

*Análisis de la coestimulación vía CD28 en células linfoides de pacientes infectados
con el virus de la Hepatitis C*

RESUMEN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) afecta a más de 170 millones de personas en todo el mundo. La infección crónica ocurre en un 80% de los casos y eventualmente conduce a la cirrosis y al carcinoma hepatocelular. La respuesta inmune de los casos crónicos se caracteriza por la presencia de anticuerpos específicos y una débil respuesta celular de células T CD4⁺ y CD8⁺. En los sujetos que se han recuperado de la infección aguda, la respuesta se caracteriza por una respuesta inmune celular multiespecífica evidente, mientras que la respuesta inmune humoral puede desaparecer años después de la resolución de la infección. Existe un grupo de individuos en contacto con los pacientes crónicamente infectados, que muestran una respuesta inmune celular a los antígenos del VHC mientras que la viremia o la respuesta inmune humoral es indetectable y que podrían representar una proporción de los casos recuperados. Se desconocen las causas por las cuales la mayoría de los individuos infectados evolucionan hacia la cronicidad y proponemos que una razón podría ser el defecto en la coestimulación mediada por CD28 en los linfocitos T cooperadores. En este estudio se comparó la expresión de los marcadores de activación celular y la producción de citoquinas intracitoplasmáticas de células T CD4⁺ aisladas de sangre periférica, entre un grupo de sujetos crónicamente infectados con la del grupo conformado por algún miembro de la familia y un grupo de controles sanos, estimulando las células con el antígeno de core solo o con anti-CD28. Entre el grupo de los familiares acompañantes de los pacientes infectados se pudo detectar la infección en tres casos (3/7) y una

respuesta inmune celular en ausencia de anticuerpos en otros tres (3/7). Se observó que la mayoría de los individuos infectados no muestran una respuesta inmune celular al antígeno del core y en aquellos que sí responden, la respuesta está caracterizada por la baja expresión de IFN- γ , CD40L y una alta expresión de TGF- β y CD25. Al añadir CD28 se produjo un incremento de la producción de IFN- γ en algunos de estos individuos, invirtiendo el patrón observado para el antígeno del core solo. La respuesta inmune de los contactos familiares seronegativos se caracterizó en cambio por la expresión alta de CD69, CD40L, IFN- γ y la baja expresión de TGF- β . El uso de CD28 en este grupo no varió la producción de IFN- γ , pero sí la del resto de las citoquinas estudiadas. Se concluye que la coestimulación por CD28 puede ser relevante en algunos de los individuos infectados, en especial para la producción de IFN- γ , probablemente relacionado con la etapa de la infección. Mientras que en los contactos familiares parece no haber un requerimiento especial de CD28 para la producción de IFN- γ , una citoquina importante para el aclaramiento viral. Queda por determinar si existe un patrón de tipo regulador que impida el control adecuado de la infección en los infectados y si la respuesta a CD28 es mantenida en el tiempo en los individuos estudiados. La respuesta de los contactos familiares podría representar la de individuos que han controlado la infección y constituyen una clave fundamental para develar los mecanismos que conducen a la resolución de la infección.

SUMMARY

The hepatitis C infection affects over 170 million people around the world. Chronic infection occurs in 80% of the cases and eventually leads to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Immune response in chronic cases is characterized by low cellular CD4⁺ and CD8⁺ T cells responses and a strong specific humoral response. Contrary to the above mentioned, in resolved cases, the immune response is characterized by a strong multispecific cellular response while humoral response could decay in time, years after recovery. There is a special group of people who show a cellular immune response in absence of viral RNA or specific antibodies and could be part of recovered cases. It is unknown why most individuals evolve towards chronicity, and we propose here that there is a defect in CD28 mediated costimulation of helper T cells. In this study we compared the activation surface markers' expression and intracellular cytokine production of CD4⁺ T cells isolated from chronically infected patients, with those of some of their family members and healthy subjects as controls, in culture medium with HCV core antigen with or without anti-CD28. The infection was detected between three family members (3/7) and a cellular immune response in absence of antibodies was also detected in other three (3/7), these later referred as seronegative family contacts. In infected group (including infected family members), the immune response was characterized by a low CD40L, IFN- γ and high TGF- β and CD25 expression. Anti-CD28 addition increased IFN- γ production in some of them. In contrast, in seronegative family members who shows a cellular immune response, this was characterized by a high CD69, CD40L, IFN- γ and low TGF- β expression. Anti-CD28 addition did not show a significant effect in IFN- γ production in this group. These results indicate that CD28 costimulation could be relevant in some chronically infected

patients, at least in one point of infection, especially for IFN- γ production. Whereas for seronegative family contacts, there is no evidence of CD28 requirement for IFN- γ production, an important cytokine for viral clearance. It remains to be assessed if there is a regulatory profile that impairs the viral control in infected patients and if CD28 requirement is maintained in time. The immune response in seronegative family members that appear to have solved infection could represent a key to understand the mechanism of viral protection.

