

**UNIVERSITAT DE BARCELONA**

**FACULTAT DE MEDICINA**

DEPARTAMENT DE BIOLOGIA CEL·LULAR i

ANATOMIA PATOLÒGICA

***ESTUDI DE LA RESPOSTA IMMUNE EN  
PACIENTS INFECTATS PEL VIH-1 SOTMESOS  
A TERÀPIES IMMUNOMEDIADES***

Tesi Doctoral presentada per

**Anna López Plana**

Per optar al grau de

**Doctora en Farmàcia per la Universitat de Barcelona**

Directora de la tesi: Doctora Montserrat Plana Prades

Tutor: Doctor Carles Enrich Bastús

Barcelona, Novembre 2008

## **7. CONCLUSIONS**



## 7. CONCLUSIONS

- 7.1. Les interrupcions estructurades del tractament, com a teràpia immunomediada, han permès un control parcial de la replicació viral a curt plaç en un 20% dels pacients crònics infectats pel VIH-1 amb un sistema immune preservat.
- 7.2. Les interrupcions estructurades del tractament, com a teràpia immunomediada, han provocat un augment significatiu, però transitori, de la resposta limfoproliferativa a l'antigen p24 del VIH-1. Aquest augment ha estat significativament i negativament correlacionat amb el *set point* de la CV durant el segon i quart cicle d'STI.
- 7.3. Les interrupcions estructurades del tractament han provocat un augment significatiu de la magnitud de la resposta CTL. Aquest increment s'ha observat, principalment, després de la interrupció definitiva del tractament.
- 7.4. Les interrupcions estructurades del tractament indueixen canvis en les poblacions limfocitàries T, bàsicament provocant un canvi de fenotip cel·lular de naïve a memòria. Els canvis en les poblacions de les cèl·lules T i en la resposta de les cèl·lules T depèn del període d'interrupció de la teràpia degut a les fluctuacions de la càrrega antigènica existent.
- 7.5. La vacuna de cèl·lules dendrítiques autòlogues pulsades *ex vivo* amb VIH-1 autòleg inactivat és una vacuna realitzable en condicions GMP, segura i no s'associa a efectes secundaris importants.

- 7.6. La vacuna de cèl·lules dendrítiques provoca canvis tant en la resposta Th1 com en la resposta CTL específiques contra el VIH-1. Aquests canvis s'han associat, en part, a un control parcial (30% dels pacients), però transitori, de la replicació viral.
- 7.7. La disminució de la producció d'IFN- $\gamma$  per part de les cèl·lules T CD8+ VIH-1-específiques durant les immunitzacions amb la vacuna de cèl·lules dendrítiques, s'associa a un estat més immadur de les cèl·lules T CD8+ tot i que s'ha trobat una elevada heterogeneïtat en l'estat maduratiu d'aquestes cèl·lules.
- 7.8. La mort de les cèl·lules CD8+ VIH-específiques no seria una bona explicació a la disminució de la producció d'IFN- $\gamma$ , doncs s'han detectat cèl·lules CD8+ VIH-específiques mitjançant l'ús de tetràmers, i la freqüència d'aquestes no ha disminuït sino que s'ha mantingut, inclús, en ocasions s'ha vist augmentada.
- 7.9. Els nivells constants de cèl·lules T CD4+CD25+ semblen indicar que el fenomen de la tolerància perifèrica transitoria deguda a les successives immunitzacions no seria una bona explicació per la disminució de la producció d'IFN- $\gamma$ .
- 7.10. La pressió immunològica exercida per la vacuna de cèl·lules dendrítiques sembla que no ha provocat modificacions dels epítops immunodominants de gag, doncs no hem trobat canvis significatius en l'anàlisi dels fragments estudiats en els diferents pacients, i aquests presentàven gran variabilitat entre ells.