

4. Caracterización fenotípica y funcional de LT foliculares y evaluación del papel de LT con perfil folicular en el control de la infección por el VIH

Carolina López-Guzmán¹, Natalia Taborda-Vanegas^{1,2}, María Teresa Rugeles-López¹

El tratamiento antirretroviral combinado (TARc) ha disminuido la mortalidad asociada a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Sin embargo, no logra ser curativo por la persistencia de reservorios virales, principalmente en tejido linfoide. Recientemente, se describió una población de linfocitos T (LT) CD8⁺ foliculares (TFC) con propiedades antivirales, presentes en tejido linfoide y en circulación sistémica (LT con perfil folicular), y que junto con LT CD4⁺ foliculares (TFH) podrían jugar un papel importante durante la infección por el VIH. A la fecha, son pocos los reportes acerca de las características de las TFC, por dificultades para su estudio en tejido. Sin embargo, estudios recientes señalan que es posible evaluar algunas de sus funciones en periferia para analizar cambios que pueden exhibir tanto las TFC como las TFH durante la infección por el VIH. Por lo tanto, este estudio busca caracterizar el fenotipo y función de los TFC y TFH en tejido amigdalario de individuos seronegativos y evaluar el papel de los LT-CD4⁺ y LT-CD8⁺ con perfil folicular durante la infección por el VIH en individuos con control natural o inducido por la TARc.

Este estudio es observacional analítico, tipo cohorte, prospectivo. La muestra consiste en tejido amigdalario de 10 individuos seronegativos (6 incluidos a la fecha), donde se caracterizaron las TFC y TFH, así como muestras de sangre periférica de 87 pacientes VIH⁺ en TARc (una muestra al inicio del estudio y otra en caso de desarrollar falla terapéutica o luego de 12-18 meses del inicio del estudio); se incluyeron además 15 individuos VIH⁺ progresores y 15 controladores, así como 20 seronegativos, en quienes se evaluaron los LT-CD4⁺

y LT-CD8⁺ con perfil folicular. Por citometría de flujo se determinó el fenotipo folicular mediante la expresión de CXCR5, PD-1, CCR7 y del factor de transcripción Bcl6. La capacidad funcional se evaluó mediante la expresión de IFN-g, perforina, granzima-B, IL-21 y CD107a, luego de estimular las células mononucleares de amígdala o de sangre periférica con un estímulo policlonal (seronegativos) o con péptidos de Gag (individuos VIH⁺).

Los análisis preliminares muestran que, en las células aisladas a partir de amígdalas, los TFC expresan mayores niveles de CXCR5, PD1 y Bcl6 respecto a las células de sangre periférica. Adicionalmente, estas células presentan menor expresión de perforina y menor capacidad de degranulación, comparado con células circulantes. Por otra parte, los LT-CD4⁺ y LT-CD8⁺ con perfil folicular (CXCR5⁺ ó CXCR5^{high}, PD-1⁺, CCR7⁺) disminuyen en individuos progresores y controladores, en comparación con individuos seronegativos y pacientes en TARc; se observó similitud entre individuos seronegativos y pacientes en TARc en cuanto a la frecuencia de LT-CD4⁺ y LT-CD8⁺ con perfil folicular (CXCR5⁺ ó CXCR5^{high}, PD-1⁺, CCR7⁺), sugiriendo que el tratamiento antirretroviral podría restaurar, al menos parcialmente, estas poblaciones celulares.

Respecto al perfil funcional, luego del estímulo policlonal, los individuos en TARc exhibieron mayor producción de granzima-B y perforina en LT-CD8⁺ con perfil folicular, comparado con controladores y seronegativos; así mismo, la producción de IFN-g fue mayor en LT-CD8⁺, pero no en LT-CD4⁺, con perfil folicular de controladores y pacientes en TARc, comparado con seronegativos. No se han evidenciado diferencias respecto a la expresión de moléculas en células estimuladas con péptidos de Gag.

Los resultados obtenidos hasta el momento sugieren que los TFC de amígdala tienen fenotipo y perfil funcional diferente respecto a las células circulantes, y que, en tejido, estas células parecen tener menor capacidad citolítica. Además, la TARc podría restaurar las poblaciones de LT con perfil folicular. Sin embargo, es necesario completar el reclutamiento de individuos y el seguimiento de los pacientes en TARc, así como los análisis estadísticos para determinar el papel que estas células pueden tener durante la infección por el VIH.

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

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

Correspondencia: Carolina López-Guzmán; carolina.lopezg@udea.edu.co

Colciencias-Convenio 20230009-058-19.

REFERENCIAS

1. Calantone N, Wu F, Klase Z, Deleage C, Perkins M, Matsuda K, et al. Tissue myeloid cells in SIV-infected primates acquire viral DNA through phagocytosis of infected T cells. *Immunity*. 2014;41(3):493-502.
2. Perdomo-Celis F, Taborda NA, Rugeles MT. Follicular CD8. *Front Immunol*. 2017;8:1241.
3. Reuter MA, Del Rio Estrada PM, Buggert M, Petrovas C, Ferrando-Martinez S, Nguyen S, et al. HIV-Specific CD8. *Cell Rep*. 2017;21(12):3458-70.
4. Harari A, Bellutti Enders F, Cellerai C, Bart PA, Pantaleo G. Distinct profiles of cytotoxic granules in memory CD8 T cells correlate with function, differentiation stage, and antigen exposure. *J Virol*. 2009;83(7):2862-71.
5. Perdomo-Celis F, Velilla PA, Taborda NA, Rugeles MT. An altered cytotoxic program of CD8+ T-cells in HIV-infected patients despite HAART-induced viral suppression. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210540.