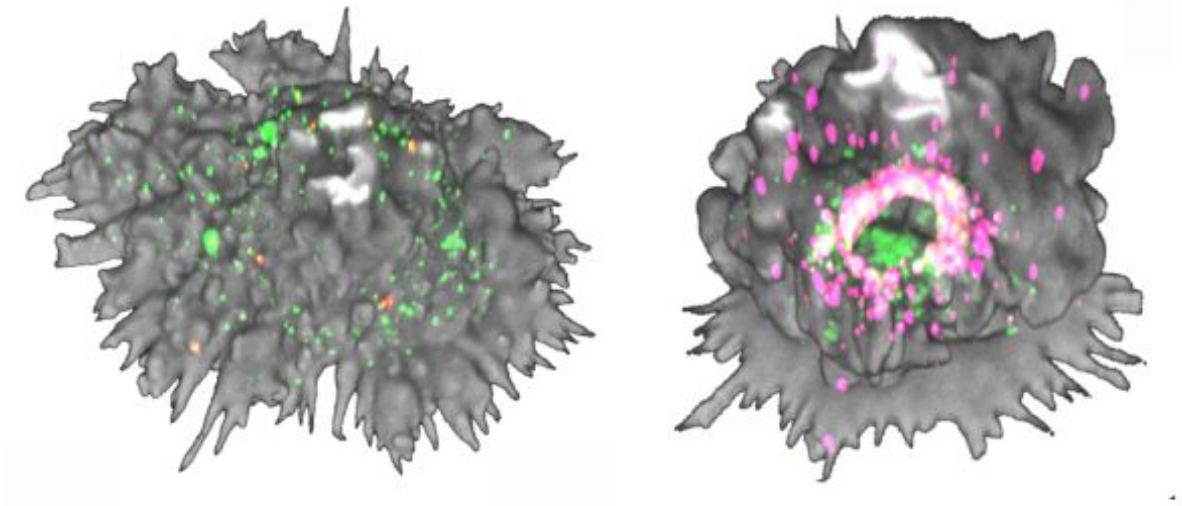
ICFO



Nueva informacion sobre las primeras fases de la infeccion por VIH en el cuerpo humano

En un articulo publicado en la revista eLife, los investigadores explican que los nanoclusters de la proteina Siglec-1, que se forman en las celulas dendriticas activas del sistema inmunitario, son cruciales para aumentar la captura de particulas como el VIH. Mediante microscopia de superresolucion y tecnicas de rastreo particulas individuales, han observado que, tras unirse con exito al virus, las celulas dendriticas sufren una transformacion masiva, formando un unico compartimento en forma de saco donde se acumula el virus.
Estos resultados ofrecen informacion valiosa sobre las complejas interacciones entre el virus VIH y el sistema inmunitario.

April 13, 2023

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un virus que ataca el sistema inmunitario del organismo. Si no se trata, puede provocar el sindrome de deficiencia autoinmune (SIDA). Como ocurre con otros virus, cuando una sustancia extrana entra en nuestro cuerpo, el sistema inmunitario la reconoce como "no propia" y lanza una respuesta inmunitaria, que consiste en que varias celulas, tejidos y organos trabajan juntos para identificar, atacar y eliminar esa sustancia extrana. En el caso del virus del VIH, primero ingresa al cuerpo a traves de las celulas dendriticas, las celulas inmunitarias que estan en contacto con el ambiente externo, patrullando nuestro cuerpo en busca de patogenos y protegiendonos de infecciones.

La captura y transmision del virus

Las celulas dendriticas son aquellas encargadas de procesar proteinas, moleculas o particulas extranas y presentarlas a las celulas T del sistema inmunitario, actuando como mensajeros e iniciando la respuesta inmunitaria.

Un elemento clave que ayuda a que las celulas dendriticas reconozcan y se unan al virus es un grupo de proteinas de membrana encargadas de distinguir entre lo propio y lo ajeno. Una de esas proteinas, denominada Siglec-1, desempena un papel clave en las primeras etapas de la infeccion por VIH, especificamente en la captura y transmision del virus.

Cuando el VIH entra en el organismo lo primero que encuentra son las superficies mucosas, y alli se une a diversas moleculas. A continuacion, las celulas dendriticas que expresan Siglec-1 pueden capturar y transmitir el virus a otras celulas, iniciando una respuesta inmunitaria. Pero en este trayecto, las particulas de VIH tambien pueden utilizar a las celulas dendriticas como vehiculos para infectar a las celulas T auxiliares, tambien conocidas como celulas CD4+, propagando aun mas la infeccion en un proceso conocido como trans-infeccion. Esto significa que, aunque puede ayudar a iniciar la respuesta inmunitaria, tambien puede facilitar la infeccion.

Aunque estudios previos, incluyendo aquellos de IrsiCaixa, ya habian identificado previamente a Siglec-1 como el principal receptor que se une a las particulas del VIH en las celulas dendriticas activas, aun se desconocen los mecanismos concretos de como esto ocurre. Entender el papel de Siglec-1 en la respuesta inmunitaria al VIH es fundamental para desarrollar tratamientos y terapias eficaces para las personas que viven con el VIH/SIDA.

Estudiando la formacion de nanoclusters y compartimentos

Un equipo de investigadores describe en un nuevo articulo los mecanismos que subyacen a la captura de los virus del VIH en las celulas dendriticas, y el papel que desempena Siglec-1 en la captura y el trafico de estas particulas virales. El estudio, publicado en la revista eLife,

ha sido desarrollado por los investigadores del ICFO Enric Gutierrez, Nicolas Mateos, Kyra Borgman y Felix Campelo, liderados por la Prof. ICREA Maria Garcia-Parajo, en colaboracion con Susana Benet del Hospital Germans Trias i Pujol y de su Instituto de Investigacion (IGTP), Itziar Ekizia, Nuria Izquierdo-Useros y Javier Martinez-Picado de IrsiCaixa, Jon Nieto-Garai y Maier Lorizate de la Universidad del Pais Vasco (UPV) (UPV) y Carlo Manzo de la Universidad de Vic (UVic).

Mediante el uso de tecnicas avanzadas como la microscopia de superresolucion y el rastreo de particulas individuales, el equipo estudio la organizacion espacial de Siglec-1 en las membranas de las celulas dendriticas y su rol en las primeras fases de la infeccion. Curiosamente, han visto que cuando las celulas dendriticas se activan, se forman unos nanoclusters de Siglec-1, un agregado de estas moleculas, que son decisivos para potenciar la captura de particulas similares al VIH. Y lo que es mas importante, la union del virus a traves de estos nanoclusters de Siglec-1 desencadena una transformacion, masiva y global, del citoesqueleto de actina de las celulas dendriticas, que conduce a la formacion de un unico compartimento en forma de saco que acumula los virus. Ya se sabia previamente que estos compartimentos viricos estan relacionados con la propagacion e infeccion de las celulas T por el virus que conduce al sida, pero el mecanismo que causaba su formacion era un misterio hasta ahora.?

Ademas, los investigadores han descubierto que la organizacion y movilidad de esto nanoclusters estan reguladas por la polimerizacion de actina, un proceso celular clave qu tiene un papel destacado en varias funciones biologicas. Tambien han visto que tanto l formacion de estos nanoclusters como el confinamiento de los virus se producen en una regiones especificas de la membrana celular caracterizadas por la actividad de RhoA, un proteina que tambien participa en la polimerizacion de la actina

El potencial de la microscopia de superresolucion

Las tecnicas de microscopia de superresolucion y de rastreo de una sola particula han permitido a los investigadores comprender mejor los mecanismos que regulan la interaccion entre los virus y las celulas, especialmente la distribucion y funcion de los receptores. "Ver para creer", senala la profesora ICREA en ICFO Maria Garcia-Parajo, "La mayoria de los virus son muy pequenos, con tamanos en torno a los 100 nm, y por tanto no se pueden resolver mediante microscopia optica estandar. Aun mas pequenos son los receptores a los que se unen en la membrana celular. Por ello, el uso de microscopia de superresolucion y de metodos de obtencion de imagenes de moleculas individuales son cruciales para visualizar directamente como los virus son captados por las celulas, y permiten a los investigadores seguir su destino hasta la infeccion final de las celulas inmunitarias".

Tal y como explica Javier Martinez-Picado, investigador en IrsiCaixa, i¿½En 2012 IrsiCaixa

descubrio que Siglec-1 era una proteina clave que funciona como receptor de union del VIH en la superficie de determinadas celulas inmunitarias, facilitando la diseminacion del virus en el organismo. Sin embargo, la manera en que Siglec-1 captura el virus en estas celulas especificas sigue siendo un misterio. Los resultados actuales nos ayudan a dibujar una imagen mas precisa de la captura del VIH por parte de estas celulas y a desarrollar nuevas herramientas para bloquear este mecanismoi¿½.

Aunque el papel exacto de Siglec-1 en el contexto de la infeccion por VIH-1 sigue siendo un area de investigacion activa, y se requieren mas estudios para evaluar completamente las interacciones complejas y su potencial como objetivo terapeutico, estos hallazgos ofrecen informacion valiosa sobre las interacciones complejas entre el virus y el sistema inmunitario.