

Paulino, Robert

Generación de anticuerpos neutralizantes contra el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1)

Generation of neutralizing antibodies against Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1)

Fecha de aceptación: julio 2014

Resumen

En la infección por VIH-1 el tropismo del mismo por los linfocitos T CD4+, la activación de Linfocitos B dependiente de T es retrasada de forma drástica. Entre un 10 - 30% de las personas que se infectan con VIH desarrollan actividad serológica con la habilidad de generar respuestas neutralizadoras contra algunos subtipos de VIH. A estos individuos capaces de generar una respuesta neutralizante se les conoce como controladores élite. Estos anticuerpos neutralizantes incluyen anticuerpos contra la región hipervariable de V3 en la glicoproteína gp 120, también conocido como anticuerpo 447-52D. Estos anticuerpos no han demostrado una alta potencia neutralizante pero sí de especificidad a las estructuras proteicas del virus. Los anticuerpos neutralizantes tienen como característica que son somáticamente mutables. A pesar del éxito de la inmunoterapia en situaciones de infecciones bacterianas y virales, los investigadores aún no han podido demostrar de manera eficaz que el uso de anticuerpos contra VIH-1 sea efectivo a largo plazo; esta incapacidad se fundamenta debido a que el VIH-1 tiene la capacidad de escape y cambios rápidos en su estructura molecular.

Abstract

In HIV-1 infection, its CD4+ T lymphocyte tropism, the T-dependent B-lymphocyte activation is drastically delayed. A 10-30% of individuals infected with HIV are able to develop serological activity to generate neutralizing responses against some HIV subtypes. These individuals are better known as elite controllers. Neutralizing antibodies generated in this situation are characterized against V3 hypervariable loop of gp120, better known as 447-52D; these are not related to a higher neutralizing potency but to a higher specificity against protein structures found in the virus. Neutralizing antibodies are characterized by a higher rate of somatic mutations. Despite the success of immunotherapy in bacterial and viral infections, researchers are not yet able to demonstrate that the long-term use of antibodies against HIV-1 will control the infection; this is based on HIV-1 rapid escape and molecular modifications.

Generación de anticuerpos neutralizantes contra el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1)

El uso de anticuerpos administrados directamente como tratamiento ha sido empleado como herramienta terapéutica para el tratamiento del tétano y la difteria desde hace más de un siglo (Frederick y cols. 1978). En la actualidad, la caracterización de ciertos anticuerpos para el manejo de algunas enfermedades va no sólo a los aspectos infecciosos, sino también, a enfermedades autoinmunes, el cáncer, y en sentido específico para mordeduras de serpientes, o de arañas. Se utiliza además como profilaxis post-exposición con el virus de la rabia.

Los anticuerpos son el resultado de la inmuoactivación del brazo adaptativo del sistema inmune. Su composición química depende de la interrelación con el antígeno al cual se expone, es decir, la región variable de las cadenas pesadas y ligeras de las inmunoglobulinas se adecuan mediante modificaciones somáticas a la estructura antigénica del agente extraño. En la infección por VIH, la generación de anticuerpos capaces de neutralizar la replicación del virus representa la posibilidad de una opción terapéutica más allá de la clásica inmunización por vacunas.

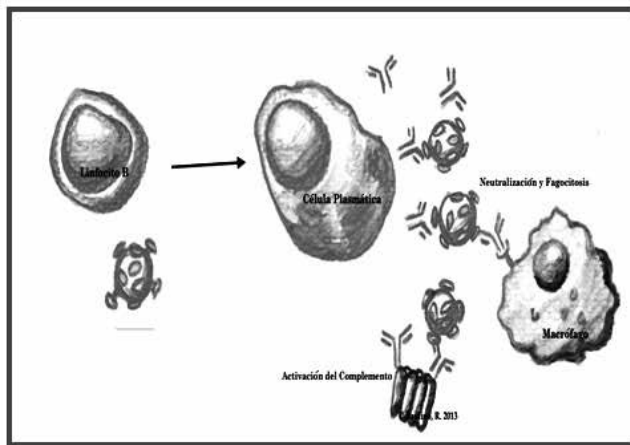
Departamento de Investigación
Escuela de Medicina
Cátedra de Microbiología e Inmunología
Universidad Iberoamericana

Ave. Francia 129, Gazcue
Santo Domingo, 22333, República Dominicana
r.paulino@prof.unibe.edu.do

Un buen proceso de vacunación es representado por una buena memoria inmunológica. La exposición al patógeno o a sus derivados proteicos debe estimular la respuesta inmune que sea capaz de matar, eliminar o neutralizar al agente invasor (Good-Jacobson y cols., 2010). La respuesta adaptativa depende de dos células, ambas con un origen linfóide común, los linfocitos T (T por el Timo) y los linfocitos B (B por Medula ósea o Bone Marrow).

En el proceso de reconocimiento antigénico las células presentadoras de antígenos (APCs, por sus siglas en inglés), presentan los antígenos extraños a través de los complejos mayores de Histocompatibilidad (MHC-I y MHC-II); este reconocimiento por parte de las células T genera una activación de las células B dependiente de las mismas. Al momento de la activación proceden cambios citológicos citoplasmáticos y su diferenciación en la respuesta efectora de las células B, las células plasmáticas. En la superficie de una célula B inactiva se encuentran inmunoglobulinas de tipo M (IgM) que luego mediante un proceso conocido como cambio de clase o *class switching* inducido por el reconocimiento del antígeno (Ag) (Figura 1), se adecuan de acuerdo con la afinidad del mismo (Rajewsky, 1996).

Figura 1
Activación de la respuesta efectora de las células B o células plasmáticas, incluyendo la generación de respuesta neutralizadora, encontrada en los anticuerpos neutralizantes

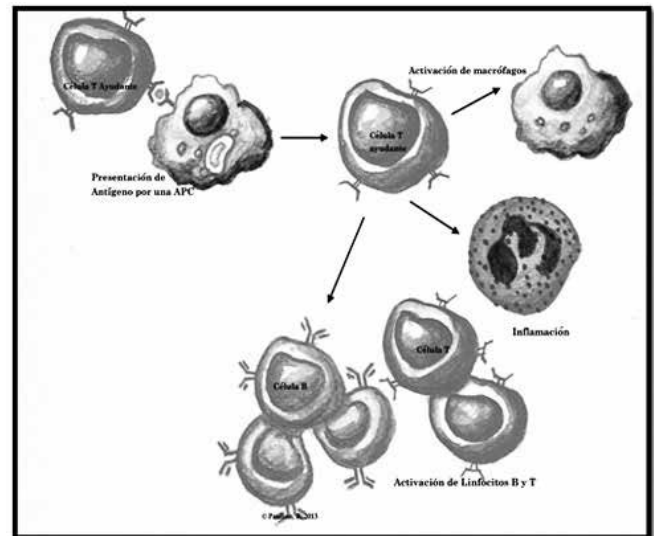


Generación de anticuerpos neutralizantes

En la infección por VIH el tropismo del mismo por los linfocitos T CD4+ (conocidos como células ayudantes o T helper cells, T_H) (Figura 2), esta activación dependiente de T ocurre de forma tardía. Entre un 10 - 30% de las personas que se infectan con VIH desarrollan actividad serológica con la habilidad de generar respuestas neutralizadoras contra algunos subtipos de VIH (Doria-Rose y cols., 2009; Mikell y cols., 2011; Gray y cols., 2011; Sather y cols., 2009). A estos individuos capaces de generar una

respuesta neutralizante se les conoce como controladores élite. Suero proveniente de controladores élite fue transfundido a chimpancés que demostraron una protección contra la infección por HIV-1_{IIIb} (Eichberg y cols., 1992).

Figura 2
Reconocimiento antigénico por parte de las células ayudantes y posterior activación de la respuesta mediada por células (macrófagos, neutrófilos, células T y células B)



En un estudio reciente Hua-Xin Liao y colegas, identificaron anticuerpos neutralizantes contra VIH en un donante africano. Este anticuerpo, CH103 neutralizó aproximadamente un 55% de los viriones de VIH. Los mecanismos precisos mediante los cuales estos anticuerpos suprimen la infección son desconocidos, pero podrían involucrar un incremento de anticuerpos contra restos virales (Igarashi y cols. 1999); o matando células infectadas mediante la activación de reacciones de citotoxicidad mediadas por células (Forthal y cols., 2009); bloqueando la infección mediante la interferencia de los CD4 (Abela y cols., 2012); o bloqueando la transmisión célula a célula de virus libres.

Los anticuerpos neutralizantes de primera generación, se conocen así porque en el periodo de infección son los primeros en ser generados. Estos incluyen anticuerpos contra la región hipervariable de V3 en la glicoproteína gp 120 (encontrada en la envoltura del virus), también conocido como anticuerpo 447-52D (Gorny y cols., 1993); estos anticuerpos no han demostrado una alta potencia neutralizante pero sí de especificidad a las estructuras proteicas del virus. Otro de los anticuerpos generados *in vitro* es el b12 que junto con 2G12, 2F5, y 4E10 ha presentado protección contra virus de inmunodeficiencia del simio que expresan glicoproteínas de superficie del VIH-1 o SHIV en macacos (Mascola y cols., 1999; Mascola y cols., 2000; Baba y cols., 2000).

Es por la caracterización de estos anticuerpos que recientemente se ha enfocado mucho en la posibilidad de una vacuna contra VIH basada en anticuerpos, esta trans fusión de anticuerpos puede ser posible, primero por la

generación de anticuerpos *in vitro* que sean reactivos a VIH, por tecnología de anticuerpos monoclonales, y por otro lado ante los riesgos tan bajos de infección demostrados con el uso de la vacuna RV144 en humanos (Rerks-Ngarm y cols., 2009; Haymes y cols., 2012). Este último, utilizó anticuerpos que se adherían a la región V1/V2 de la envoltura y demostró un 31% de reducción de la infección por VIH ($p=0.04$), aunque sus efectos fueron muy modestos y no demostró ser eficaz contra la infección, se observó un efecto dependiente de la citotoxicidad celular, dependiente a su vez de anticuerpos (Bonsignori y cols., 2012).

A la fecha se han identificado anticuerpos de segunda generación, en regiones de alta vulnerabilidad de la envoltura viral, incluyendo el lugar de enlace con la molécula CD4 (CD4bs), contra los lugares dependientes de glucanos N332 de V3, y el MPER en la glicoproteína 41 (gp41) (West y cols., 2013; Klein y cols., 2012). Los anticuerpos neutralizantes tienen como característica que son somáticamente mutables, por ejemplo en el caso de la inmunoglobulina G humana, normalmente esta posee entre 10-20 mutaciones nucleotídicas en el gen V_H , si comparamos esta misma inmunoglobulina encontraremos que en su actividad neutralizante puede llevar hasta el doble de mutaciones en la misma región (Tiller y cols., 2007; Scheid y cols., 2011). Por otro lado, los anticuerpos neutralizantes contra VIH también se caracterizan por poseer largos CDRH3 los cuales facilitan la entrada a la capa de glucano de la envoltura del VIH, esta característica aunque muy beneficiosa en los aspectos inmunes no es compartida por todos ellos (McLellan y cols., 2011).

Inmunoterapia y vacunas contra VIH-1

A pesar del éxito de la inmunoterapia en situaciones de infecciones bacterianas y virales, los investigadores aún no han podido demostrar de manera eficaz que el uso de anticuerpos contra VIH-1 sea efectivo a largo plazo. Esto se demuestra debido que el VIH-1 tiene la capacidad de escape rápido y cambios rápidos en su estructura molecular. En estudios en ratones humanizados infectados con VIH-1_{JR-CSF} o VIH-1_{SF162}, les fueron administrados anticuerpos neutralizantes de tipo b12, 2G12, y 2F5, muy a pesar de que se observó un declive de la carga viral, la viremia volvió al nivel basal en unos 12 días (Pognard y cols., 1999). Un estudio similar fue hecho en humanos infectados que fueron tratados con un cocktail de anticuerpos 2G12, 2F5 y 4E10, de éstos, ocho estaban infectados con VIH de forma crónica y seis con infección aguda con VIH-1 y estaban en tratamiento antirretroviral (ARVs) con cargas virales no detectadas y que demostraron sensibilidad a los anticuerpos en ensayos *in vitro*. Los ARVs fueron suspendidos un día antes de iniciar el tratamiento con anticuerpos y fueron administrados por durante 11 semanas. Los resultados fueron que dichos anticuerpos demostraron un fallo total en seis de los ocho infectados de forma crónica, y sólo dos mostraron una supresión viral prolongada (Trkola y cols., 2005).

Estos estudios sustentan que a pesar de la generación por el huésped de anticuerpos neutralizantes o

cuando éstos son administrados, no perdura el control virémico sostenido en ninguno de los casos. Permanecería la pregunta de si ¿una vacuna que induzca anticuerpos neutralizantes potentes podría ser usada en individuos con una infección por VIH controlada con ARVs?, ¿podríamos usar inmunoterapia con anticuerpos como una estrategia de erradicación en grupos de alto-riesgo?, o bien, ¿la inmunoterapia interferiría en la transmisión de VIH-1?. Muchos estudios se han realizado en los laboratorios, veremos como ese conocimiento se traduce en los hospitales en los años por venir.

Referencias

1. Abela, IA., y col. *PLoS Pathog.* 2012; 8, e1002634.
2. Bonsignori, M., Pollara, J., y cols. "Antibody-dependent cellular cytotoxicity-mediating antibodies from an HIV-1 vaccine efficacy trial target multiple epitopes and preferentially use the VH1 gene family". *J Virol* 2012; 86, 11521-11532.
3. Doria-Rose, N., Klein, R., Manion, M., y cols. "Frequency and phenotype of human immunodeficiency virus envelope-specific B cells from patients with broadly cross-neutralizing antibodies". *J. Virol.* 2009; 83, 188-199.
4. Eichberg, JW., Murthy, K., Ward, RH., y cols. "Prevention of HIV infection by passive immunization with HIVIG or CD4-IgG." *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 1992; 8, 1515.
5. Forthal, DN., Moog, C. "Fc receptor-mediated antiviral antibodies". *Curr. Opin. HIV AIDS* 2009; 4, 388-393.
6. Frederick, R., Nagel, J., Fireman, P. "Antitoxin responses in the elderly to tetanus-diphtheria (TD) Immunization". *Am. J. Epidemiol* 1978; 108(2): 145-149.
7. Good-jacobson, KL., Shlomchik, MJ. "Plasticity and heterogeneity in the generation of memory B cells and long-lived plasma cells: the influence of germinal center interactions and dynamics". *J Immunol* 2010; 185, 3117-3125.
8. Gorny, M., Xu, JY., Karwowska, S., Buchbinder, A., y cols. "Repertoire of neutralizing human monoclonal antibodies specific for the V3 domain of HIV-1 gp-120". *J. Immunol* 1993; 150, 635-643.
9. Gray, ES., Madiga, MC., Hermanus, T., y cols. "The neutralization breadth of HIV-1 develops incrementally over four years and is associated with CD4+ T cell decline and high viral load during acute infection". *J. Virology* 2011; 85, 4828-4840.
10. Haynes, BF., Gilbert, PB., y cols. "Immune-correlates analysis of an HIV-1 vaccine efficacy trial". *N Engl J Med* 2012; 366, 1275-1286.
11. Igarashi, T., Brown, C., Azadegan, A., y cols. "Human Immunodeficiency virus type 1 neutralizing antibodies accelerate clearance of cell-free virions from blood plasma". *Nat. Med.* 1999; 5, 211-216.
12. Klein, F., Gaebler, C., y cols. "Broad Neutralization by a combination of antibodies recognizing the CD4 binding site and a new conformational epitope on the HIV-1 envelope protein". *J Exp Med* 2012; 209, 1469-1479.
13. Liao HX., Lynch, R., Zhou, T., Gao, F., y cols. "Co-evolution of a broadly neutralizing HIV-1 antibody and founder virus". *Nature* 2013; 496, 469-476.
14. Mascola, JR., Lewis, M., Stiegler, G., Harris, D., y cols. "Protection of Macaques against pathogenic simian/human

- immunodeficiency virus 89.6PD by passive transfer of neutralizing antibodies". *J. Virol.* 1999; 73, 4009-4018.
15. Mascola, JR., Stiegler, G., y cols. "Protection of macaques against vaginal transmission of a pathogenic HIV-1/SIV chimeric virus by passive infusion of neutralizing antibodies". *Nat. Med.* 2000; 6, 207-210.
 16. McLellan, JS., Pancera, M., y cols. "Structure of HIV-1 gp120 V1/V2 domain with broadly neutralizing antibody PG9". *Nature* 2011; 480, 336-343.
 17. Baba, TW., Liska, V., Hofmann-Lehmann, R., y cols. "Human neutralizing monoclonal antibodies of the IgG1 subtype protect against mucosal simian-human immunodeficiency virus infection". *Nat. Med.* 2000; 6, 200-206.
 18. Mikell, I., Sather, DN., Kalams, S., y cols. "Characteristics of the earliest cross-neutralizing antibody response to HIV-1". *PloS Pathog* 2011; 7, e1001251.
 19. Poignard, P., Sabbe, R., y cols. "Neutralizing antibodies have limited effects on the control of established HIV-1 infection in vivo". *Immunity* 1999; 10, 431-438.
 20. Rajewsky, K. "Clonal selection and learning in the antibody system". *Nature* 1996; 381, 751-758.
 21. Rerks-Ngarm, S., Pitisuttithum, P., y cols. "Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 Infection in Thailand". *N. Engl. J M* 2009; 361, 2209-2220.
 22. Sather, DN., Armann, J., y cols. "Factors associated with the development of cross-reactive neutralizing antibodies during human immunodeficiency virus type 1 infection". *J. Virol* 2009; 83, 757-769.
 23. Scheid, JF., Mouquet, H., y cols. "Sequence and structural convergence of broad and potent HIV antibodies that mimic CD4 binding". *Science* 2011; 333, 1633-1637.
 24. Tiller, T., y cols. "Autoreactivity in human IgG+ memory B cells". *Immunity* 2007; 26, 205-213.
 25. Trkola, A., Kuster, H., Rusert, P., y cols. "Delay of HIV-1 rebound after cessation of antiretroviral therapy through passive transfer of human neutralizing antibodies". *Nat Med* 2005; 11, 615-622.
 26. West, AP., Scharf, L., Horwitz, J., Klein, MC., y cols. "Computational analysis of anti-HIV-1 antibody neutralization panel data to identify potential functional epitope residue". *Proc Natl Acade Sci U.S.A.* 2013; 110, 10598-10603.