

10. Inmunogenicidad potencial de epítopes mutados derivados de la proteína Gag de cepas de VIH-1 circulantes en Medellín: Evaluación funcional de células T CD8+

David Arcia¹, Liliana Acevedo-Sáenz^{1,2}, Paula Andrea Velilla¹

INTRODUCCIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) representa uno de los principales problemas de salud pública. A la fecha, algunas estrategias terapéuticas se han enfocado en la inducción de respuestas de linfocitos T CD8+ (LT CD8+) específicos de VIH, considerando que la magnitud y calidad de la respuesta de esta población celular se ha correlacionado con el control viral, específicamente cuando la respuesta está dirigida hacia péptidos derivados de la proteína Gag. Es así como la identificación de epítopes inmunodominantes o de alta afinidad de unión a la molécula de HLA-I respectiva, de cepas virales que circulan en una población, es indispensable para el desarrollo de protocolos de terapia inmune contra el VIH.

Sin embargo, una de las principales dificultades para ejercer el control inmune, y para el diseño de una vacuna efectiva, es la alta tasa de mutación del VIH, lo que favorece la aparición de nuevas variantes, permitiendo al virus evadir el reconocimiento por LT CD8+. Este fenómeno se conoce como escape inmune, donde el cambio de un aminoácido dentro de un epítope, por un residuo con diferentes características bioquímicas, afecta la capacidad del péptido de unirse a la molécula HLA, reduciendo/eliminando el reconocimiento por el TCR o generando una respuesta ineficaz de LT CD8+. La mayoría de las mutaciones de escape inmune son específicas del alelo HLA-I, es decir que son constantemente seleccionadas por los alelos HLA-I más frecuentes de la población.

En un estudio previo, demostramos la adaptación de cepas VIH-1 circulantes en Medellín a los alelos del HLA-I

más prevalentes de nuestra población, HLA-A*02 y HLA-B*35, a través de la selección positiva de mutaciones en epítopes derivados de Gag, que presentaban una baja o alta afinidad a su respectiva molécula de HLA-I; estas variantes a su vez se correlacionaron con una mayor o menor carga viral, respectivamente. Considerando que los péptidos derivados de la proteína Gag exhiben un alto grado de inmunodominancia, es importante caracterizar la respuesta de estos epítopes mutados y explorar su potencial uso en protocolos de inmunoterapia.

OBJETIVO

Determinar el perfil funcional de LT CD8+ en respuesta a epítopes mutados de la proteína Gag, derivados de cepas de VIH-1 circulantes en la ciudad de Medellín, y evaluar la relación entre dicha funcionalidad, la carga viral y recuento de linfocito T CD4+ en individuos crónicamente infectados.

METODOLOGÍA

Mononucleares de sangre periférica (MNSP) de individuos VIH-1+ que presenten el alelo HLA-A*02 serán estimulados con dos concentraciones de péptidos con las mutaciones S54A/E55G del epítope GC9, Y79H/T81A/T84V y Y79F/T84V/L85F del epítope SL9, así como con los péptidos S54A and S54T del epítope GC9, asociados con una baja y alta afinidad de unión al HLA de interés, respectivamente. Así mismo, MNSP de individuos con el HLA-B*35 serán estimulados con péptidos con las mutaciones H124N/S125N/N126S y H124N/S125N/N126S/Q127K del epítope HY9, y con los péptidos I223V, I223A y V218A/H219Q/I223V del epítope HA9, asociados con baja y alta afinidad de unión, respectivamente. El perfil funcional de los LT CD8+ específicos para cada péptido se evaluará por citometría de flujo, mediante la expresión de IL-2, Granzima B, Perforina, CD107a, IFN- γ , TNF- α , IL-17, IL-10 y MIP-1 β . Además, se determinará en ensayos de citotoxicidad y de supresión viral, teniendo como blanco linfocitos T CD4+ pulsados con los péptidos, la capacidad funcional de estos LT CD8+.

RESULTADOS ESPERADOS

Identificar nuevas mutaciones de escape, así como describir el perfil funcional de los LT CD8+ en respuesta a los epítopes mutados de cepas de VIH circulantes, lo cual permitirá postular nuevos péptidos como candidatos para el diseño de vacunas basadas en la respuesta de esta población celular.

¹ Grupo Inmunovirología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Grupo Cuidado Enfermería CES, Facultad de Enfermería, Universidad CES, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Alexandra Sánchez; alexandra.sanchezm@udea.edu.co

Financiación: COLCIENCIAS 11157757038, Contrato 773-2017