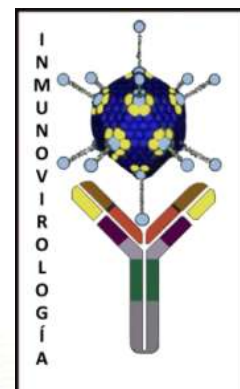


Caracterización de Células Treg naturales en individuos VIH-1+: Correlación entre SP y TGI

Ma. Teresa Rugeles L.



Infección por el VIH-1

Fase Aguda

Eliminación masiva de
LT memoria efectora
CD4+ CCR5+



Fase Crónica

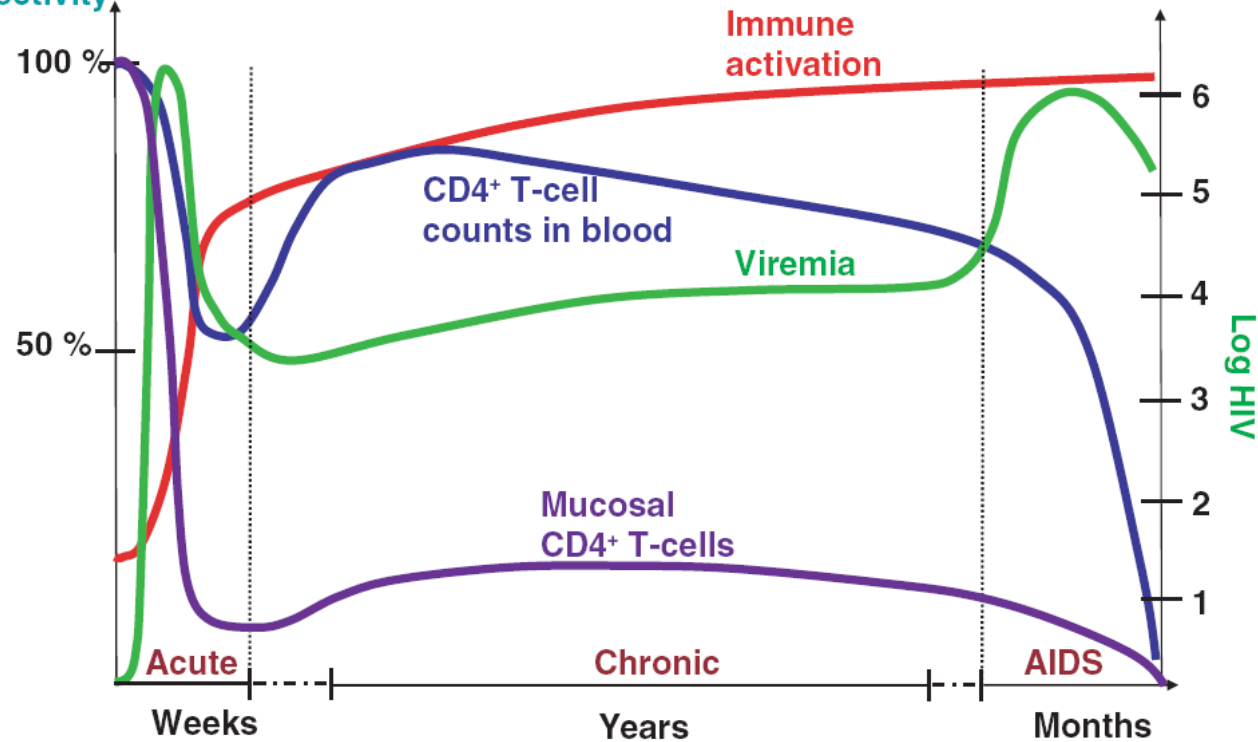
Eliminación paulatina
de LT CD4+ (RA,
ROc)



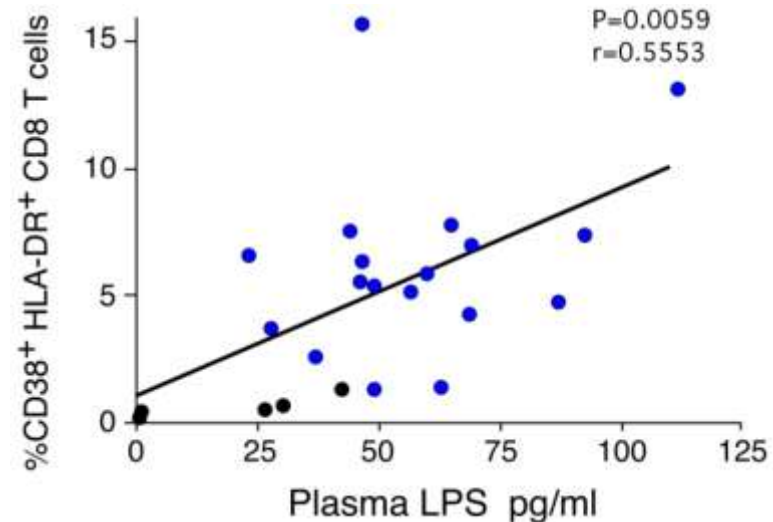
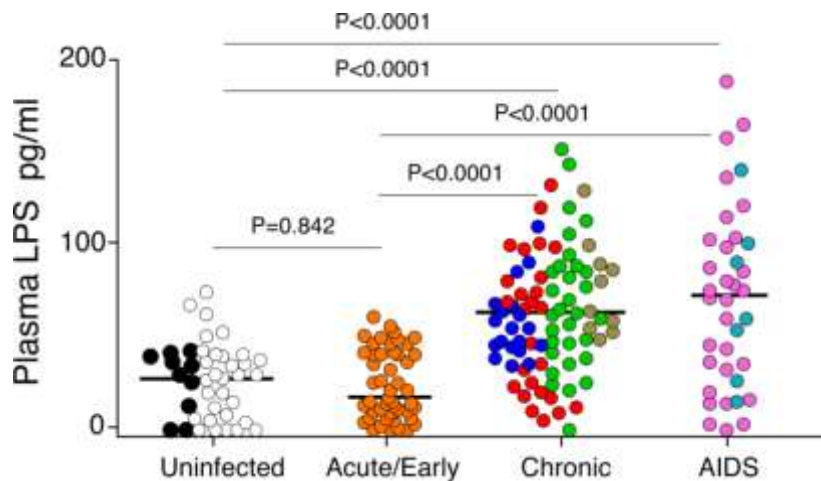
Progresión TÍPICA de la infección por el VIH-1

Regenerative capacity

Target cell selectivity

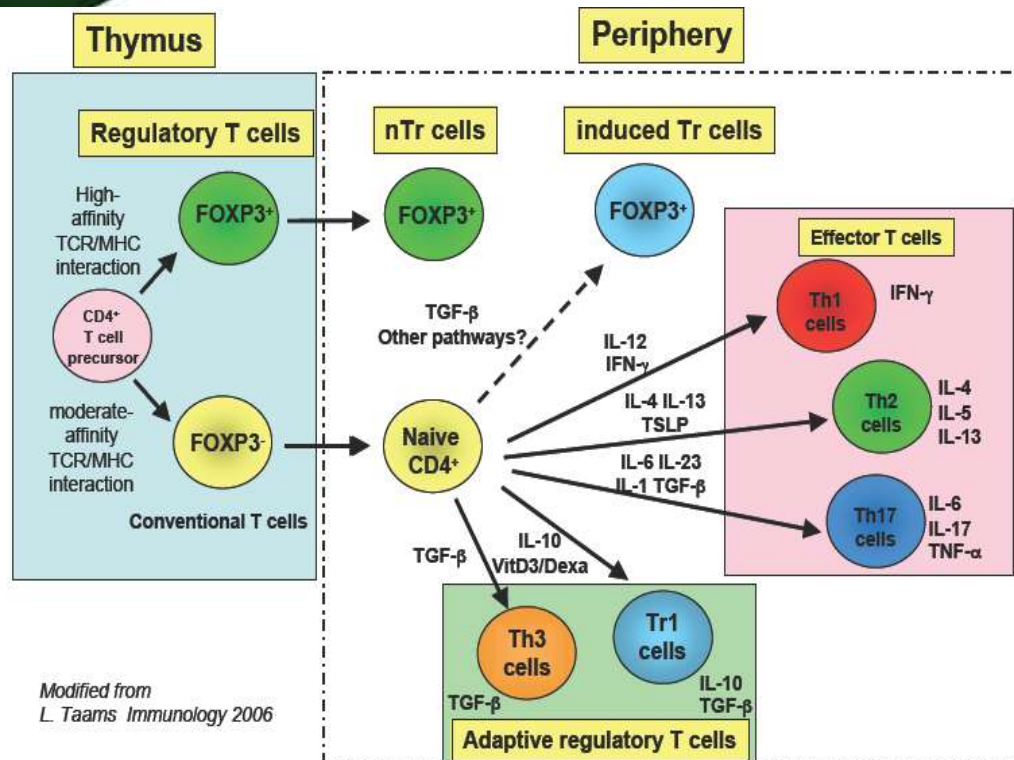


Consecuencias del daño de la barrera mucosa del GALT

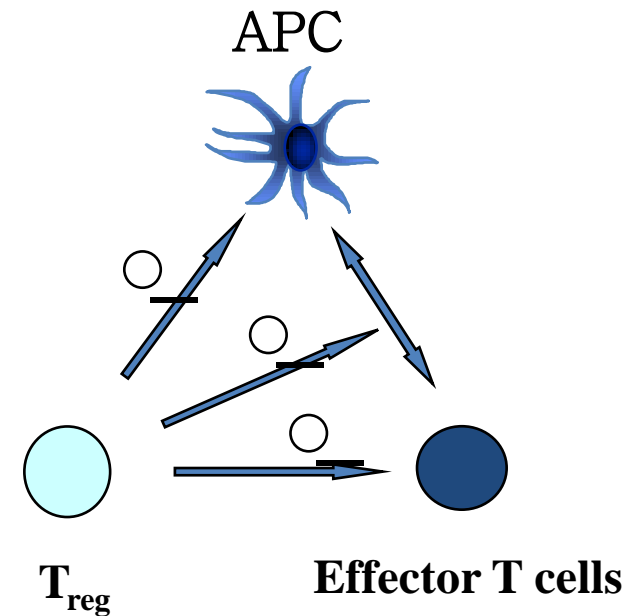


La hiperactivación inmune es el más fuerte predictor de la progresión de la infección por el VIH-1

Células T reguladoras



Modified from
L. Taams Immunology 2006

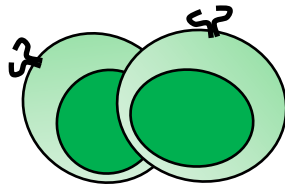


- Por contacto célula-célula:
CTLA-4, TGF- β m y Fas/Fas-L
- IL-10, TGF- β

- Producción de granzimas y por competencia por la IL-2
- Inducción de CPA “tolerogénicas” (IDO*)

Papel de las células Treg en la infección por el VIH-1

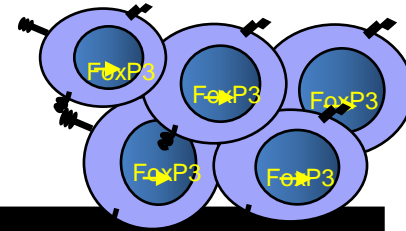
LT efector



Protección

Hiperactivación inmunológica
células blanco
Rta inflamatoria
Daño tisular

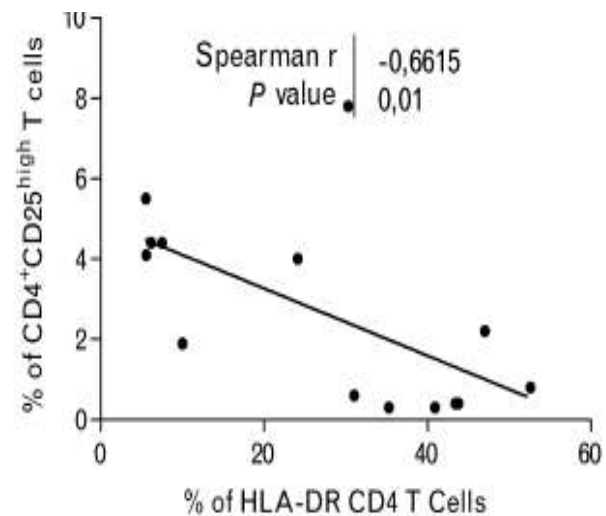
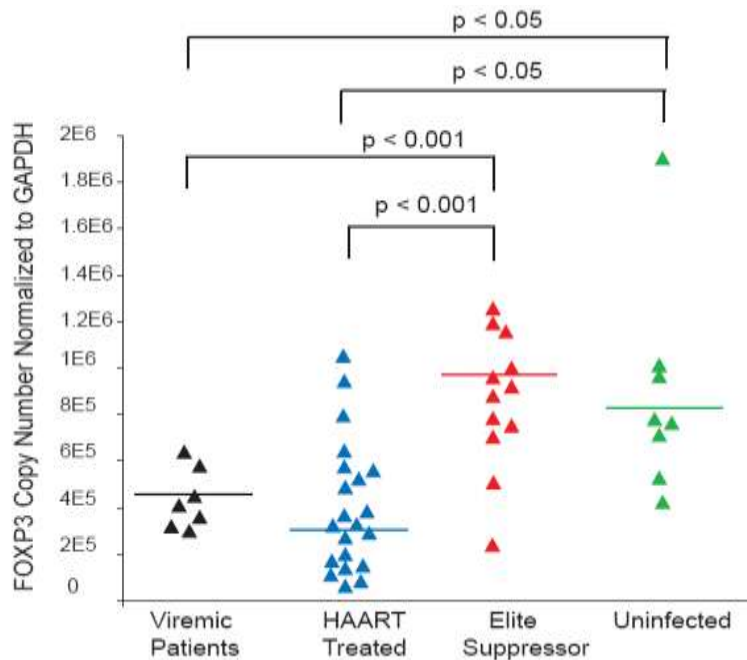
Treg



Patogénesis

Rta efectora
Eliminación viral
Infecciones

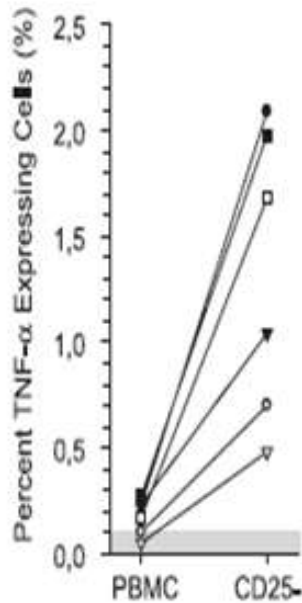
Papel protector de las células Treg



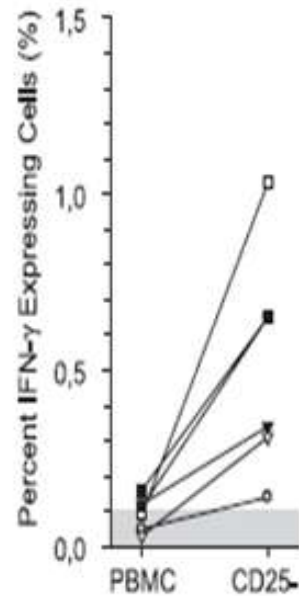
Regulación de la respuesta inmune antiviral por células Treg en sangre periférica

LT CD4+

CD3+CD8- HIV gag pool



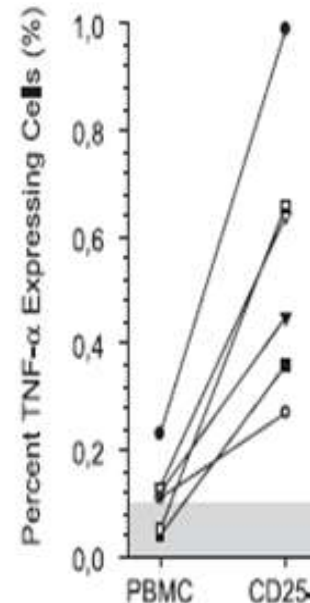
TNF -α



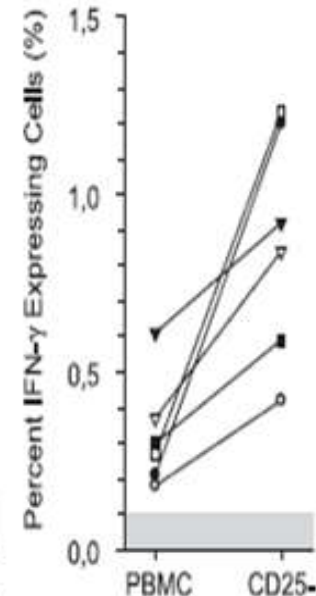
IFN-γ

CD3+CD8+ HIV gag pool

LT CD8+



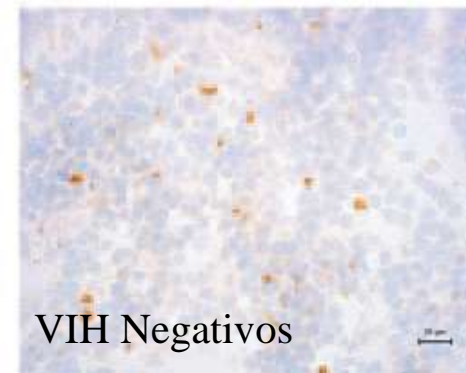
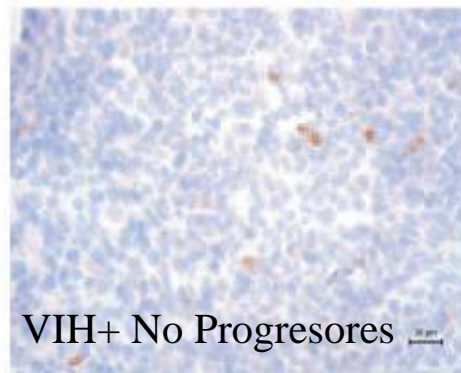
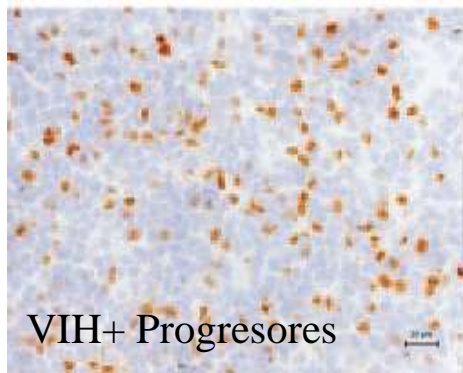
TNF -α



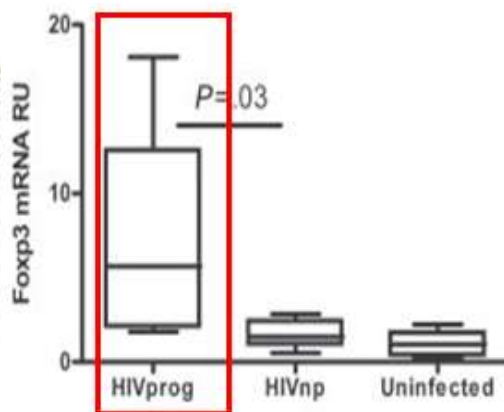
IFN-γ

Acumulación de Tregs en amígdalas de individuos VIH-1+ con replicación viral activa

Expresión de FOXP-3



FOXP3 mRNA HIV

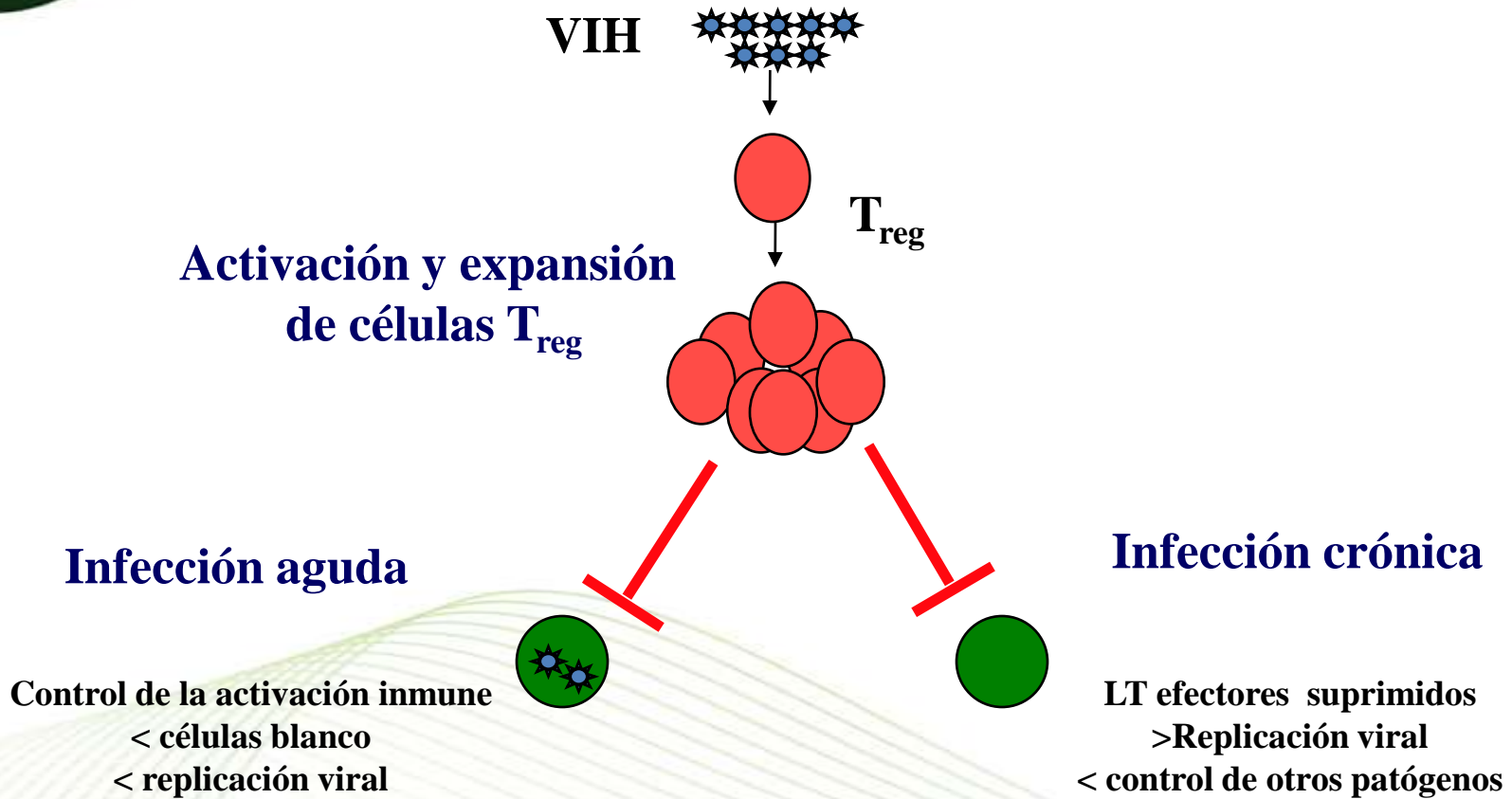


Papel de las células Treg durante la infección Aguda Vs infección crónica

Una Universidad investigadora, innovadora y humanista al servicio de las regiones y del país

UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA
1903

Alta replicación viral



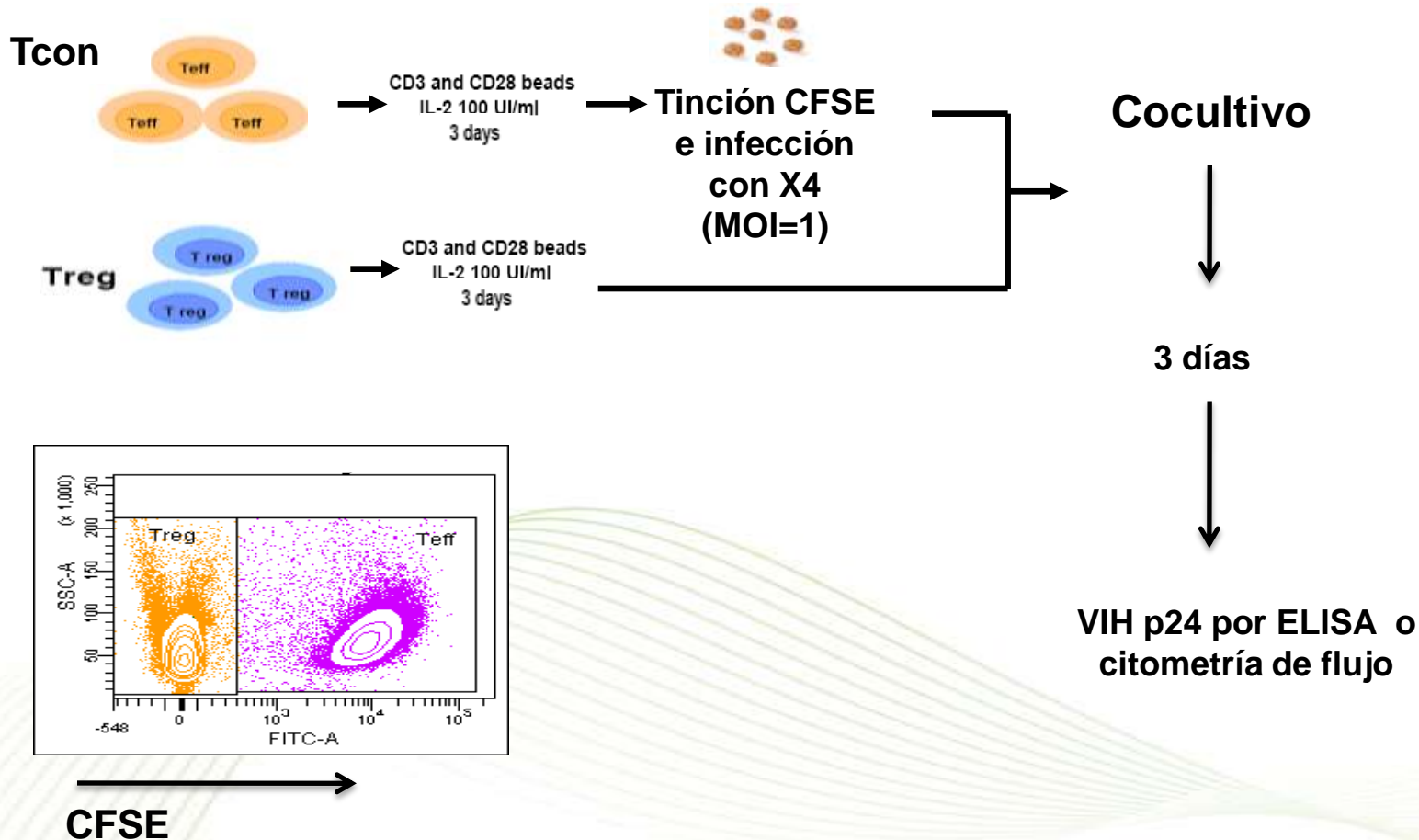
Efecto benéfico

Efecto patogénico

Hipótesis

Durante la fase aguda de la infección por VIH-1, las células Treg ejercen un efecto benéfico al controlar la replicación viral

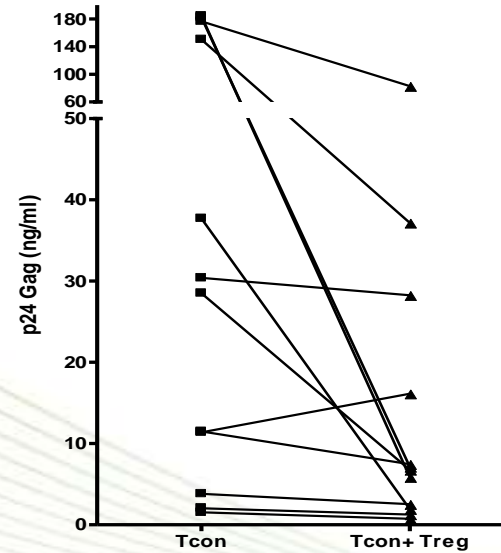
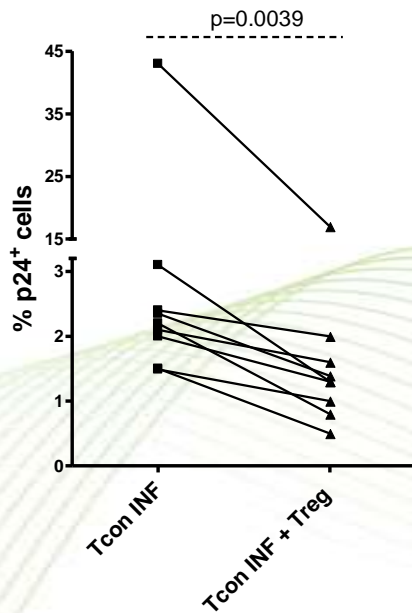
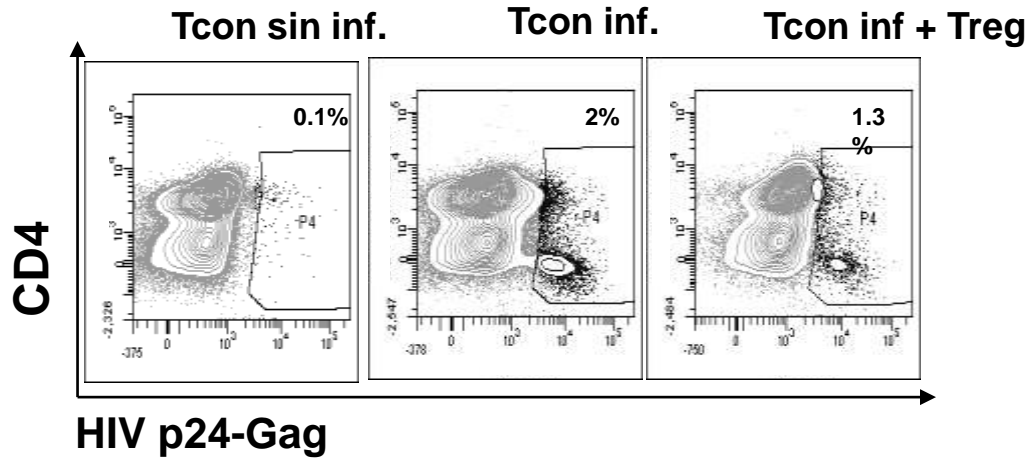
Ensayo de supresión con células Treg ($CD25^{hi}$, $CD127^{low}$) y Células T convencionales ($CD25^{neg}$, $CD127^{hi}$)



Células Treg disminuyen el porcentaje de células Tcon infectadas

Una Universidad investigadora, innovadora y humanista al servicio de las regiones y del país

UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA
1903



Hipótesis

La replicación del VIH-1 en GALT en fase crónica, induce la acumulación de células T reguladoras en este tejido, alterando el desarrollo de la respuesta inmune celular efectora.

Estos efectos son modulados por la supresión viral mediada por HAART

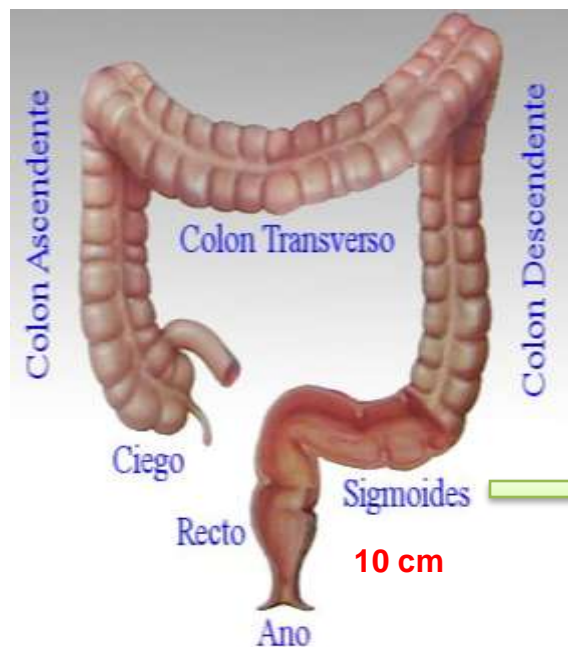
**Controles
sanos**

**HAART
supresivo**

**HAART no
supresivo**

**SIDA sin
HAART****

Rectosigmoidoscopia



20 biopsias
(~3mm)

18 biopsias
100-120mg

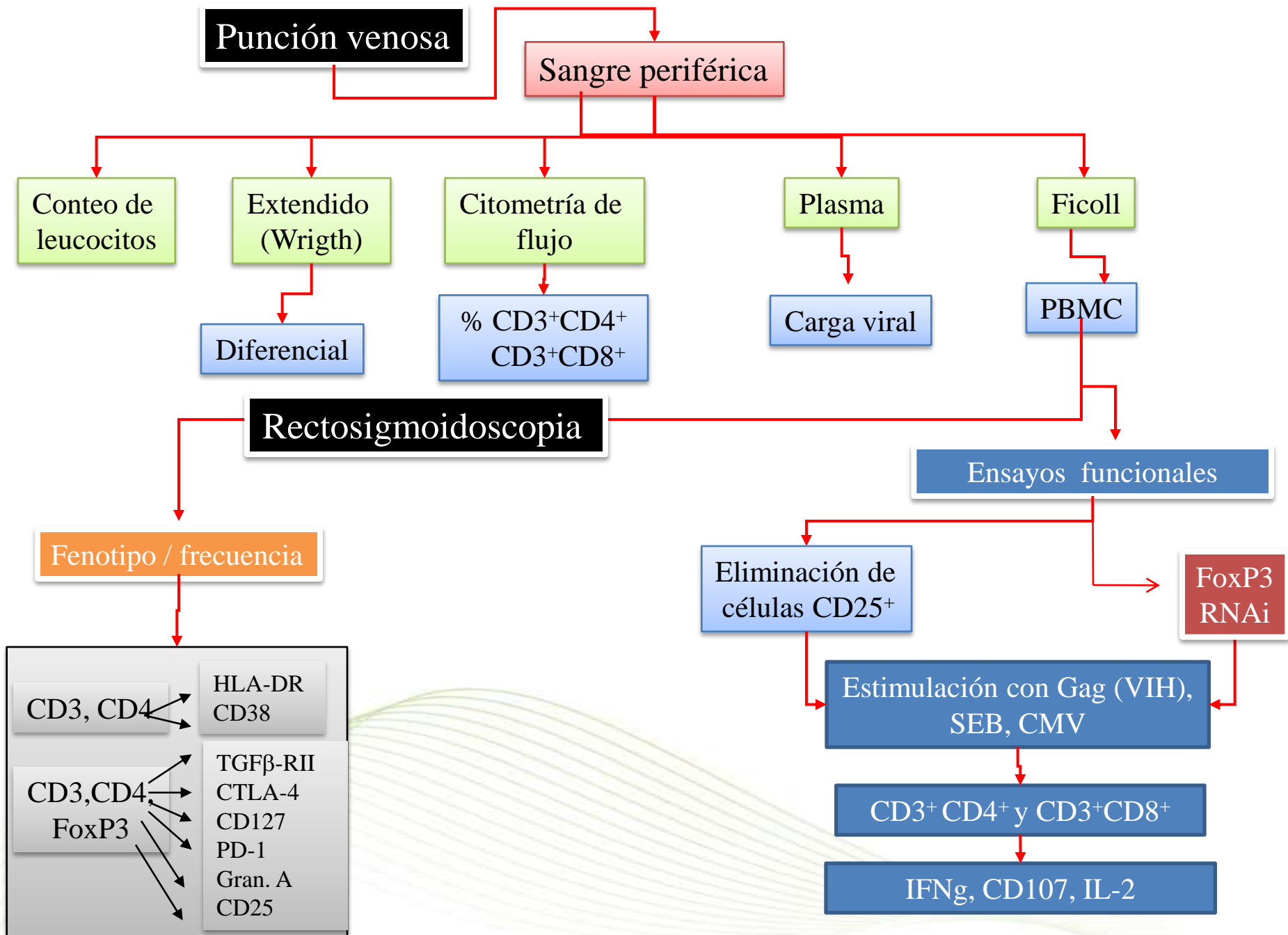
1 biopsia

$3-4 \times 10^6$ cells

**Tratamiento con
Colagenasa**

**Extracción de
RNA**

200-300ng/ μ l



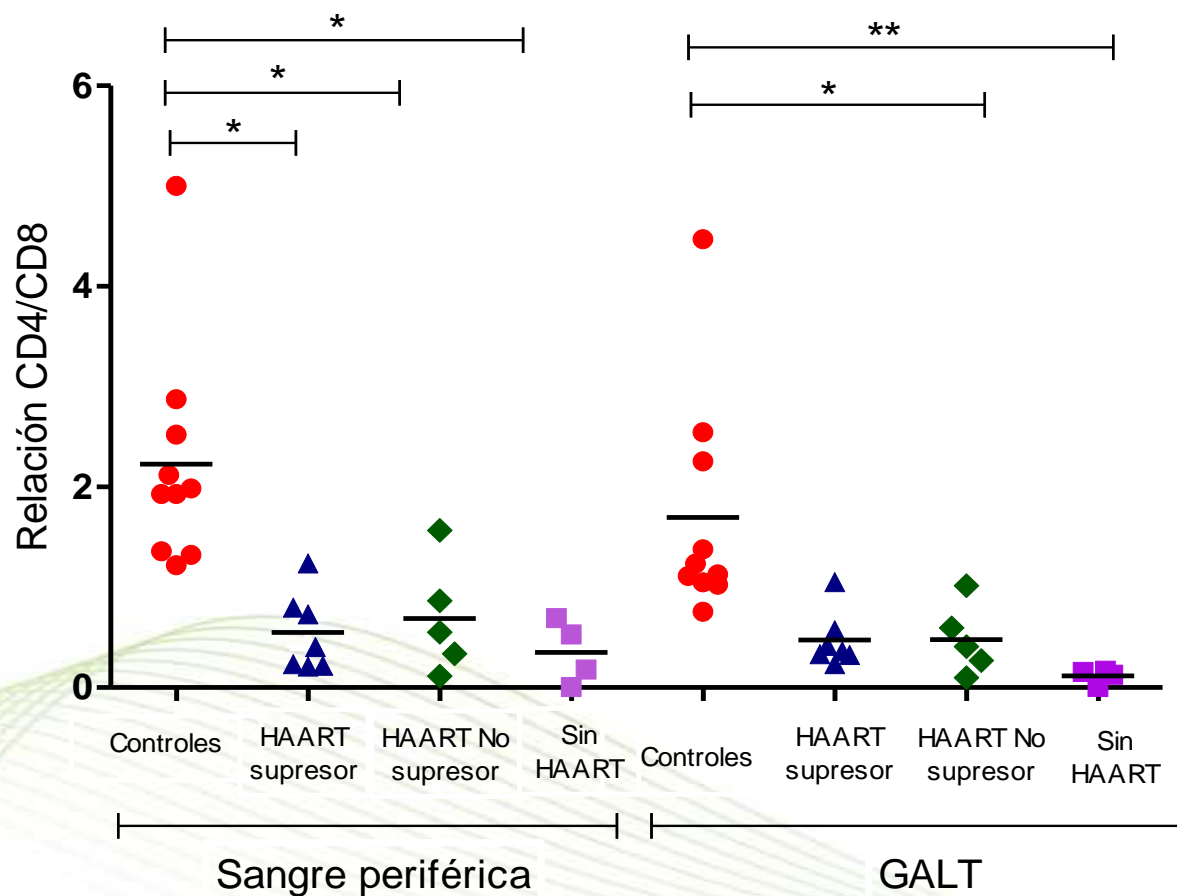
Características clínicas y epidemiológicas

Una Universidad investigadora, innovadora y humanista al servicio de las regiones y del país

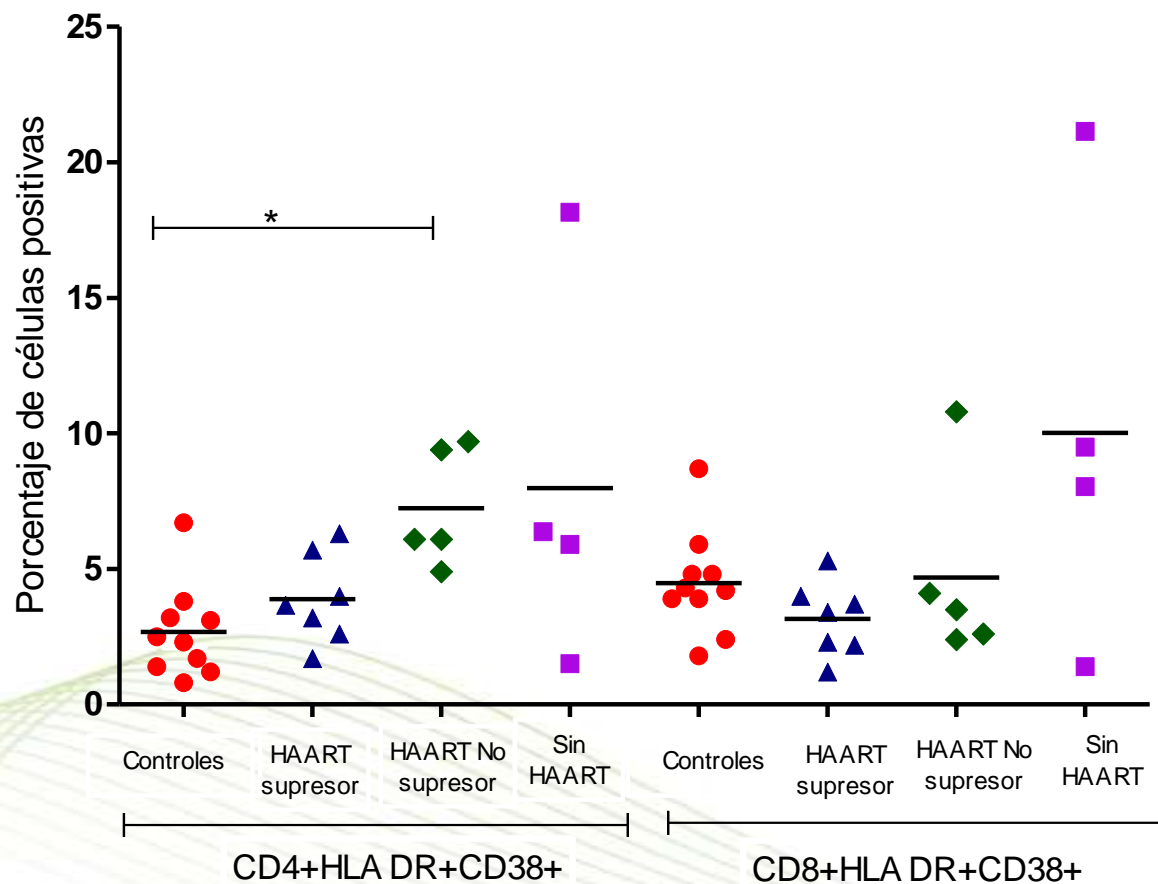
UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA
1807

	Controles sanos n=10	HAART supresor n=7	HAART No supresor n=5	Sin HAART n=4
Edad (años) X ± DS	46 ± 3	49 ± 9	42 ± 14	24 ± 4
Género (%) Femenino/Masculino	50/50	16/84	20/80	100/0
Conteo de células T CD4+ X ± DS	907 ± 82	804 ± 278	403 ± 152	319 ± 220
Carga viral (copias/ml) X ± DS	Ninguno	< 40	233 ± 73	32901 ± 44777
Tiempo en HAART (años)	No	10	10	No
Infecciones oportunistas	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Rectosigmoidoscopia	Normal	Normal	Normal	Normal

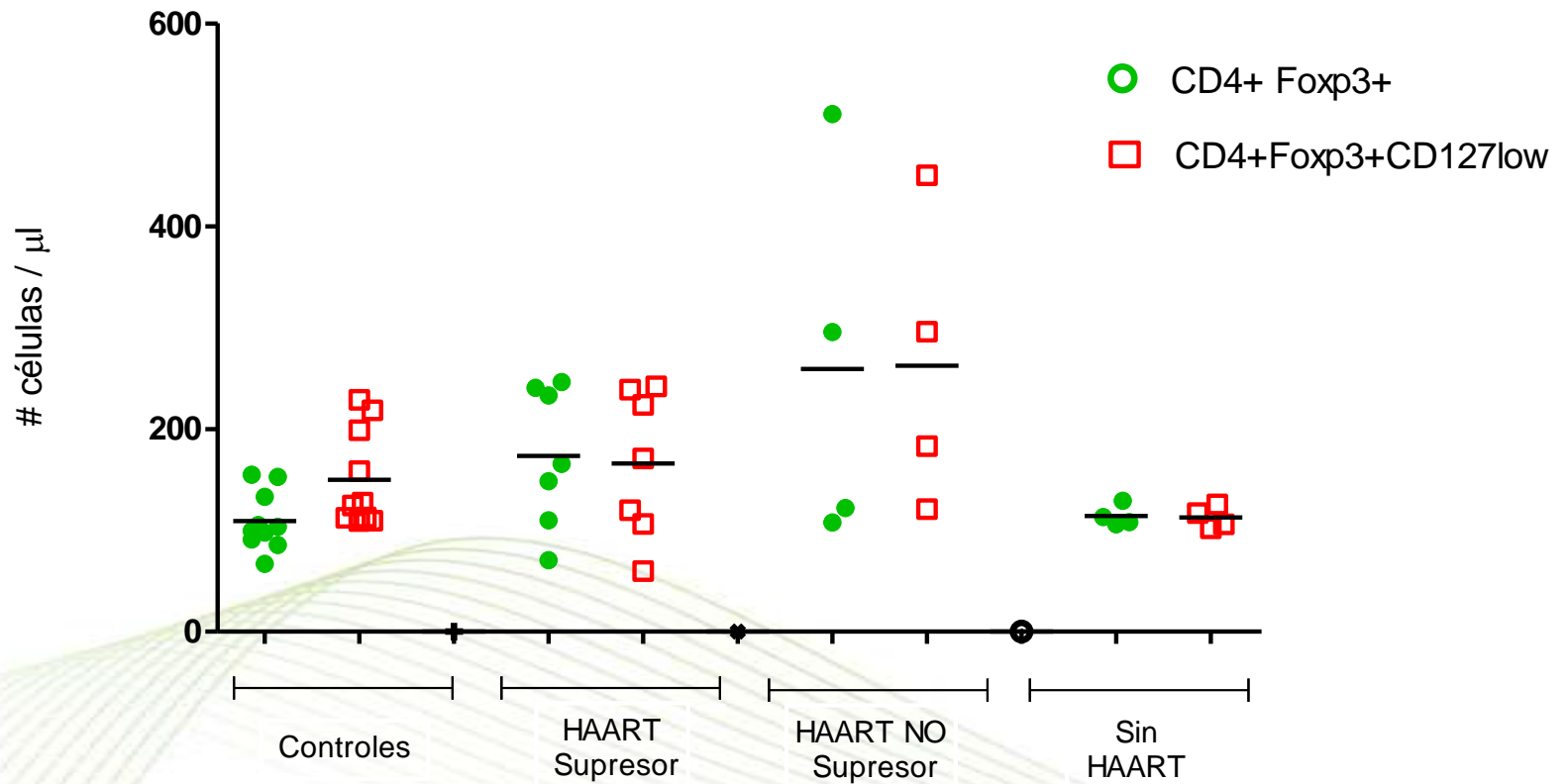
Coeficiente de CD4+/CD8+



Hiperactivación en células T de sangre periférica

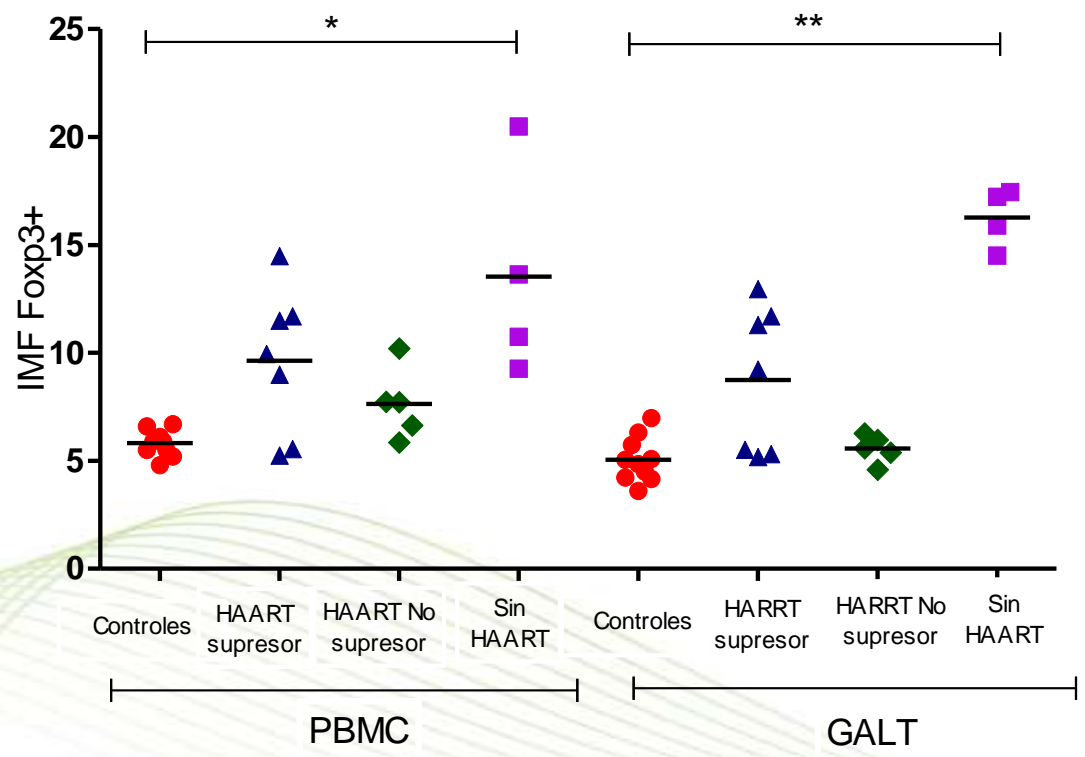


Conteo de células Treg en sangre periférica



Fenotipo de células Treg

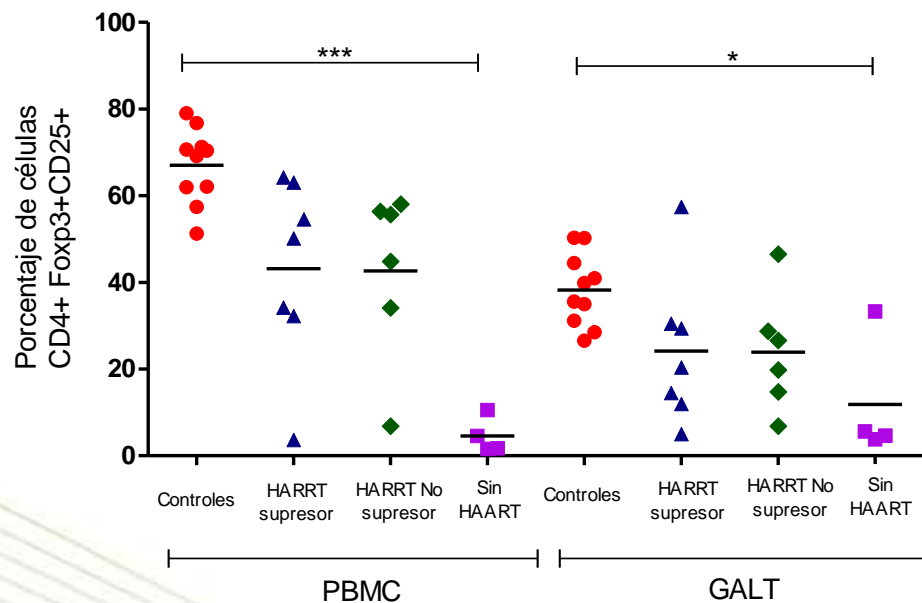
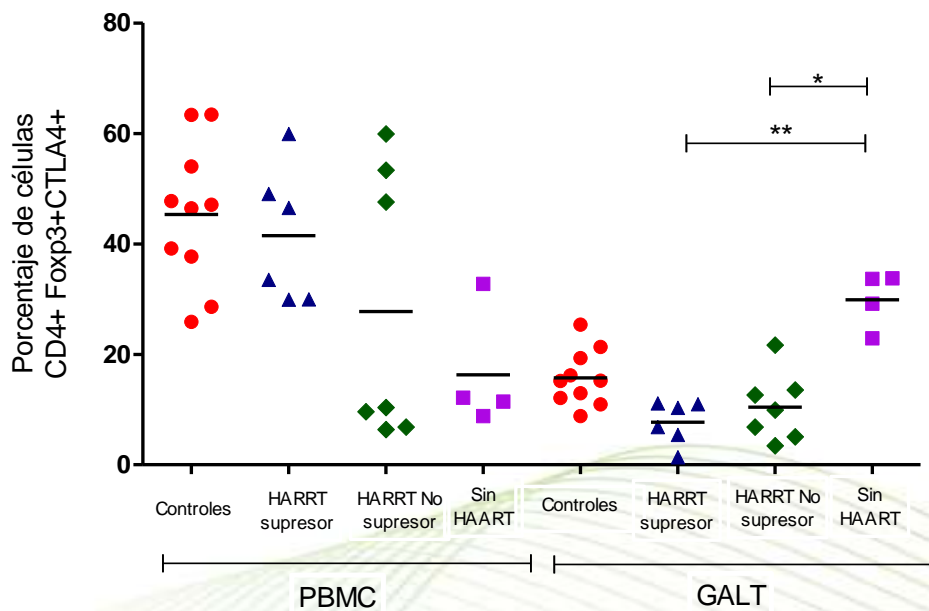
Expresión de FoxP3



* $P < 0,05$; Kruskal-Wallis test, Dunns Post-test

Fenotipo de células Treg

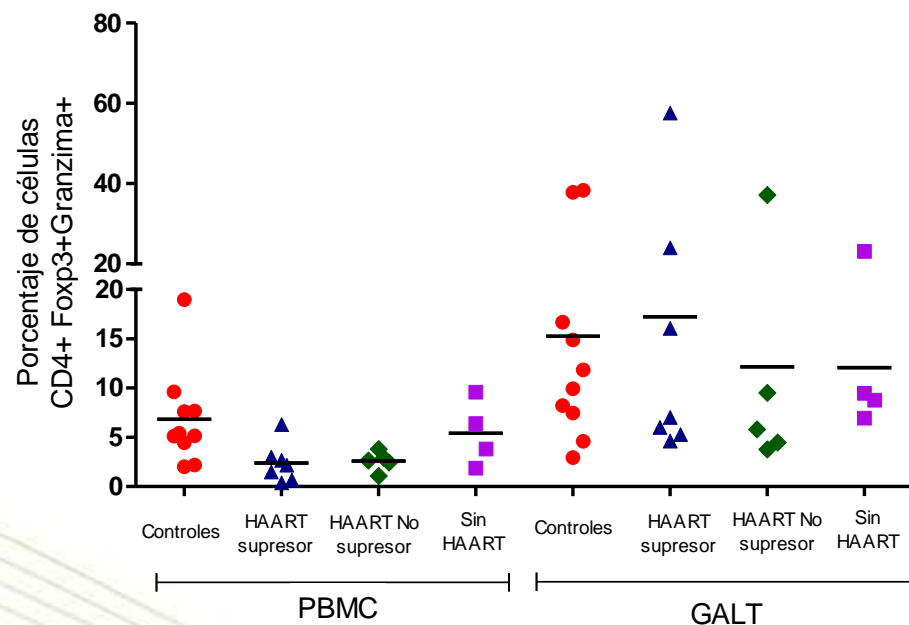
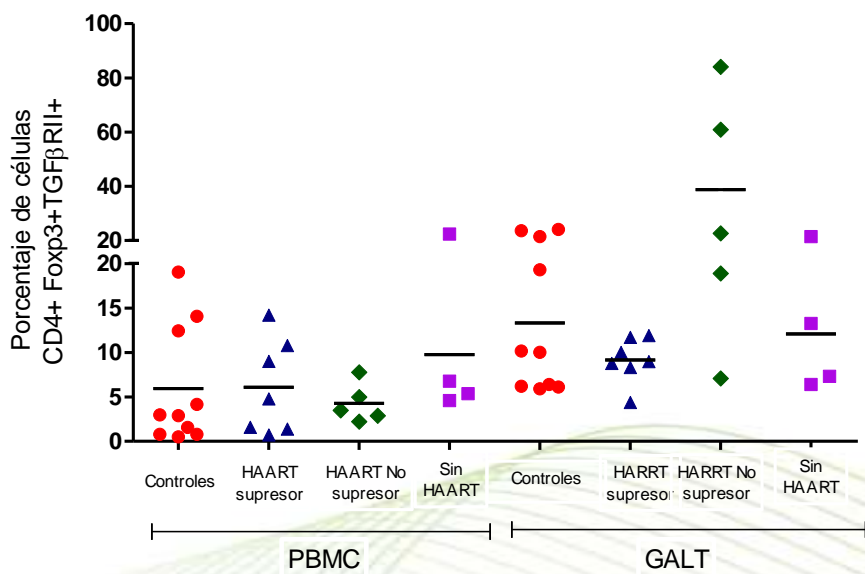
Expresión de CTLA-4 y CD25



* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ Kruskal-Wallis test, Dunns Post-test

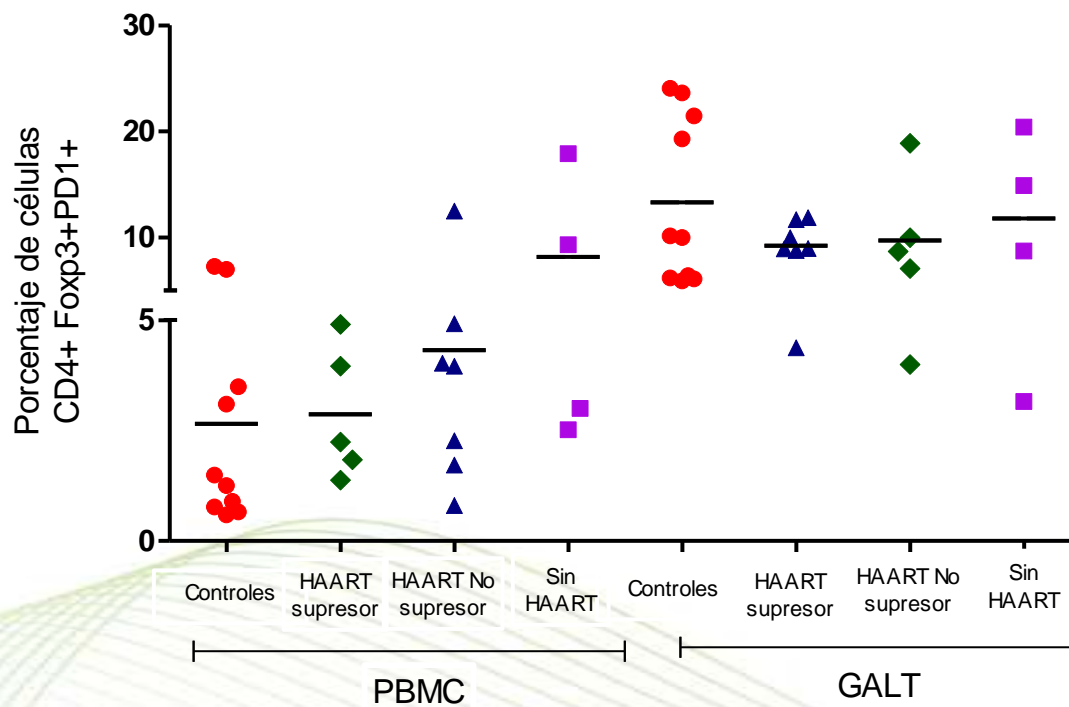
Fenotipo de células Treg

Expresión de TGFβRII y Granzima A



Fenotipo de células Treg

Expresión de PD-1



Conclusiones

Una Universidad investigadora, innovadora y humanista al servicio de las regiones y del país

UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA
1803

- Estudios in vitro demuestran que las Treg pueden inhibir la replicación del VIH en un modelo de infección aguda sugiriendo el efecto benéfico en esta fase de la infección
- Todos los grupos de individuos VIH+ con infección crónica poseen una proporción de células CD4/CD8 menor a 1, tanto en sangre periférica como en GALT.

No se observa una completa recuperación de los linfocitos T CD4+, aún en los individuos con HAART supresor.

- El porcentaje de células CD4+ activadas en SP, es mayor en los pacientes VIH+ con CV altas

El Tratamiento antirretroviral que es capaz de disminuir la CV también disminuye la hiperactivación

Conclusiones

Una Universidad investigadora, innovadora y humanista al servicio de las regiones y del país

UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA
1803

➤ La proporción de células Treg/Tcon en GALT es mayor en pacientes VIH+ en comparación con los controles, independiente de la CV



El incremento en la frecuencia de Treg que se observa en GALT, podría relacionarse con mayor proliferación/conversión de estas células en el tejido de mayor replicación viral

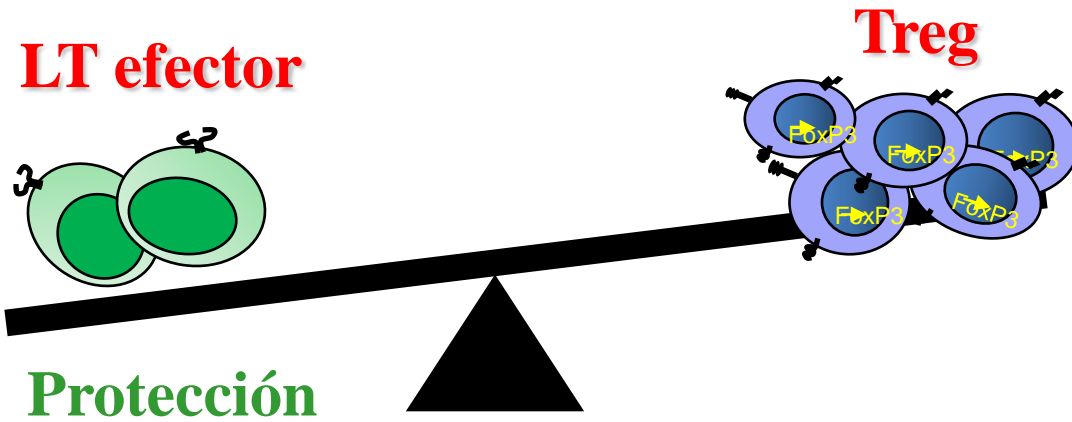
¿Por qué las Treg permanecen en el tejido aún en los individuos que controlan eficientemente la infección (HAART supresor)??

➤ Las Treg de pacientes con altas CV exhiben un aumento de la expresión de las moléculas inmunoreguladoras Foxp3 y CTLA-4 y una disminución en la expresión de CD25.

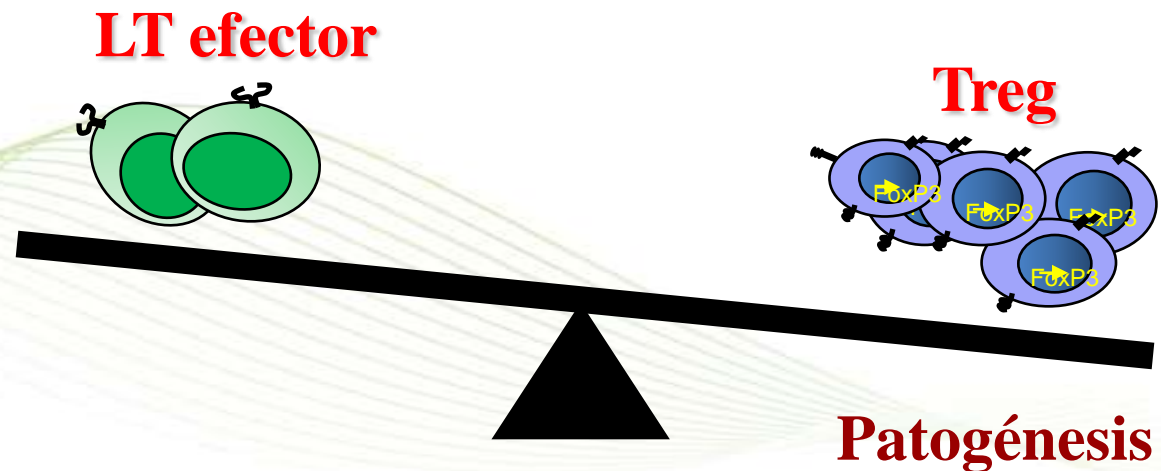


¿Serán funcionalmente más activas?

F. Aguda



F. Crónica



Agradecimientos

Una Universidad investigadora, innovadora y humanista al servicio de las regiones y del país

- ❖ Cesar Rueda
- ❖ Paula Velilla
- ❖ Carlos Julio Montoya
- ❖ Mayra Diosa
- ❖ Claire Chougnet
- ❖ Maria Moreno

F. Gestión Cultura
Clínica Bolivariana