

22. La microbiota intestinal y su relación con la activación inmune y la translocación microbiana en individuos con control del VIH-1, tanto natural como inducido por la terapia antirretroviral

Jorge A. Luján¹, Natalia A. Taborda^{1,2}, María T. Rugeles¹

RESUMEN

La infección por el VIH-1 se caracteriza por la eliminación de linfocitos T CD4⁺, particularmente en la mucosa gastrointestinal, favoreciendo la translocación microbiana y la hiperactivación inmune, principal mecanismo patogénico en esta infección. No obstante, el grado de hiperactivación inmunológica puede variar entre individuos infectados, lo cual depende de múltiples factores, incluyendo el perfil de la microbiota. Esta última juega un papel esencial en el mantenimiento de la homeostasis de este tejido, favoreciendo la integridad de la barrera epitelial y modulando la respuesta inmune. Sin embargo, durante la infección por VIH-1 se presenta un incremento en el número de bacterias patógenas, lo cual se asocia con mayor activación inmune.

A pesar de estas evidencias, aun no es claro si realmente existe una asociación entre la microbiota y el patrón de progresión y su influencia en la restauración inmune inducida por HAART. Por lo tanto, este proyecto busca evaluar el impacto de la microbiota intestinal en el control de la replicación viral, natural e inducido por HAART, y su asociación con el perfil de activación y regulación inmune.

Los grupos a estudiar son: i) controladores (10 individuos infectados con carga viral ≤ 2000 copias/mL, por al menos 1 año, en ausencia de antirretrovirales); ii) progresores (10 individuos infectados con carga viral entre 10.000- 100.000 copias/mL, recuento de LT CD4⁺ entre 350-500 células/ μ L, en ausencia de antirre-

trovirales); iii) HAART (10 individuos en tratamiento antirretroviral por al menos un año con supresión virológica efectiva); iv) HESN (10 individuos expuestos y no infectados); v) controles sanos (10 individuos no infectados y sin riesgo aparente).

En muestras de materia fecal, se ha caracterizado la microbiota secuenciando el gen 16S bacteriano por Miseq. En sangre periférica se ha determinado la frecuencia y fenotipo de células TCD4⁺ y Treg (CD25+FOXP3+), por citometría de flujo; en mononucleares de sangre periférica activadas se ha determinado la producción de IFN-gamma e IL-17. Se realizó qPCR de los genes FOXP3 y ROR γ T para determinar la relación Treg/Th17. Adicionalmente, se cuantificaron los niveles plasmáticos de IFABP como marcador de alteración en la permeabilidad intestinal.

Se han incluido 10 controladores; 10 progresores sin tratamiento y 10 en HAART; 6 HESN y 10 controles sanos. Se observa que la co-expresión de HLA-DR y CD38 en los LT-CD4⁺ fue mayor en los progresores que en los controladores (9.01%, 2.51-14.7%; vs. 3.22%, 1.73-10.9%; p = 0.03). Sin embargo, la expresión de CD161 en los LT-CD4⁺ fue mayor en los controladores que en los progresores (13.1%, 10.2-29.3%; vs. 8.8%, 7.5-26.4%; p = 0.03). De forma interesante, la producción de IFN- γ fue mayor en los HESN en comparación con los HAART, luego del estímulo con PMA/ionomicina (23.9%, 10.27-38.08%; vs. 10.56%, 6.5-25.8%; p = 0.04). La relación FOXP3/ROR γ T esta aumentada en los progresores en comparación con los controladores (1.25, 0.74-3.01; vs. 0.9, 0.54-1.7). Además, el nivel de IFABP fue mayor en la totalidad de individuos infectados en comparación con los sanos (0.5, 0.01-2.0 ng/mL; vs. 1.5, 0.3-5.4 ng/mL; p = 0.002). Finalmente, se están realizando los análisis preliminares de la caracterización de microbiota en las 20 muestras secuenciadas hasta el momento.

Estas evidencias preliminares muestran que en los individuos con control espontáneo de la replicación viral existe una mayor frecuencia de células productoras de IL-17 (CD161+) y una elevada producción de IFN- γ , lo cual podría reducir o inhibir la replicación viral y el daño asociado a la infección. Los análisis del perfil de la microbiota nos permitirán dilucidar si esta se asocia con los factores estudiados en estos individuos, quienes exhiben diferentes patrones de progresión.

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

² Grupo de Investigaciones Biomédicas Uniremington, Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington, Medellín, Colombia.

Correspondencia: María Teresa Rugeles L.; maria.rugeles@udea.edu.co

Financiación: Universidad de Antioquia, CODI (Acta 723) y Corporación Universitaria Remington - Uniremington (Código: 4000000097-17).