

Título: EVALUACIÓN DE LA PARTICIPACIÓN DE LA HDL Y SU ACTIVIDAD INMUNOMODULADORA EN LAS INFECCIONES VIRALES: VIRUS DENGUE Y VIH-1 COMO MODELOS

DESCRIPCIÓN

Convocatoria No. 657-2014

Entidad: UNIVERSIDAD COOPERATIVA DE COLOMBIA - SEDE MEDELLÍN - U.C.C.

Grupo de Investigación: COL0012444 - Grupo Inmunovirología, COL0112548 - Infettare

Investigador Principal: Juan Carlos Hernández López

Resumen Ejecutivo: La inflamación es un proceso fisiológico mediado por el sistema inmune para el control de infecciones y la reparación tisular. Sin embargo, este proceso puede convertirse en un evento inmunopatológico si se alteran sus mecanismos de regulación. Los inflamomas son complejos multiprotéicos ensamblados en el citosol, que favorecen la maduración de las citoquinas pro-inflamatorias de la familia de la IL-1beta, y por ende la progresión de la respuesta inflamatoria. A la fecha se han descrito cuatro inflamomas que son activados por diferentes productos derivados de microorganismos o algunos compuestos inertes como el ATP y el material particulado.

Las lipoproteínas son complejos macromoleculares usados por el organismo para el transporte de lípidos. La HDL (lipoproteína de alta densidad), por ejemplo, es la encargada del transporte del colesterol desde los tejidos hasta el hígado para su metabolismo final y excreción (transporte reverso). En los últimos tiempos, la HDL se ha asociado además con atenuación en la respuesta inflamatoria. Nuestros resultados preliminares (datos sin publicar), así como los recientemente publicados por De Nardo D, y colaboradores (2014) muestran que la HDL inhibe eficientemente la producción de citoquinas pro-inflamatorias como interleuquina-1beta (IL-1beta) e IL-6 en macrófagos, en respuesta a la estimulación de múltiples receptores de la inmunidad innata, incluyendo receptores tipo Toll y los receptores tipo NOD, por un mecanismo que involucra el regulador transcripcional ATF3 y probablemente eventos relacionados con el secuestro del colesterol intracelular, afectando las balsas de lípidos y la señalización intracelular. Además, dicho efecto inmunomodulador se extiende al inflamoma NLRP3, un componente clave en el procesamiento de la IL-1beta, que controla la respuesta inflamatoria y ha sido asociado con enfermedades autoinflamatorias, y cada vez adquiere una mayor importancia en las patologías humanas con un componente inflamatorio.

Por lo anterior, la HDL, comúnmente denominada "colesterol bueno" por sus efectos protectores en la enfermedad cardiovascular, podría participar también en el control y/o la patogénesis de enfermedades transmisibles con un componente inflamatorio, como las infecciones por VIH-1 y el virus Dengue. El entendimiento de dichos procesos podría orientar próximos estudios en el campo de la inmunoterapia. En la actualidad no se dispone de una terapia específica para el tratamiento del

dengue, y la terapia antirretroviral contra el VIH-1, presenta cada vez más inconvenientes asociados a la aparición de efectos secundarios y cepas resistentes.

Los pacientes infectados con VIH-1, y especialmente aquellos en fase sida, presentan un estado de hiperactivación inmunológica y pro-inflamatorio crónico que los hace propensos al desarrollo de múltiples enfermedades de origen infeccioso o metabólico. Nuestros estudios previos han demostrado que el VIH-1 induce la activación del inflamasoma NLRP3, sugiriendo que este podría estar asociado con la capacidad del virus para inducir procesos inflamatorios crónicos.

Por su parte, la infección por el virus Dengue, un flavivirus ampliamente distribuido en nuestro país y transmitido por la picadura de mosquitos del género *Aedes* sp., cursa con una fuerte respuesta inflamatoria la cual condiciona los estadios clínicos de esta infección, que pueden ir desde una fiebre indiferenciada (Dengue, anteriormente denominado clásico) hasta las manifestaciones graves con eventos hemorrágicos y choque, y ocasionalmente fatales (Dengue severo).