



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**MARCADORES INMUNOFENOTÍPICOS
DE MALA RESPUESTA EN VIH:
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Alumno: Rubén Linares Navarro

Tutores: Dr. Francisco Javier Álvarez González y
Dr. Francisco Herrera Gómez

2017-2018

MARCADORES INMUNOFENOTÍPICOS DE MALA RESPUESTA EN VIH:
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

ÍNDICE

Resumen.....	3
Introducción.....	4
Material y métodos.....	5
Resultados.....	7
Conclusiones.....	15
Discusión.....	16
Bibliografía.....	17
Póster miniatura.....	20

RESUMEN

Introducción: un porcentaje significativo de pacientes VIH positivos no logra la recuperación de las cifras de células CD4+ tras la terapia antirretroviral. La asociación de los no respondedores inmunológicos a un fenotipo inmunológico concreto nos permitiría identificar pacientes con alto riesgo de recuperación inmune deficiente, haciendo posible establecer un tratamiento individualizado. En consecuencia, en esta revisión sistemática se valorará el fenotipo inmunológico como fuente de marcadores pronósticos de respuesta inmunológica deficiente, con la intención de descubrir cuál es el inmunofenotipo de los no respondedores.

Métodos y materiales: se realizó la búsqueda bibliográfica acorde a lo establecido por los protocolos PRISMA (1). Se seleccionaron estudios cuyos participantes eran adultos infectados por el VIH bajo tratamiento antirretroviral durante al menos un año. La exposición corresponde a niveles mayores de células Treg, Th17, HLA-DR+ CD4+ CD38+, translocación bacteriana (LPS, sCD14), entre otros. Los comparadores incumben a la ausencia de los mismos. El resultado a examinar fue la falta de respuesta inmunológica.

Resultados: un total de 14 estudios cumplieron criterios de inclusión para la síntesis cualitativa. Los artículos coinciden en que existen mayores niveles de células Treg (CD4+ CD25(high) FoxP3+), células Th17, activación inmune (células T HLA-DR+ CD4+ CD38+) y translocación bacteriana (LPS, sCD14) en no respondedores inmunológicos respecto a los respondedores.

Discusión: los resultados son congruentes con las hipótesis sobre la patogenia del VIH descritas en la literatura actual, pues las células Th17 y Treg parecen tener un papel crucial en la translocación bacteriana, la cual, a su vez, promueve la hiperactivación inmune, una importante causa de respuesta inmunológica deficitaria.

Conclusiones: la asociación de los no respondedores inmunológicos al mencionado fenotipo inmunológico nos permite identificar pacientes con alto riesgo de recuperación inmune deficiente, haciendo posible establecer un tratamiento individualizado.

INTRODUCCIÓN

Entre el 15 y el 30% de los pacientes VIH positivos logra la supresión virológica pero fracasa en la recuperación de las cifras de células CD4+ tras la terapia antirretroviral. Estos sujetos se denominan “no respondedores inmunológicos” o “discordantes” y presentan un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad.

Una de las causas de este estado de recuperación inmunológica incompleta es la activación inmunológica crónica. También podría estar implicado un desequilibrio entre las poblaciones de linfocitos Treg y Th17, la cual conllevaría una respuesta de tolerancia inmunológica deletérea y exacerbada. El papel de las células Th17 y Treg parece ser crucial, dado que afectan a la translocación bacteriana, que a su vez promueve la hiperactivación inmune, un importante mecanismo en la patogénesis del VIH. El sistema IL-17/IL-17R y otras vías también podrían estar relacionadas.

La asociación de los no respondedores inmunológicos a un fenotipo inmunológico concreto nos permitiría identificar pacientes con alto riesgo de recuperación inmune deficiente, haciendo posible establecer un tratamiento individualizado, un esfuerzo justificado dada la elevada probabilidad de eventos clínicos y muerte en los no respondedores inmunológicos.

En consecuencia, en esta revisión sistemática se valorará el inmunofenotipo como fuente de marcadores pronósticos de respuesta inmunológica deficiente, con la intención de descubrir cuál es el fenotipo inmunológico de los no respondedores.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó la búsqueda bibliográfica acorde a lo establecido por los protocolos PRISMA (1), a través de MEDLINE vía Pubmed, Ovid, Web of Science y EMBASE vía Elsevier's Scopus.

Se desarrollaron estrategias de búsqueda específicas para cada base de datos mediante términos de búsqueda basados en la exposición y el resultado.

También se consultaron diferentes registros de estudios (ClinicalTrials.gov y EU Clinical Trials Register) y la literatura gris: DART-Europe, E-Theses portal and Open Access Theses and Dissertations, para identificar tesis de Máster y doctorado relevantes, así como los resúmenes de los congresos anuales de la American Association of Immunologists entre 2006 y 2017 y los de los Congresos Europeos de Inmunología de 2006, 2009, 2012 y 2015.

Aunque se dio preferencia a los estudios en inglés, también fueron valorados estudios en español, francés y alemán.

Para completar la búsqueda bibliográfica, se examinaron los estudios de las listas de referencias de los estudios incluidos.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Se seleccionaron estudios cuyos participantes eran adultos infectados por el VIH bajo tratamiento antirretroviral de alta actividad durante al menos un año.
- La exposición corresponde a niveles mayores de células Treg (CD4+ CD25(high) FoxP3+), células Th17, células T activadas (HLA-DR+ CD4+ CD38+), translocación bacteriana (LPS, sCD14) y linfocitos gut-homing beta-7(+), y niveles menores de células T CD3+ CD4- CD8-.
- Los comparadores incumben a la ausencia de dichos marcadores inmunofenotípicos.
- El resultado a examinar fue la falta de respuesta inmunológica.

En cuanto a la extracción de los datos, en primer lugar se realizó un rastreo de títulos y resúmenes para identificar estudios potencialmente relevantes. Tras este rastreo se examinó el texto completo de los artículos seleccionados para determinar si cumplían o no los criterios de inclusión.

Dada la falta de homogeneidad de los estudios, no fue posible la síntesis cuantitativa.

Se utilizó la herramienta QUIPS (Quality in Prognosis Studies) para evaluar el riesgo de sesgos de los estudios incluidos, teniendo en cuenta que los mismos valoran potenciales factores pronósticos.

RESULTADOS

La búsqueda bibliográfica, realizada a través tanto de bases de datos como de otras fuentes, identificó un total de 882 artículos (una vez eliminados los duplicados), de los cuales 14 cumplieron criterios de inclusión para la síntesis cualitativa. Las diferencias clínicas no permitieron una síntesis cuantitativa.

La **Figura 1** presenta el diagrama de flujo de los resultados de la búsqueda acorde a lo establecido por los protocolos PRISMA (1).

La **Tabla 1** resume las características de los estudios seleccionados y sus participantes, incluyendo el tipo de estudio, la duración del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), el tamaño (n) y criterios de selección de las muestras de respondedores y no respondedores inmunológicos (RI e NRI respectivamente) y los correspondientes resultados.

Los estudios coinciden en que existen mayores niveles (estadísticamente significativo, $p < 0.05$) de células Treg (CD4+ CD25(high) FoxP3+), células Th17, activación inmune (células T HLA-DR+ CD4+ CD38+) y translocación bacteriana (LPS, sCD14) en no respondedores inmunológicos respecto a los respondedores.

La **Figura 2** corresponde a un Forest Plot cualitativo y resume los resultados en no respondedores inmunológicos (NRI) en cuanto a Treg, Treg, Th17, activación inmune y translocación bacteriana respecto a respondedores inmunológicos (RI).

Figura 1: Diagrama de flujo.

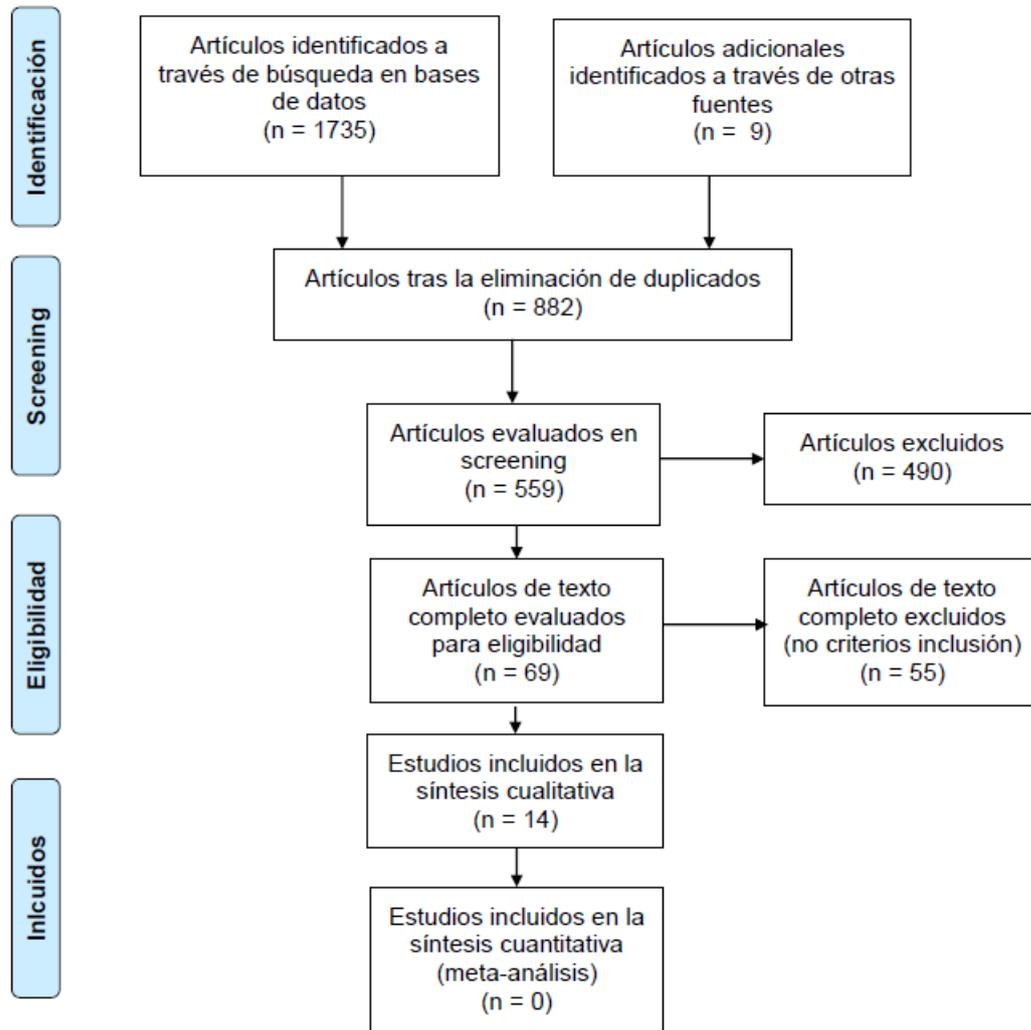


Tabla 1:

Estudios (Referencia)	Diseño	Tiempo TARGA (años)	n	NRI* (n y criterios)	RI** (n y criterios)	Resultados (estadísticamente significativos, p<0.05)
(2)	Transversal	>3	50	31 (CD4<500 células/μl)	19 (CD4>500 células/μl)	<p>La frecuencia de células β7+ Th17 y Treg y la expresión de α4β7 en linfocitos periféricos fue mayor en NRI.</p> <p>La frecuencia de células β7+ CD8+ T en sangre se correlaciona negativamente con el DNA proviral integrado en las células linfoides rectales.</p> <p>La frecuencia de células β7+ CD4+ T células está asociado con la integración viral.</p>
(3)	Transversal	RI: 12.3 (1.5-23.5) NRI: 12.1 (2.9-21.1)	87	39 (CD4<500)	48 (CD4>500 células/μl)	<p>Los porcentajes de células CD4+ T, Tregs, effector Tregs y terminal effector Tregs fueron mayores en NRI.</p> <p>En el análisis multivariante, nadir of CD4+ T totales y porcentaje de Tregs fueron los únicos parámetros independientemente asociados con NRI.</p>
(4)	Transversal	>2 RI: 10.9 (7.9-13.4)	230	95 (CD4 T-o <350 células/μl)	135 (CD4 T-o >350 células/μl)	<p>Los NRI mostraron mayores niveles de antígeno leucocitario humano activado (HLA-DR+CD95+) y CD38+CD45RA- en células CD4T, menor producción de células naive CD4 T (CD45RA+CD31+), mayor muerte espontánea de células T CD4 ex vivo y mayores niveles en plasma de CD14 soluble</p>

					NRI: 9.6 (4.9-14.1)	(marcador de translocación bacteriana). El análisis multivariante reveló que la muerte de las células T CD4+ y el recuento de células T nadir CD4+ fueron los únicos factores predictivos de pobre recuperación inmunológica.
(5)	Transversal	>2	64	27	15 virological non responders (VNR; CD4 count, >350 células/μl , VIH RNA, >10 000) 22 full responders (FR; CD4 count, >500 células/μl , VIH RNA>50 copias/ml).	Los NRI mostraron niveles mayores de células CD38+CD8+ activadas, Ki67CD4, células CD4 apoptóticas e IL-7. NRI mostraron menores niveles de células T naive. El reservorio de células CD4 infectadas resultó mayor en NRI, con tendencia a mayor DNA de VIH intracelular en células CD4+ totales, naive y memoria.
(6)	Transversal	> 2 RI: 6 (3.5-10) NRI: 5.8 (3.2-11)	40	20	20 (No criterios de NRI)	Los NRI mostraron mayor frecuencia de células cTh-17, mayor frecuencia de células T CD4+ activadas (HLA-DR+ CD38+), lo cual se correlacionó con translocación inmune (LPS, sCD14), mayor frecuencia de CD4+ expresando marcadores de immune exhaustion (Tim3+ PD-1+) y mayor frecuencia de f T-regs (CD4+CD25 ^{High} FoxP3+).

				mayor de 100 células/mm ³)		
(7)	Transversal	>2	26	19 (CD4 <350 células/μl)	17 (CD4 >500 células/μl)	<p>Los NRI mostraron menor porcentaje de células T Doble Negativas (DN) (CD3+CD4-CD8-) y mayor activación inmune (porcentaje de células T CD38+HLA-DR+CD8+).</p> <p>Se observe una correlación inversa entre las células T DN y la activación inmune.</p> <p>Menor proporción de células T DN productoras de TGF-β1+.</p> <p>Correlación negativa entre los niveles de células T DN productoras de TGF-β1y la activación inmune.</p>
(8)	Transversal	RI: 5 (1.8-8) NRI: 5.1 (3-17)	35	24 (CD4<200 células/μl)	11 (CD4>400 células/μl)	<p>Los NRI mostraron mayores niveles de LPS (asociado con translocación bacteriana) y mayores niveles de células Ki67+CD4+CD8+ activadas.</p> <p>Asociación entre LPS y activación inmune.</p>
(9)	Transversal	>2 7 (5.3-7.8)	30	15 (Aumento of <200 CD4 células/μl)	15 (Aumento of >500 CD4 células/μl)	<p>Los NRI mostraron mayor frecuencia virus usuarios de CXCR4 y activación de células T persistente (HLA-DR+ CD38+).</p>
(10)	Transversal	> 2 RI: 6.6	67	41 (CD4<400 células/μl)	26 (CD4>600)	<p>Los NRI mostraron mayores niveles en plasma de interferon-inducible protein-10 (IP-10), mayor activación de células T (CD38+HLA-DR+), menor ratio Naïve/célula T memoria</p>

		(4.4-8.8) NRI: 5.5 (3.1-7.1)			células/ μ l)	<p>efectora y menor proporción de células Treg en reposo (CD4+CD45RA+FoxP3+).</p> <p>Los NRI con CD4 \leq300 células/μl mostraron mayor fracción de Tregs activadas (aTreg) (CD4+CD14^{7high}CD2^{5high}).</p> <p>En NRI el porcentaje de aTreg se correlacionó directamente con los niveles en plasma de IP-10 e inversamente con el recuento de CD4.</p> <p>Los niveles de IP-10 y kynurenine/tryptophan ratio se correlacionaron negativamente con el recuento de CD4.</p>
(11)	Transversal	>1	121	27	94	<p>Los NRI mostraron menor expresión de CD127+CD4+, más células CD95+CD8+, apoptóticas, menores niveles basales de IL-7 y menor expresión de IL-7R (CD127) en células T naïve y memoria.</p>
(12)	Transversal	>2	57	14	30 responders (CD4>500 células/ μ l) 33 intermediate responders (CD4 200–500 células/ μ l)	<p>Los NRI mostraron un mayor porcentaje de Tregs y Tregs activadas en sangre periférica acompañados por un alto porcentaje de Tregs con expresión de IL-10.</p> <p>Las cifras de células Foxp3+ en el tejido linfóide de NRI fueron bajas.</p>

(13)	Transversal	Mean: 12	87	39	48	Los NRI tuvieron mayores porcentajes de células T activadas, Tregs, effector Tregs y terminal effector Tregs.
				(CD4<500 células/μl)	(CD4>500 células/μl)	
(14)	Transversal	>2	34	16	18	Los NRI mostraron mayor frecuencia de Treg frequency pero peores funciones supresoras VIH-específicas.
		RI: 3.2 (2.8-6.3)		(CD4<250 células/μl)	(CD4>250 células/μl)	En los NRI las Tregs se correlacionaron negativamente con las células T CD4 naïve (r = -0.60), mientras que no hubo tal asociación en los RI.
		NRI: 3.4 (2-6.1)				Se observó un mayor ratio Tregs/naïve CD4 en NRI.
(15)	Transversal	>1	35	15	20	En los NRI menores niveles de células CD4 naïve y naïve tímicas se asociaron a menor expresión de IL-7Rα y a un aumento de la concentración sérica de IL-7.
		RI: mean 2.5		(CD4 cell aumento <20% de CD4 o CD4 o <200/μl)	(CD4 T-cell aumento >20% de CD4 o CD4>200/μl)	Aumento de activación inmune, recuento de Treg y número de expansiones de familias Vβ en NRI.
		NRI: mean 2.2				

*NRI: No respondedores inmunológicos. **RI: Respondedores Inmunológicos.

Figura 2: Forest Plot cualitativo que resume los resultados en no respondedores inmunológicos en cuanto a Treg, Th17, activación inmune y translocación bacteriana respecto a respondedores inmunológicos.

Estudios (Referencia)	Treg	Th17	Activación Inmune	Translocación bacteriana
(2)	Δ	Δ	-	-
(3)	Δ	-	-	-
(4)	-	-	Δ	Δ
(5)	-	-	Δ	-
(6)	Δ	Δ	Δ	Δ
(7)	-	-	Δ	-
(8)	-	-	Δ	Δ
(9)	-	-	Δ	-
(10)	Δ	-	Δ	-
(11)	-	-	-	-
(12)	Δ	-	-	-
(13)	Δ	-	Δ	-
(14)	Δ	-	-	-
(15)	Δ	-	Δ	-
Conjunto	Δ	Δ	Δ	Δ

Δ	Mayor
▼	Menor
-	No valorado

DISCUSIÓN

Los resultados muestran mayores niveles de células Treg y Th17, activación inmune y translocación bacteriana en no respondedores inmunológicos respecto a respondedores.

Esto es congruente con las hipótesis sobre la patogenia del VIH descritas en la literatura actual, pues una de las causas de este estado de recuperación inmunológica incompleta es la activación inmunológica crónica. También podría estar implicado un desequilibrio entre las poblaciones de linfocitos Treg y Th17, la cual conllevaría una respuesta de tolerancia inmunológica deletérea y exacerbada. El sistema IL-17/IL-17R y otras vías también podrían estar relacionadas.

Las células Th17 y Treg parecen tener un papel crucial en la translocación bacteriana, la cual, a su vez, promueve la hiperactivación inmune (16).

La hiperactivación inmune es un importante mecanismo en la progresión del VIH, pues induce la muerte celular de las células infectadas y la apoptosis de las células no infectadas en la proximidad. Además, acelera la destrucción de los progenitores hematopoyéticos, perjudicando la capacidad regenerativa (13).

CONCLUSIONES

Los marcadores inmunofenotípicos asociados a las poblaciones Treg (CD4+ CD25(high) FoxP3+), células Th17, activación inmune (células T HLA-DR+ CD4+ CD38+) y translocación bacteriana (LPS, sCD14) presentan mayores niveles en no respondedores inmunológicos respecto a respondedores.

La asociación de los no respondedores inmunológicos a este fenotipo inmunológico nos permite identificar pacientes con alto riesgo de recuperación inmune deficiente, haciendo posible establecer un tratamiento individualizado.

Un mejor conocimiento de los elementos implicados en la recuperación inmunológica de los pacientes VIH no respondedores o discordantes permitirá seleccionar las estrategias terapéuticas óptimas para ellos.

La elevada probabilidad de eventos clínicos y muerte en pacientes VIH no respondedores inmunológicos justifica el esfuerzo de desentrañar los mecanismos subyacentes para descubrir nuevas dianas terapéuticas y desarrollar tratamientos específicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shamseer L., Moher D., Clarke M., Ghersi D., Liberati A., Petticrew M., et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015 Jan 2;349(jan02 1): g7647.
2. Alexandre Girard, PharmD, MSc, Delphine Vergnon-Miszczycha, MD, Anne-Emmanuelle Depincé-Berger, MD, Xavier Roblin, MD, PhD, Frederic Lutch, MD, PhD, Claude Lambert, MD, PhD et al. A High Rate of $\beta 7+$ Gut-Homing Lymphocytes in VIH-Infected Immunological Nonresponders is Associated With Poor CD4 T-Cell Recovery During Suppressive HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Jul 1; 72(3): 259–265.
3. J. Saison, T. Ferry, J. Demaret, D. Maucort Boulch, F. Venet, T. Perpoint et al. Association between discordant immunological response to highly active anti retroviral therapy, regulatory T cell percentage, immune cell activation and very low-level viraemia in VIH-infected patients. *Clin Exp Immunol*. 2014 Jun;176(3):401-9.
4. Marta Massanella, M, Eugenia Negredob, M, Nuria Pérez-Álvarez, Jordi Puigb, Raul Ruiz-Hernández, Margarita Bofill et al. CD4 T-cell hyperactivation and susceptibility to cell death determine poor CD4 T-cell recovery during suppressive HAART. *AIDS* 2010, 24:959–968.
5. Giulia Marchettia, Andrea Gorla, Anna Casabiancab, Mauro Magnanib, Fabio Franzettia, Mario Clericic et al. Comparative analysis of T-cell turnover and homeostatic parameters in VIH-infected patients with discordant immune-virological responses to HAART. *AIDS*. 2006 Aug 22;20(13):1727-36.
6. Ranjini Valiathana, Deshratn Asthanaa. Increase in frequencies of circulating Th-17 cells correlates with microbial translocation, immune activation and exhaustion in VIH-1 infected patients with poor CD4 T-cell reconstitution. *Immunobiology* 221 (2016) 670–678.
7. Xiaofan Lu, Bin Su, Huan Xia, Xin Zhang, Zhiying Liu, Yunxia Ji et al. Low Double-Negative CD3+CD4–CD8– T cells Are Associated with Incomplete Restoration of CD4+ T cells and Higher Immune Activation in VIH-1 Immunological Non-Responders. *Front Immunol*. 2016 Dec 9;7:579.

8. Giulia Marchettia, Giusi M. Bellistría, Elisa Borghi, Camilla Tincatia, Stefania Ferramoscac, Maria La Francesca et al. Microbial translocation is associated with sustained failure in CD4R T-cell reconstitution in VIH infected patients on long-term highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2008, 22:2035–2044.
9. Pierre Delobel, Marie-Therese Nugeyre, Michelle Cazabat, Karine Sandres-Saune, Christophe Pasquier, Lise Cuzin et al. Naive T-Cell Depletion Related to infection by X4 Human Immunodeficiency Virus Type 1 in Poor Immunological Responders to Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Virol*. 2006 Oct; 80(20): 10229–10236.
10. Brigitte Stiksrud, MD, Kristina Berg Lorvik, PhD, Dag Kvale, MD, DMS, Tom ERLik Mollnes, MD, DMS, Per Magne Ueland, MD, DMS, Marius Trøseid et al. Plasma IP-10 is Aumentod in Immunological Non-Responders and Associated with Activated Regulatory T cells and Persisting low CD4 counts. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Oct 1;73(2):138-48.
11. Francesca Baia, Giusi M. Bellistría, Camilla Tincatia, Alessia Savoldia, Alessandro Pandolfoa, Teresa Binia et al. Reduced CD127 expression on peripheral CD4R T cells impairs immunological recovery in course of suppressive highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2010 Oct 23;24(16):2590-3.
12. Julie C. Gaardbo, MD, Hans J. Hartling, MD, Andreas Ronit, Karoline Springborg, MD, Lise M. R. Gjerdrum, MD, Elisabeth Ralfkiær at al. Regulatory T células in VIH-infected immunological Nonresponders are increase in blood but depleted in lymphoid tissue and predict immunological reconstitution. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 Aug 1;66(4):349-57.
13. J. Saison, T. Ferry, J. Demaret, J. Maucourt-Boulch, F. Venet, T. Perpoint et al. Relationship between discordant response to HAART, Tregs, immune activation and low-level viraemia. *J Int AIDS Soc*. 2014 Nov 2;17 (4 Suppl 3):19672.
14. Gema Méndez-Lagares, María del Mar del Pozo Balado, Miguel Genebat González, Antonio García Pergañeda Sánchez, Manuel Leal Noval, and Yolanda María Pacheco López. Severe Immune Dysregulation Affects CD4+CD25hiFoxP3+ Regulatory T Cells in VIH-Infected Patients With Low-level CD4 T-Cell Repopulation Despite Suppressive Highly Active

Antiretroviral Therapy. *The Journal of Infectious Diseases* 2012;205:1501–1509.

15. Marco Marzialis, Wladimiro De Santis, Rossella Carello, Wilma Letib, Antonella Esposito, Antonella Isgrò et al. T-cell homeostasis alteration in VIH-1 infected subjects with low CD4 T-o despite undetectable virus load during HAART. *AIDS* 2006, 20:2033–2041.
16. Valverde-Villegas JM., Matte MC., de Medeiros RM., Chies JA. New Insights about Treg and Th17 Cells in HIV Infection and Disease Progression. *J Immunol Res.* 2015;2015:647916. doi: 10.1155/2015/647916.

MARCADORES INMUNOFENOTÍPICOS DE MALA RESPUESTA EN VIH: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Alumno: Rubén Linares Navarro

Tutores: Dr. Francisco Javier Álvarez González y Dr. Francisco Herrera Gómez

INTRODUCCIÓN

Entre el 15 y el 30% de los pacientes VIH positivos no logra la recuperación de las cifras de células CD4+ tras la terapia antirretroviral. Una de las causas de este estado de recuperación inmunológica incompleta es la activación inmunológica crónica. También podría estar implicado un desequilibrio entre las poblaciones de linfocitos Treg y Th17.

La asociación de los no respondedores inmunológicos a un fenotipo inmunológico concreto nos permitiría identificar pacientes con alto riesgo de recuperación inmune deficiente, haciendo posible establecer un tratamiento individualizado. En consecuencia, en esta revisión sistemática se valorará el fenotipo inmunológico como fuente de marcadores pronósticos de respuesta inmunológica deficiente, con la intención de descubrir cuál es el inmunofenotipo de los no respondedores.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó la búsqueda bibliográfica acorde a lo establecido por los protocolos PRISMA (1), a través de MEDLINE via Pubmed, Ovid, Web of Science y EMBASE via Elsevier's Scopus. También se consultaron otros registros de estudios y la literatura gris.

Se seleccionaron estudios cuyos participantes eran adultos infectados por el VIH bajo tratamiento antirretroviral durante al menos un año. La exposición corresponde a niveles mayores de células Treg, Th17, HLA-DR+ CD4+ CD38+, translocación bacteriana (LPS, sCD14), entre otros. Los comparadores incumben a la ausencia de dichos marcadores inmunofenotípicos. El resultado a examinar fue la falta de respuesta inmunológica.

CONCLUSIONES

Los marcadores inmunofenotípicos asociados a las poblaciones Treg (CD4+ CD25(high) FoxP3+), células Th17, activación inmune (células T HLA-DR+ CD4+ CD38+) y translocación bacteriana (LPS, sCD14) presentan mayores niveles en no respondedores inmunológicos respecto a respondedores.

La asociación de los no respondedores inmunológicos a este fenotipo inmunológico nos permite identificar pacientes con alto riesgo de recuperación inmune deficiente, haciendo posible establecer un tratamiento individualizado.

Un mejor conocimiento de los mecanismos implicados en la recuperación inmunológica de los pacientes VIH no respondedores o discordantes permitirá seleccionar las estrategias terapéuticas óptimas para ellos.

La elevada probabilidad de eventos clínicos y muerte en pacientes VIH no respondedores inmunológicos justifica el esfuerzo de desentrañar los mecanismos subyacentes para descubrir nuevas dianas terapéuticas y desarrollar tratamientos específicos.



RESULTADOS

Un total de 14 estudios cumplieron criterios de inclusión para la síntesis cualitativa. Los artículos coinciden en que existen mayores niveles de células Treg (CD4+ CD25(high) FoxP3+), células Th17, activación inmune (células T HLA-DR+ CD4+ CD38+) y translocación bacteriana (LPS, sCD14) en no respondedores inmunológicos respecto a los respondedores.

La Figura 1 presenta el Diagrama de Flujo de los resultados de la búsqueda acorde a lo establecido por los protocolos PRISMA (1).

La Figura 2 corresponde a un Forest Plot cualitativo y resume los resultados en no respondedores inmunológicos (NRI) en cuanto a Treg, Th17, activación inmune y translocación bacteriana respecto a respondedores inmunológicos (RI).

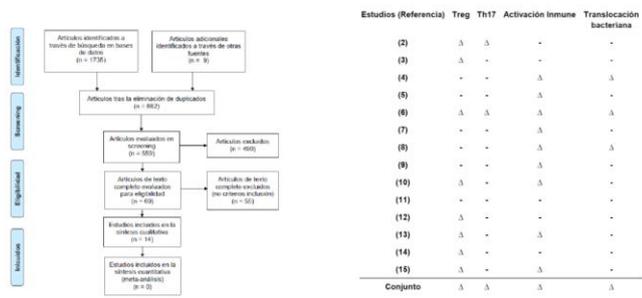


Figura 1: Diagrama de flujo

Δ Mayor
▼ Menor
- No valorado

Figura 2: Forest plot cualitativo. Resultados en NRI de Treg, Th17, activación y translocación bacteriana

DISCUSIÓN

Los resultados son congruentes con las hipótesis sobre la patogenia del VIH descritas en la literatura actual, pues las células Th17 y Treg parecen tener un papel crucial en la translocación bacteriana, la cual a su vez, promueve la hiperactivación inmune, una importante causa de respuesta inmunológica deficiente (16).

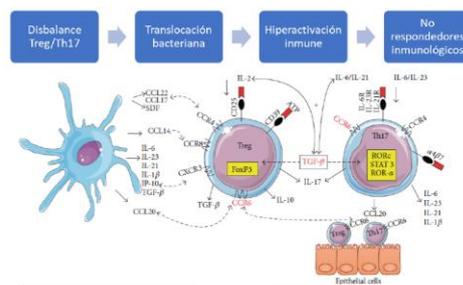


Imagen 1: relación entre el desbalance de las células Treg y Th17, la translocación bacteriana y la hiperactivación inmune (16).

BIBLIOGRAFÍA

- Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015 Jan 2;349(g0211):g747.
- Alexandre Girard, PharmD, MSc, Delphine Vergnon-Miszczyska, MD, Anne-Emmanuelle Deparrot-Berger, MD, Xavier Robin, MD, Frederic Lutch, MD, PhD, Claude Lambert, MD, PhD et al. A High Rate of CD4+ T-cell Recovery during Suppressive HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Jul 1; 72(3): 259-265.
- J. Saison, T. Ferry, J. Demaret, D. Maucort Bouilh, F. Venet, T. Perpoint et al. Association between discordant immunological response to highly active antiretroviral therapy, regulatory T cell percentage, immune cell activation and very low-level viraemia in HIV-infected patients. *Clin Exp Immunol*. 2014 Jun; 176(3):401-9.
- Marta Massanello, Eugenia Negredob, Nuria Pérez-Avárez, Jordi Puigb, Raul Ruiz-Hernández, Margarita Boffi et al. CD4 T-cell hyperactivation and susceptibility to cell death determine poor CD4 T-cell recovery during suppressive HAART. *AIDS*. 2010; 24:950-960.
- Giulia Marchetta, Andrea Gotta, Anna Casabiancab, Mauro Magnani, Fabio Franzetta, Mario Clerici et al. Comparative analysis of T-cell turnover and homeostatic parameters in HIV-infected patients with discordant immune-virological responses to HAART. *AIDS*. 2006 Aug 22;20(13):1727-36.
- Ranjini Valaithana, Deshrath Asthana. Increase in frequencies of circulating Th17 cells correlates with microbial translocation, immune activation and exhaustion in HIV-1 infected patients with poor CD4 T-cell reconstitution. *Immunobiology* 221 (2016) 670-678.
- Xiaofan Lu, Bin Su, Huan Xia, Xin Zhang, Zhiming Liu, Yunxia Ji et al. Low Double-Negative CD3+CD4-CD8-T cells Are Associated with Incomplete Restoration of CD4+ T cells and Higher Immune Activation in HIV-1 Immunological Non-Responders. *Front Immunol*. 2016 Dec 9;7:579.
- Giulia Marchetta, Giusi M. Bellisita, Elisa Borghi, Camilla Tincati, Stefania Ferramosca, Maria La Francesca et al. Microbial translocation is associated with sustained failure in CD4 T-cell reconstitution in HIV infected patients on long-term highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2008; 22:2035-2044.
- Pierre Debolle, Marie-Therese Nugeyre, Michelle Cazabat, Karine Sandres-Saune, Christophe Pasquier, Lise Cuzin et al. Naive T-Cell Depletion Related to infection by X4 Human Immunodeficiency Virus Type 1 in Poor Immunological Responders to Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Virol*. 2006 Oct; 80(20): 10229-10236.
- Brighte Sikurud, MD, Kristina Berg Lovrik, PhD, Dag Kvale, MD, DMS, Tom Erik Molnes, MD, DMS, Per Magne Ueland, MD, DMS, Marius Trøseid et al. Plasma IP-10 is Augmented in Immunological Non-Responders and Associated with Activated Regulatory T Cells and Persisting low CD4 counts. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Oct 1; 73(2):138-48.
- Francesca Baas, Giusi M. Bellisita, Camilla Tincati, Alessia Savoldi, Alessandro Pandolfo, Teresa Binia et al. Reduced CD127 expression on peripheral CD4 T cells impairs immunological recovery in course of suppressive highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2010 Oct 23;24(16):2590-3.
- Julie C. Gaardon, MD, Hans J. Hartling, MD, Andreas Ronit, Karoline Springborg, MD, Lise M. R. Gjerdrum, MD, Elisabeth Ralfkiaer et al. Regulatory T cells in HIV-infected immunological Nonresponders are increased in blood but depleted in lymphoid tissue and predict immunological reconstitution. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 Aug 1; 66(4):549-57.
- J. Saison, T. Ferry, J. Demaret, J. Maucort Bouilh, F. Venet, T. Perpoint et al. Relationship between discordant response to HAART, Tregs, immune activation and low-level viraemia. *J Int AIDS Soc*. 2014 Nov 2; 17(4 Suppl 3):19672.
- Gema Méndez-Lagares, María del Mar del Pozo Balado, Miguel Genebat González, Antonio García Pargaferda Sánchez, Manuel Leal Noval, and Yolanda María Pacheco López. Severe Immune Dysregulation Affects CD4+CD25hiFoxP3+ Regulatory T Cells in HIV-Infected Patients With Low-level CD4 T-Cell Repopulation Despite Suppressive Highly Active Antiretroviral Therapy. *The Journal of Infectious Diseases* 2012;205:1501-1509.
- Marco Marzialis, Wladimiro De Santis, Rossella Carelli, Wilma Letib, Antonella Esposito, Antonella Isgro et al. T-cell homeostasis alteration in HIV-1 infected subjects with low CD4 T-cells despite undetectable virus load during HAART. *AIDS* 2006; 20:2033-2041.
- Valverde-Villegas JM, Matib NC, de Medeiros RM, Chies JA. New Insights about Treg and Th17 Cells in HIV Infection and Disease Progression. *J Immunol Res*. 2016;2015:641916. doi: 10.1155/2015/641916