁶

CÉLULAS T REGULADORAS

Las células T reguladoras (Treg) son una subpoblación de las T CD4+ caracterizadas por ser inhibidoras potentes, tanto *in vitro* como *in vivo*, de la activación y expansión

de células T efectoras, células dendríticas (CD) y células asesinas naturales (NK). Se han identificado diferentes subpoblaciones de células Treg, y se las clasifica de acuerdo con su origen en naturales y adaptativas. Las células Treg naturales ($CD4^+CD25^+FoxP3^+$) se originan en el timo y en seres humanos constituyen entre 1 y 10% de las células T $CD4^+$ de los mononucleares de la sangre periférica (CMSP).⁷ Estas células se identifican por la alta expresión constitutiva de la cadena alfa del receptor de la IL-2 (CD25) y del factor de transcripción de la familia *forkhead FoxP3* (*forkhead box protein 3*); este último es el marcador más específico de esta población celular en cuyo desarrollo y función supresora cumple un papel importante.⁸

Por otro lado, las células Treg adaptativas se originan en la periferia, a partir de células T efectoras convencionales, bajo ciertas condiciones, por ejemplo: en presencia de citocinas inmunosupresoras como el *factor transformante de crecimiento beta* (TGF- β) y la interleuquina (IL)-10; en presencia de células dendríticas tolerogénicas o de agentes inmunomoduladores como el ácido retinoico, la vitamina D3, la dexametasona y la enzima *indolamina 2,3-dioxigenasa* (IDO).⁹ Las células T reguladoras adaptativas que producen grandes cantidades de IL-10 se conocen como células T reguladoras 1 y las que producen TGF- β , como células T ayudadoras de tipo 3,⁸ que representan una de las poblaciones de linfocitos T intraepiteliales del GALT. Aunque las células Treg adaptativas también son importantes en la regulación inmune, en esta revisión nos centraremos específicamente en las células Treg naturales ($CD4^+CD25^+FoxP3^+$). Los términos Treg y Treg naturales se usarán indistintamente de aquí en adelante en este texto.

MECANISMOS DE SUPRESIÓN MEDIADOS POR CÉLULAS Treg

No se ha definido claramente el mecanismo por el cual actúan las células Treg; se ha sugerido que pueden controlar la función y el nivel de activación de los linfocitos T efectores y de las células presentadoras de antígeno, así como las interacciones entre estas células. En general, las células Treg suprimen la respuesta efectora por mecanismos dependientes de contacto o de factores solubles, que alteran el umbral de activación, la capacidad de proliferar y la de producir citocinas y proteínas involucradas en la función citotóxica.

Inhibición mediada por CTLA-4 (antígeno 4 del linfocito T citotóxico)

Esta molécula pertenece a la familia de coestimuladoras o inhibidoras del CD28, que se expresa constitutivamente en células Treg y en células T efectoras después de su activación. La unión de CTLA-4 a su ligando (CD80/CD86) desencadena una serie de eventos que conducen a la merma de la fosforilación de las cadenas ζ del receptor de la célula T (TCR, por su sigla en inglés), debido al reclutamiento de las fosfatases de tirosina 2 con dominio de homología del Src (SHP-2),⁹ o a la merma de la activación de proteínas adaptadoras como la *proteína asociada a ζ* de 70kD (ZAP-70).¹⁰ En las células dendríticas esta interacción promueve la producción de la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), catabolizadora del triptófano, por un mecanismo dependiente de IFN- γ .¹¹ (Figuras n.º 1 y 2). La degradación del triptófano en la vía metabólica de la quinurenina tiene como resultado la acumulación extracelular de catabolitos inmunosupresores,¹² que afectan la proliferación e inducen apoptosis de células T.¹³ El efecto de la IDO en la regulación inmune se debe a la activación de la cinasa GCN2 (por la sigla de *general control nonderepressible 2*), que inicia una cascada de señalización cuando aumenta el nivel de ARN de transferencia sin el aminoácido cargado,¹² induciendo finalmente la detención del ciclo celular y la anergia de células T.¹⁴ (Figura n.º 2 [1.B]).

Es necesaria la producción de IDO por las células dendríticas, inducida por células Treg, para mantener la población de Treg ($CD4^+CD25^+FoxP3^+$) en las placas de Peyer, contribuyendo al fenómeno de la tolerancia oral.¹⁵

Inhibición mediada por el receptor de muerte programada 1 (PD-1)

Se considera que PD-1, otro miembro de la familia del CD28, es un regulador negativo de la respuesta inmune que se expresa en células T efectoras activadas, así como en células Treg.¹⁶ Los principales ligandos de esta molécula son PDL-1 (B7-H1) y PDL-2 (B7-DC) que se expresan en células presentadoras de antígeno y en linfocitos (T y B), respectivamente. La regulación ejercida al interactuar PD-1 y PDL-1 es bidireccional, si bien en las células que expresan PD-1 se da el reclutamiento de SHP2 (fosfatasa de tirosina 2 con dominio de homología Src)

que resulta en una merma de su proliferación y de la producción de IL-2 e IFN- γ .^{17,18} las células que expresan el ligando sufren merma de la activación y de la inducción de apoptosis.^{19,20} (Figura 1[3]).

Citotoxicidad celular mediada por la vía perforina/granzima

La expresión de granzimas (enzimas citotóxicas en gránulos) por las células Treg se ha asociado con su

actividad funcional;²⁰ de hecho, durante infecciones crónicas como la debida al VIH, se ha observado que un porcentaje alto de células Treg expresan tanto la granzima A como la B.²¹ Las células Treg que expresan granzima A tienen la capacidad de eliminar células T CD4⁺ y CD8⁺ autorreactivas (Figura n.º 1 [5]), así como monocitos y células dendríticas por mecanismos dependientes de perforina con la participación de la integrina $\beta 2$.²⁰ (Figura n.º 2 [4]).

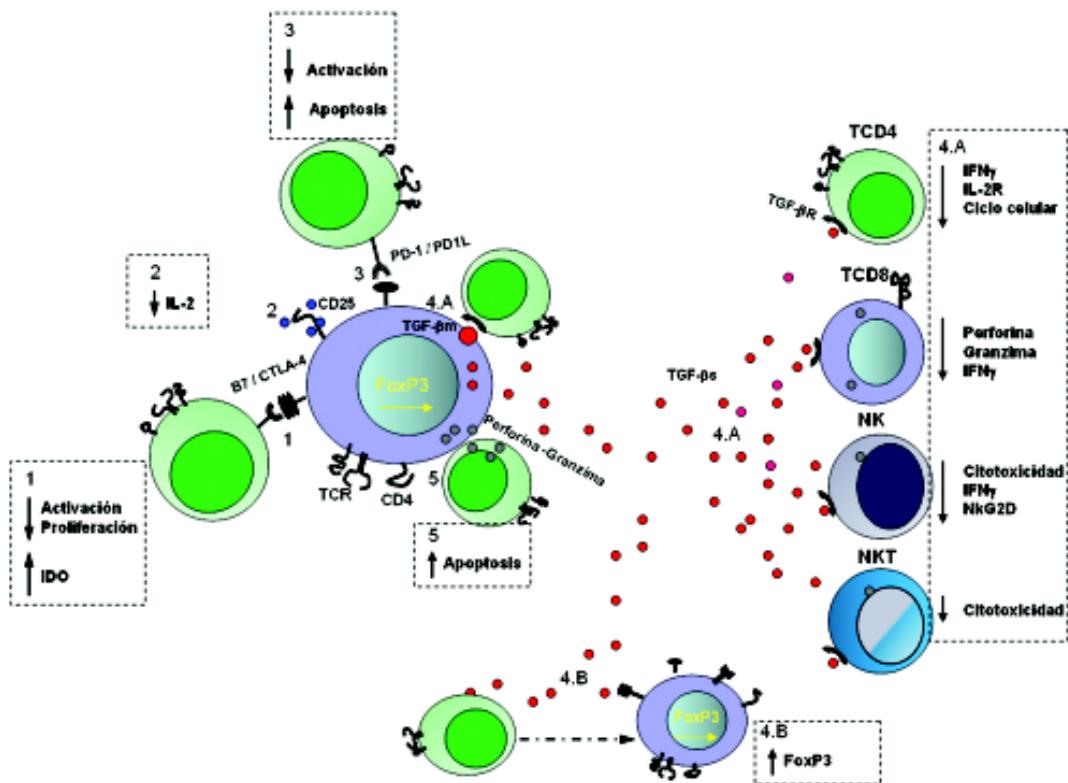


Figura n.º 1. Mecanismos de regulación inmune mediados por células Treg naturales sobre otras células T. 1) El CTLA-4 unido a su ligando B7 (CD80/CD86) induce aumento de la producción de la enzima IDO y merma de la activación y la proliferación celulares. 2) La alta expresión de CD25 compite por la IL-2 disponible en el medio. 3) El PD-1 disminuye la activación y aumenta la apoptosis de células T que expresan el ligando PD-1L. 4. A) El TGF- β unido a la membrana (TGF- βm) y el soluble (TGF- βs) se unen a su receptor (TGF- βR) y detienen el ciclo celular, disminuyen la producción de IFN- γ y la expresión de IL-2R en células T CD4+. En células T CD8+ el TGF- β regula negativamente la producción de perforina, granzima e IFN- γ . En células NK, disminuye la producción de IFN- γ , la citotoxicidad y la expresión del receptor NkG2D. En células NKT inhibe la capacidad citotóxica. 4. B) El TGF- β promueve la conversión de células CD4+FoxP3- de la periferia a células Treg CD4+FoxP3+. 5) La citotoxicidad induce la eliminación de células T efectoras por mecanismos dependientes de perforina/granzima.

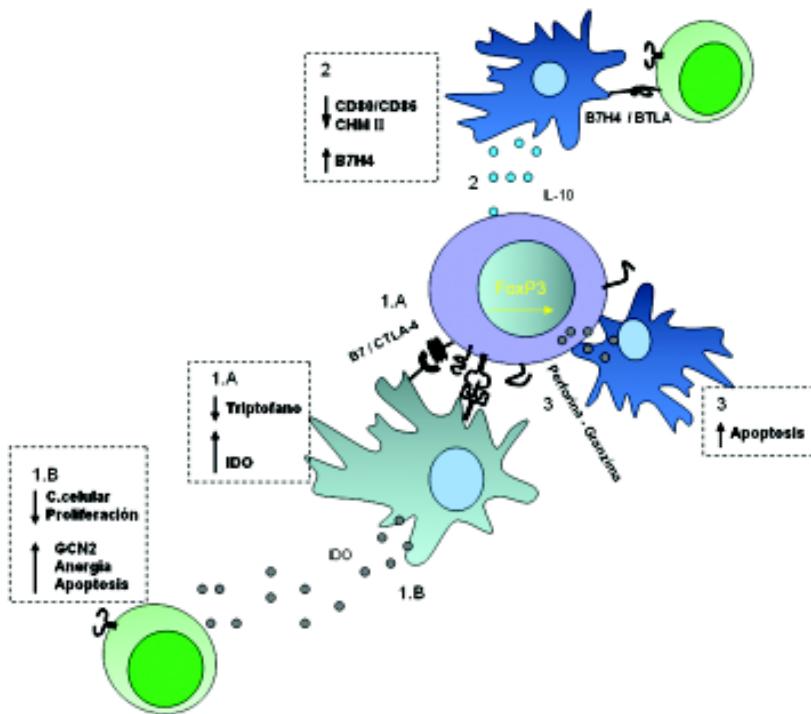


Figura n.º 2. Mecanismos de regulación inmune mediados por células Treg naturales sobre células dendríticas. 1.A) CTLA-4/B7 induce la disminución del nivel de triptofano y aumenta la expresión de IDO. **1.B)** La enzima IDO disminuye la progresión del ciclo celular y la proliferación en células T, incrementa la activación de la GCN2, la anergia celular y la apoptosis. **2)** La IL-10 induce la regulación positiva de B7-H4 y la regulación negativa de moléculas coestimuladoras CD80/CD86 y CMH-II. **3)** La citotoxicidad induce la apoptosis de células dendríticas por mecanismos dependientes de perforina/granzima.

Producción de las citocinas IL-10 y TGF- β

En células presentadoras de antígeno, diferentes estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado que la IL-10 regula negativamente la producción de citocinas proinflamatorias, particularmente de IL-12, así como la expresión de moléculas coestimuladoras y del complejo mayor de histocompatibilidad clase II,²² afectando de esta manera su capacidad de estimular las células T. (Figura n.º 2). Recientemente se informó que la producción de IL-10 por células presentadoras de antígeno (CPA), inducida por las células Treg, promueve la expresión de B7H4, una molécula inhibidora, en dichas CPA.²³

Por su parte, el TGF- β interfiere con la proliferación de células T CD4⁺ y CD8⁺, con su secreción de citocinas²⁴ y con la actividad citolítica de células T CD8⁺ y NK;²²

también suprime la producción de inmunoglobulinas por células B.²⁵ El mecanismo propuesto para impedir la progresión del ciclo celular es la inhibición de ciclinas dependientes de cinasas,²⁶ o de la expresión del receptor de IL-2;²⁷ este efecto se evidencia por la acumulación de células en la fase G1 del ciclo.²⁸ Además, se ha observado que la unión del TGF- β a la membrana (TGF- β m) de las Treg es otro mecanismo que participa en la actividad de estas células.²⁵ De hecho, por este mecanismo las células Treg suprimen la citotoxicidad de las células NK y regulan negativamente la expresión del receptor D del grupo 2 de células NK (NKG2D) lo que permite el crecimiento de células tumorales en ratones.²⁵ (Figura n.º 1 [4.A]).

También se ha reportado que el TGF- β promueve el mantenimiento de la población de células Treg porque estimula su proliferación, o porque induce la conversión

de células T efectoras en reguladoras, mediante la inducción o el aumento en la expresión de FoxP3.²⁹ (Figura n.º 1 [4.B]).

Reducción de la IL-2 disponible

Las células Treg interfieren con la disponibilidad de IL-2 debido a la expresión constitutiva y de mayor intensidad de CD25 (cadena alfa del receptor de la IL-2) en su membrana, lo que les confiere una ventaja competitiva por esta citocina con respecto a las células T efectoras, que aumentan la expresión de CD25 solo después de la activación.³⁰ (Figura n.º 1 [2]). Así, la falta de IL-2 en el medio extracelular afecta no solo la expansión de las células T efectoras sino que también les induce apoptosis.³⁰

PAPEL DEL GALT EN LA INFECCIÓN POR EL VIH

El GALT es el órgano linfoide más grande del cuerpo, donde reside al menos el 50% de los linfocitos T, distribuidos en la lámina propia (LP) y en la capa mucosa.³¹ Está en contacto permanente con alimentos y con microorganismos, tanto comensales como potencialmente patógenos, condiciones por las que en él existe un delicado equilibrio entre la activación y la regulación inmunes para mantener la homeostasis fisiológica. La necesidad de una regulación inmune en el GALT ha permitido el desarrollo de estrategias redundantes para la acumulación, expansión y generación *de novo* de células Treg provenientes de la sangre periférica.³²

En el GALT las células dendríticas producen ácido retinoico que promueve el reclutamiento de células Treg; dicho ácido induce un aumento en la expresión del receptor de la quimiocina CCR9 y de la integrina α4β7 en células Treg, favoreciendo su permanencia en el intestino.³³ Las células dendríticas de la lámina propia promueven la conversión de células T de la periferia FoxP3⁻ a células Treg FoxP3⁺CD25⁺αεβ7⁺GITR⁺, en presencia de ácido retinoico y TGF-β.³⁴

En años recientes se ha evidenciado que la infección por el VIH tiene un impacto inicial mucho mayor sobre el tejido linfoide de la mucosa intestinal que sobre cualquier otro componente del sistema inmune.³⁴ De hecho, la eliminación masiva de células T CD4⁺ durante la fase aguda de la infección ocurre en el GALT mucho antes de que se puedan detectar cambios similares en la sangre periférica o los nódulos linfoides.³⁵ En contraste con el

efecto observado en la sangre periférica, en el GALT se mantiene activa la replicación viral a pesar del tratamiento antirretroviral (TAR).³⁶ En pacientes VIH+ con infección crónica, la cinética de la restauración de células CD4⁺ en el GALT después del inicio del TAR es más lenta y limitada que la de los pacientes que comienzan dicho tratamiento durante la infección primaria, o que la observada en la sangre periférica en cualquier etapa de la infección.³⁴ Esta alteración de la cinética se ha atribuido a varios factores, a saber: la incapacidad del tratamiento para suprimir completamente la replicación viral, la persistencia del ambiente proinflamatorio que se mantiene por el estado de hiperactivación inmunológica, la muerte inducida por activación y la fibrosis tisular.³⁷

PAPEL DE LAS TREG EN LA INMUNOPATOGÉNESIS DEL VIH

En años recientes se ha observado que las células Treg tienen un papel importante en la modulación de la respuesta específica al VIH, así como en la patogénesis de esta infección. Al respecto se han planteado dos teorías que contrastan: 1) Las células Treg tienen un papel benéfico, debido a su capacidad de controlar la activación inmune característica de esta infección y son responsables, en parte, de la eliminación de células activadas. 2) La activación y expansión de las Treg tienen un papel perjudicial porque pueden afectar el desarrollo de la respuesta específica contra el virus, y permitir así la replicación viral descontrolada, que favorece el progreso de la infección por el VIH. Seguidamente se discuten las dos teorías.

Papel protector de las células Treg durante la infección por el VIH

A la fecha, aún no se ha evidenciado claramente el efecto benéfico de la acción de las células Treg durante la infección por el VIH; algunos informes sugieren indirectamente este efecto, basados en la correlación inversa que hay entre la cantidad de estas células y la expresión de marcadores de hiperactivación inmune por células T de la sangre periférica en individuos considerados como no progresores.³⁸ Aunque la disminución de la cantidad de células Treg en la sangre periférica de individuos VIH+ que ya han desarrollado SIDA se asociaba con un efecto protector de estas células,

en la actualidad se reconoce que tal disminución es consecuencia de su redistribución en los tejidos linfoideos.³⁹

En contraste, el efecto protector se ha sustentado mejor en el modelo de infección con VIS. Durante la infección no patogénica con este virus en el primate mangabey fuliginoso (*Cercocebus atys*), se ha observado que el nivel bajo de activación inmune y el número preservado de células T CD4⁺ en estos monos, se asocia con un aumento en la frecuencia de Treg en la periferia.⁴⁰ Así mismo, la infección con VIS en el macaco verde africano (*Chlorocebus sebaeus*), que no es patogénica, induce una respuesta antiinflamatoria elevada y rápida mediada por células Treg en la sangre periférica, que controla la excesiva activación celular.⁴¹

En órganos linfoideos y en el GALT de macacos infectados con VIS, se observó una disminución en la cantidad de células Treg durante las fases aguda y crónica de la infección. La ausencia de células Treg durante la infección aguda del macaco cola de cerdo (*Macaca nemestrina*) por VIS, se relacionó con un aumento significativo de células Ki67⁺ en la lámina propia, debido a la proliferación e hiperactivación de células T;⁴² esto sugiere, según un modelo matemático, que la eliminación de células CD4⁺ en el GALT puede ser debida a la ausencia de la actividad supresora ejercida por las células Treg, ya que esta población celular puede proteger a las células CD4⁺ de la muerte inducida por activación.⁴³ Además, en otro estudio se observó que el bloqueo del antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) incrementa significativamente la activación de las células T, debido a disminución de la enzima IDO; paradójicamente, este incremento también aumentó la replicación del VIS en las mucosas, sugiriendo que la acción supresora de las células Treg es necesaria para controlar la replicación viral.

Además de las alteraciones cuantitativas, también se ha informado que los trastornos funcionales en las células Treg de la lámina propia se asocian con hiperactivación de células T durante la infección por VIS; estas alteraciones incluyen la merma de la inhibición de la proliferación, así como de la expresión de FoxP3, comparados con macacos no infectados.⁴²

Papel perjudicial de las células Treg en la infección VIH/VIS

La mayoría de las evidencias experimentales informadas sobre la sangre periférica apoya un efecto negativo de

las células Treg durante la infección por VIH/VIS. Entre estas evidencias se encuentran: 1) La eliminación *in vitro* de células CD4⁺CD25⁺ de los mononucleares de la sangre periférica (CMSP) de pacientes VIH+ y macacos VIS+ incrementa la respuesta inmune específica contra los virus.⁴³⁻⁴⁵ 2) En un estudio *in vitro* de interacción células Treg-VIH se demostró que la exposición de células T CD4⁺ a la glicoproteína viral gp120 favorecía la acumulación y la expansión de células Treg, posiblemente al promover la supervivencia de esta población celular; este mecanismo se asoció a la acumulación de células Treg en individuos infectados que exhiben replicación activa.^{2,46} 3) El tratamiento con anticuerpos anti-CTLA-4 disminuye la carga viral del VIS y aumenta el recuento de células T CD4⁺.⁴⁷

En forma similar, estudios llevados a cabo en tejido linfoide indican que la cantidad y la actividad funcional de las células Treg están aumentadas durante la infección por el VIH o el VIS. Esta acumulación y expansión de células Treg funcionales se deben tanto a un mecanismo compensador, en respuesta a la excesiva activación celular que se observa en este tejido, como a un efecto directo del virus en esta población celular mediado por interacciones CD4-gp120 que inducen la expansión clonal de estas células.⁴⁸ Además, la presencia de células Treg con alta expresión de ARNm para FoxP3 y CTLA-4 es más evidente en mononucleares rectales (MR) infectados con VIS que presentan cargas virales altas comparadas con los animales que tienen viremia baja. Estos hallazgos en MR también están asociados con una disminución de la respuesta efectora en el sitio de la infección, lo que sustenta la idea de que esta población celular mantiene un ambiente supresor que favorece la persistencia y replicación del VIH y el VIS.

Se ha observado también que en la mucosa duodenal de individuos que reciben tratamiento antirretroviral la cantidad de células Treg se encuentra disminuida, mientras que se recupera la de células T efectoras.⁴⁹ En las amígdalas de individuos con replicación activa del VIH se observó una expresión mayor de ARNm de proteínas asociadas con la supresión inmune de Treg, como FoxP3, CTLA-4, GITR (proteína de la familia del TNFR inducida por glucocorticoides), TGF-β e IDO; de hecho, existe una correlación positiva entre la carga viral plasmática y la expresión de FoxP3 en este tejido. Recientemente se demostró que las células Treg provenientes de tejido linfoide tienen una actividad

funcional mayor que las de sangre periférica, especialmente en individuos con cargas virales altas; esto, probablemente, está asociado a la mayor expresión de GITR y CTLA-4, como lo evidencia su mayor actividad supresora de la actividad citolítica de células T CD8⁺.⁵⁰ Es importante señalar que la presencia de células Treg funcionales en el tejido linfoide se asocia con el avance de la infección por VIH o VIS. En individuos y en macacos catalogados como no progresores, es baja la frecuencia de células Treg en este tejido, similar a lo que se observa en individuos no infectados, lo que sugiere que las células Treg afectan el desarrollo de respuestas inmunes efectoras, favoreciendo la replicación viral y el subsecuente avance de la infección. Basados en la evidencia previamente descrita, se podría decir que la mayoría de las observaciones respaldan la teoría del efecto perjudicial de las células Treg durante la infección por el VIH.

CONCLUSIONES

El deterioro de las respuestas inmunes innata y adaptativa, así como las alteraciones en la regulación inmune son mecanismos empleados durante el establecimiento y la evolución de la infección por VIH y VIS. En particular, en cuanto a la regulación inmune los estudios informados hasta el momento no permiten establecer claramente el papel de las células Treg en la inmunopatogénesis viral. Las evidencias hasta ahora presentadas sugieren que estas células tienen un papel dual durante la evolución de la infección por el VIH. Por un lado, su papel benéfico se centraría en el control de la eliminación, por apoptosis inducida por activación, de las células T CD4⁺. En modelos experimentales *in vivo* de monos infectados con el VIS se hallaron evidencias que apoyan este punto de vista. En seres humanos, el papel benéfico de las células Treg en la infección por el VIH se fundamenta en su disminución en la sangre periférica de pacientes con SIDA; sin embargo, este hecho podría no estar asociado con la evolución de la infección sino explicarse por el reclutamiento de esta subpoblación celular en órganos linfoideos, sitios donde se da la replicación viral activa. Contrariamente a este papel benéfico, la segunda posibilidad es que la excesiva actividad de las células Treg se asocie con un agravamiento de la infección y con el desarrollo de SIDA. Este papel perjudicial de las células Treg ha encontrado un sustento experimental más firme y podría ser una

explicación mejor de la inmunopatogénesis de la infección por VIH.

Es posible que las dos hipótesis no sean excluyentes y que se presenten ambos fenómenos, aunque no de manera simultánea, sino durante diferentes etapas de la infección. En la respuesta inmune inicial al virus, las células Treg pueden responder benéficamente para controlar el daño citopático, pero posteriormente la falta de eliminación del virus por su evasión o la ausencia de eliminación por la respuesta efectora, podrían inducir la persistencia de células Treg en el tejido linfoide, lo cual puede ser contraproducente para el hospedero, permitiendo que haya un ambiente de fácil replicación viral y potenciando la enfermedad causada por el virus. Es necesario hacer más estudios que permitan aclarar si estos efectos dependen también del tratamiento antirretroviral, de la carga antigenica y de las características clínicas del paciente.

Aclarar el papel de las células Treg en la infección por VIH podría ayudar a comprender mejor la patogenia de la enfermedad causada por este virus, y así poder promover su control con el desarrollo futuro de vacunas y tratamientos que modulen de manera efectiva para el paciente esta subpoblación celular.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de Antioquia y a Colciencias (111540820490-1) por su financiación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Paranjape RS. Immunopathogenesis of HIV infection. Indian J Med Res 2005; 121: 240-255.
2. Nilsson J, Boasso A, Velilla PA, Zhang R, Vaccari M, Franchini G, et al. HIV-1-driven regulatory T-cell accumulation in lymphoid tissues is associated with disease progression in HIV/AIDS. Blood 2006; 108: 3808-3817.
3. Picker LJ. Immunopathogenesis of acute AIDS virus infection. Curr Opin Immunol 2006; 18: 399-405.
4. Johnson WE, Desrosiers RC. Viral persistence: HIV's strategies of immune system evasion. Annu Rev Med 2002; 53: 499-518.
5. Fehervari Z, Sakaguchi S. CD4+ Tregs and immune control. J Clin Invest 2004; 114: 1209-1217.
6. Belkaid Y. Regulatory T cells and infection: a dangerous necessity. Nat Rev Immunol 2007; 7: 875-888.

7. Taams LS, Palmer DB, Akbar AN, Robinson DS, Brown Z, Hawrylowicz CM. Regulatory T cells in human disease and their potential for therapeutic manipulation. *Immunology* 2006; 118: 1-9.
8. Buckner JH, Ziegler SF. Regulating the immune system: the induction of regulatory T cells in the periphery. *Arthritis Res Ther* 2004; 6: 215-222.
9. Vijayakrishnan L, Slavik JM, Illes Z, Greenwald RJ, Rainbow D, Greve B, et al. An autoimmune disease-associated CTLA-4 splice variant lacking the B7 binding domain signals negatively in T cells. *Immunity* 2004; 20: 563-575.
10. Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA, Lanfranco AR, Braunstein I, Kobayashi SV, et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 9543-9553.
11. Boasso A, Herbeauval JP, Hardy AW, Winkler C, Shearer GM. Regulation of indoleamine 2,3-dioxygenase and tryptophanyl-tRNA-synthetase by CTLA-4-Fc in human CD4+ T cells. *Blood* 2005; 105: 1574-1581.
12. Munn DH, Mellor AL. Indoleamine 2,3-dioxygenase and tumor-induced tolerance. *J Clin Invest* 2007; 117: 1147-1154.
13. Dong J, Qiu H, Garcia-Barrio M, Anderson J, Hinnebusch AG. Uncharged tRNA activates GCN2 by displacing the protein kinase moiety from a bipartite tRNA-binding domain. *Mol Cell* 2000; 6: 269-279.
14. Park MJ, Min SY, Park KS, Cho YG, Cho ML, Jung YO, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing dendritic cells are involved in the generation of CD4+CD25+ regulatory T cells in Peyer's patches in an orally tolerized, collagen-induced arthritis mouse model. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: R11.
15. Yu G, Fang M, Gong M, Liu L, Zhong J, Feng W, et al. Steady state dendritic cells with forced IDO expression induce skin allograft tolerance by upregulation of regulatory T cells. *Transpl Immunol* 2008; 18: 208-219.
16. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med* 2000; 192: 1027-1034.
17. Carter L, Fouser LA, Jussif J, Fitz L, Deng B, Wood CR, et al. PD-1:PD-L inhibitory pathway affects both CD4(+) and CD8(+) T cells and is overcome by IL-2. *Eur J Immunol* 2002; 32: 634-643.
18. Ito T, Ueno T, Clarkson MR, Yuan X, Jurewicz MM, Yagita H, et al. Analysis of the role of negative T cell costimulatory pathways in CD4 and CD8 T cell-mediated alloimmune responses in vivo. *J Immunol* 2005; 174: 6648-6656.
19. Chen L. Co-inhibitory molecules of the B7-CD28 family in the control of T-cell immunity. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 336-347.
20. Grossman WJ, Verbsky JW, Barchet W, Colonna M, Atkinson JP, Ley TJ. Human T regulatory cells can use the perforin pathway to cause autologous target cell death. *Immunity* 2004; 21: 589-601.
21. Velilla PA, Shata MT, Lages CS, Ying J, Fichtenbaum CJ, Chouquet C. Effect of low-dose IL-2 immunotherapy on frequency and phenotype of regulatory T cells and NK cells in HIV/HCV-coinfected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008; 24: 52-61.
22. Taylor A, Verhagen J, Blaser K, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of immune suppression by interleukin-10 and transforming growth factor-beta: the role of T regulatory cells. *Immunology* 2006; 117: 433-442.
23. Kryczek I, Wei S, Zou L, Zhu G, Mottram P, Xu H, et al. Cutting edge: induction of B7-H4 on APCs through IL-10: novel suppressive mode for regulatory T cells. *J Immunol* 2006; 177: 40-44.
24. Piccirillo CA, Shevach EM. Cutting edge: control of CD8+ T cell activation by CD4+CD25+ immunoregulatory cells. *J Immunol* 2001; 167: 1137-1140.
25. Ghiringhelli F, Menard C, Terme M, Flament C, Taieb J, Chaput N, et al. CD4+CD25+ regulatory T cells inhibit natural killer cell functions in a transforming growth factor-beta-dependent manner. *J Exp Med* 2005; 202: 1075-1085.
26. Kehrl JH, Wakefield LM, Roberts AB, Jakowlew S, Alvarez-Mon M, Deryck R, et al. Production of transforming growth factor beta by human T lymphocytes and its potential role in the regulation of T cell growth. *J Exp Med* 1986; 163: 1037-1050.
27. Mendez-Samperio P, Hernandez-Garay M, Garcia-Martinez E. Induction of apoptosis in bacillus Calmette-Guerin-activated T cells by transforming growth factor-beta. *Cell Immunol* 2000; 202: 103-112.
28. Nakamura K, Kitani A, Strober W. Cell contact-dependent immunosuppression by CD4(+)CD25(+) regulatory T cells is mediated by cell surface-bound transforming growth factor beta. *J Exp Med* 2001; 194: 629-644.
29. Floess S, Freyer J, Siewert C, Baron U, Olek S, Polansky J, et al. Epigenetic control of the foxp3 locus in regulatory T cells. *PLoS Biol* 2007; 5: e38.

30. Barthlott T, Moncrieffe H, Veldhoen M, Atkins CJ, Christensen J, O'Garra A, et al. CD25+ CD4+ T cells compete with naive CD4+ T cells for IL-2 and exploit it for the induction of IL-10 production. *Int Immunol* 2005; 17: 279-288.
31. Mowat AM, Viney JL. The anatomical basis of intestinal immunity. *Immunol Rev* 1997; 156: 145-166.
32. Sun CM, Hall JA, Blank RB, Bouladoux N, Oukka M, Mora JR, et al. Small intestine lamina propria dendritic cells promote de novo generation of Foxp3 T reg cells via retinoic acid. *J Exp Med* 2007; 204: 1775-1785.
33. Siewert C, Menning A, Dudda J, Siegmund K, Lauer U, Floess S, et al. Induction of organ-selective CD4+ regulatory T cell homing. *Eur J Immunol* 2007; 37: 978-989.
34. Guadalupe M, Reay E, Sankaran S, Prindiville T, Flamm J, McNeil A, et al. Severe CD4+ T-cell depletion in gut lymphoid tissue during primary human immunodeficiency virus type 1 infection and substantial delay in restoration following highly active antiretroviral therapy. *J Virol* 2003; 77: 11708-11717.
35. Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, Price DA, Taylor JH, Beilman GJ, et al. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med* 2004; 200: 749-759.
36. Chun TW, Nickle DC, Justement JS, Meyers JH, Roby G, Hallahan CW, et al. Persistence of HIV in gut-associated lymphoid tissue despite long-term antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2008; 197: 714-720.
37. Guadalupe M, Sankaran S, George MD, Reay E, Verhoeven D, Shacklett BL, et al. Viral suppression and immune restoration in the gastrointestinal mucosa of human immunodeficiency virus type 1-infected patients initiating therapy during primary or chronic infection. *J Virol* 2006; 80: 8236-8247.
38. Chase AJ, Yang HC, Zhang H, Blankson JN, Siliciano RF. Preservation of FoxP3+ regulatory T cells in the peripheral blood of human immunodeficiency virus type 1-infected elite suppressors correlates with low CD4+ T-cell activation. *J Virol* 2008; 82: 8307-8315.
39. Andersson J, Boasso A, Nilsson J, Zhang R, Shire NJ, Lindback S, et al. The prevalence of regulatory T cells in lymphoid tissue is correlated with viral load in HIV-infected patients. *J Immunol* 2005; 174: 3143-3147.
40. Sumpter B, Dunham R, Gordon S, Engram J, Hennessy M, Kinter A, et al. Correlates of preserved CD4(+) T cell homeostasis during natural, nonpathogenic simian immunodeficiency virus infection of sooty mangabeys: implications for AIDS pathogenesis. *J Immunol* 2007; 178: 1680-1691.
41. Kornfeld C, Ploquin MJ, Pandrea I, Faye A, Onanga R, Apetrei C, et al. Antiinflammatory profiles during primary SIV infection in African green monkeys are associated with protection against AIDS. *J Clin Invest* 2005; 115: 1082-1091.
42. Chase AJ, Sedaghat AR, German JR, Gama L, Zink MC, Clements JE, et al. Severe depletion of CD4+ CD25+ regulatory T cells from the intestinal lamina propria but not peripheral blood or lymph nodes during acute simian immunodeficiency virus infection. *J Virol* 2007; 81: 12748-12757.
43. Egguna MP, Barugahare B, Jones N, Okello M, Mutalya S, Kityo C, et al. Depletion of regulatory T cells in HIV infection is associated with immune activation. *J Immunol* 2005; 174: 4407-4414.
44. Weiss L, Donkova-Petrini V, Caccavelli L, Balbo M, Carbonneil C, Levy Y. Human immunodeficiency virus-driven expansion of CD4+CD25+ regulatory T cells, which suppress HIV-specific CD4 T-cell responses in HIV-infected patients. *Blood* 2004; 104: 3249-3256.
45. Aandahl EM, Michaelsson J, Moretto WJ, Hecht FM, Nixon DF. Human CD4+ CD25+ regulatory T cells control T-cell responses to human immunodeficiency virus and cytomegalovirus antigens. *J Virol* 2004; 78: 2454-2459.
46. Ji J, Cloyd MW. HIV-1 binding to CD4 on CD4+CD25+ regulatory T cells enhances their suppressive function and induces them to home to, and accumulate in, peripheral and mucosal lymphoid tissues: an additional mechanism of immunosuppression. *Int Immunopharmacol* 2009; 21: 283-294.
47. Hryniwicz A, Boasso A, Edghill-Smith Y, Vaccari M, Fuchs D, Venzon D, et al. CTLA-4 blockade decreases TGF-beta, IDO, and viral RNA expression in tissues of SIVmac251-infected macaques. *Blood* 2006; 108: 3834-3842.
48. Estes JD, Li Q, Reynolds MR, Wietgrefe S, Duan L, Schacker T, et al. Premature induction of an immunosuppressive regulatory T cell response during acute simian immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 2006; 193: 703-712.
49. Epple HJ, Loddenkemper C, Kunkel D, Troger H, Maul J, Moos V, et al. Mucosal but not peripheral FOXP3+ regulatory T cells are highly increased in untreated HIV infection and normalize after suppressive HAART. *Blood* 2006; 108: 3072-3078.
50. Kinter A, McNally J, Riggan L, Jackson R, Roby G, Fauci AS. Suppression of HIV-specific T cell activity by lymph node CD25+ regulatory T cells from HIV-infected individuals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 3390-3395.