

## TRAF1 as a marker of exhaustion during chronic hepatitis C

Elia Moreno Cubero

Hospital Universitario de Guadalajara

elia.morenocubero@gmail.com

II Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2017.  
14-16 de marzo, 2017. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España.  
Sesión 2a, Fisiología.

### Resumen

**Antecedentes:** Durante la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), los linfocitos T citotóxicos (LTC)-VHC específicos se encuentran agotados. Una de las razones por la cual esta respuesta se encuentra exhausta puede ser la disfuncionalidad de la vía co-estimuladora positiva miembro 9 de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral (FNT) (4-1BB) / y su ligando (4-1BBL) a través de la pérdida de uno de sus principales transductores de señal, el factor asociado al receptor del FNT 1 (TRAF1). **Metodología:** Se obtuvieron células mononucleares de sangre periférica (CMSP) y suero de pacientes HLA-A2<sup>+</sup> con infección por VHC genotipo 1 con infección persistente (IP) y resuelta tras tratamiento antiviral (IR). Los LTC-VHC específicos se visualizaron mediante tecnología pentamérica y su detección se relacionó con la duración de la enfermedad y el grado de fibrosis hepática. En los casos con detección de LTC-VHC específicos se realizaron los siguientes fenotipos: TRAF1, molécula de muerte programada 1 (PD-1), receptor de la interleuquina (IL)-7 (CD127), secuencia 1 de leucemia mieloide (Mcl-1) y funciones efectoras: capacidad de degranulación, producción de IFN- $\gamma$  y capacidad proliferativa. Se estudió el efecto *in-vitro* de IL-7 y TGF- $\beta$ 1 sobre la expresión de TRAF1. En pacientes IP, se llevaron a cabo diversos tratamientos (IL-7, 4-1BBL, anti-PD-L1) para restaurar la capacidad proliferativa de los LTC-VHC específicos. Se secuenciaron los epítomos de estudio para descartar mutaciones de escape (ME) del virus. **Resultados:** La detección de células pentámero<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> se correlacionó inversamente con la duración de la infección por el VHC. La expresión de TRAF1 en las células pentámero<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> fue mayor en los pacientes IR que en los IP, pero similar a aquellos IP que presentaron ME. El nivel de expresión de TRAF1 en las células pentámero<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> se correlacionó de manera positiva con la intensidad de proliferación tras el encuentro antigénico, la expresión de CD127 y Mcl-1 y de manera negativa con la expresión de PD-1. El tratamiento *in-vitro* con IL-7 aumentó los niveles de expresión de TRAF1, mientras que con TGF- $\beta$ 1 ocurrió lo contrario. En los casos de IP en los que se visualizaron células pentámero<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, el tratamiento con IL-7/4-1BBL restauró totalmente la capacidad proliferativa de estas células. Sin embargo, en aquellos casos de IP en los que no se detectaron células pentámero<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, fue necesario añadir el bloqueo de la vía PD-1/PD-L1 para mejorar su reactividad, siendo este último tratamiento efectivo en aquellos casos en los que los pacientes IP eran fibrosantes lentos. **Conclusión:** En los pacientes con IP de corta/media duración, encontramos una respuesta exhausta, caracterizada por una baja expresión de TRAF1 en los LTC-VHC específicos, que es restaurada tras el tratamiento con IL-7/4-1BBL. Sin embargo, en los casos con IP de larga duración, los LTC-VHC específicos no se detectan y su reactividad puede mejorarse tras el tratamiento combinado de IL-7/4-1BBL y el bloqueo de la vía PD-1/PD-L1, siendo este tratamiento efectivo en fibrosantes lentos. Por tanto, el nivel de TRAF1 es un marcador de agotamiento de la respuesta celular citotóxica específica contra el VHC durante la infección crónica.

**Cita:** Moreno E (2017) TRAF1 as a marker of exhaustion during chronic hepatitis C. Actas del II Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2017. 14-16 de marzo, 2017. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España. Sesión 2a, Fisiología. Dianas 6 (1): e20170302a04. ISSN 1886-8746 (electronic) journal.dianas.e20170302a04. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

**Copyright:** ©2017 Moreno E.

Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

