

**АНТИТЕЛА К GP120 ВИЧ-1 В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ
АТЕРОСКЛЕРОЗА, ВЫЗВАННОГО ИММУНИЗАЦИЕЙ НАТИВНЫМИ
ЛИПОПРОТЕИНАМИ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ**

Снигирев А. Я. ¹,
Терентьева О. С. ¹,
Шкляева Н. П. ¹

¹ ФГБОУ ВО Удмуртский государственный университет, лаборатория
молекулярной и клеточной иммунологии.

**ANTIBODIES TO GP120 HIV-1 IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF
ATHEROSCLEROSIS CAUSED BY IMMUNIZATION WITH NATIVE
HIGH-DENSITY LIPOPROTEINS**

Snigiryev A. Y. ^a,
Terentieva O. S. ^a,
Shklyaeva N. P. ^a

^a Udmurt State University, Laboratory of Molecular and Cell Immunology.

Резюме

При некоторых системных аутоиммунных заболеваниях выявляются антитела к бактериальным и вирусным антигенам, в отсутствие инфицирования. При смешанном заболевании соединительной ткани человека, у аутоиммунных мышей линии MRL вырабатывают антитела к gp120 ВИЧ-1, несмотря на то, что ни те ни другие никогда не подвергались воздействию ВИЧ-1. С другой стороны, вирусные инфекции могут сопровождаться патологическими аутоиммунными реакциями. Реактивность к вирусным антигенам при аутоиммунных заболеваниях и аутоиммунные реакции при вирусных заболеваниях обусловлены индукцией антител через идиотип-антиидиотпические взаимодействия между аутоклонами и клонами лимфоцитов против чужеродных антигенов или гомологией чужеродных антигенов и аутоантигенов. Одной из ведущих причин смертности среди ВИЧ инфицированных пациентов являются ассоциированные с атеросклерозом сердечно-сосудистые заболевания. Предполагается, что ВИЧ инфекция ускоряет атерогенез. Механизмы ассоциации между ВИЧ-инфекцией и атеросклерозом до конца не ясен. Хроническая активация иммунной системы, нарушение цитокиновой регуляции, вызванные ВИЧ-инфекцией, индукция аутоантител против окисленных ЛПНП и антител к ApoB-D рассматриваются как возможные факторы атерогенеза при ВИЧ инфекции. Целью работы было выяснить может ли атерогенный иммунный ответ против нативных липопротеинов высокой плотности (нЛПВП) человека индуцировать антитела к gp120 ВИЧ-1. Исследования были проведены на модели аутоиммунного атеросклероза кроликов, вызванного иммунизацией нативными ЛПВП человека. Кроликов (n=6) иммунизировали нЛПВП человека в дозе 200 мкг (по белку) однократно внутрикожно в неполном адьюванте Фрейнда. Антитела к gp120 ВИЧ-1 были измерены перед иммунизацией кроликов и на 28 и 42 дни после иммунизации ЛПВП, антитела к ЛПВП измеряли еженедельно в течение 42 дней после иммунизации. Гистологический анализ аорты проводили через 8 месяцев после иммунизации. Обнаружено, что у кроликов, иммунизированных нативными ЛПВП, образуются антитела к gp120 ВИЧ-1. Их продукция была транзиторной. Появление антител к gp120 ВИЧ-1 в ответ на иммунизацию нативными ЛПВП, вызывающую атеросклероз, позволяет предполагать, что иммунный ответ к gp120 ВИЧ-1 при ВИЧ инфекции, в свою очередь, может сопровождаться продукцией атерогенных антител к ЛПВП. Следовательно, фактором атерогенеза при ВИЧ-1 инфекции могут быть антитела к нативным липопротеинам, появление которых обусловлено иммунным ответом против gp120 ВИЧ-1.

Ключевые слова: gp120 ВИЧ-1, антитела, аутоиммунные заболевания, атеросклероз, ВИЧ инфекция, ЛПВП.

Abstract

Antibodies to bacterial and viral antigens are detected in some systematic autoimmune diseases in the absence of infection. Autoimmune MRL mice and patients with mixed connective tissue disease produce antibodies to gp120 HIV-1, despite the fact that they had never been exposed to HIV-1. Conversely, viral infections may be accompanied by pathological autoimmune reactions. Reactivity to viral antigens in autoimmune diseases and autoimmune reactions in viral diseases are caused by the induction of antibodies via idiotype-anti-idiotype interactions between autoclones and lymphocyte clones against foreign antigens or homology of foreign antigens and autoantigens. Cardiovascular diseases caused by atherosclerosis are currently one of the main causes of mortality in HIV infected patients. It is assumed that HIV infection accelerates atherogenesis. The mechanisms of the association between HIV infection and atherosclerosis are not completely clear. Chronic activation of the immune system, disturbance of cytokine regulation caused by HIV infection, induction of autoantibodies against oxidized low-density lipoproteins (LDL) and antibodies to ApoB-D are considered as possible factors of atherogenesis in HIV infection. The aim of this research was to determine whether an atherogenic immune response against native human high-density lipoproteins (nHDL) could induce antibodies to gp120 HIV-1. Studies were conducted on model of autoimmune atherosclerosis caused by immunization with native human HDL in rabbits. Rabbits (n=6) were one-time intradermally immunized with human nHDL at a dose of 200 µg of protein per animal in incomplete Freund's adjuvant. Antibodies to gp120 HIV-1 were measured before immunization of rabbits and on the 28th and 42th day after immunization with HDL, and antibodies to HDL were weekly measured within 42 days after immunization. Histological analysis of the aorta was conducted after eight months after immunization. Transient anti-gp120 HIV-1 antibody production was detected in rabbits immunized with native HDL. The appearance of antibodies to gp120 HIV-1 in response to immunization with native HDL which causes atherosclerosis suggests that the immune response to gp120 HIV-1 during HIV infection may be accompanied by the production of atherogenic antibodies to HDL. Consequently, the antibodies to native lipoproteins caused by an immune response against gp120 HIV-1 may be a factor in atherogenesis during HIV-1 infection.

Keywords: gp120 HIV-1, antibodies, autoimmune diseases, atherosclerosis, HIV infection, HDL.

1 Введение

При некоторых системных аутоиммунных заболеваниях выявляются антитела к бактериальным и вирусным антигенам, в отсутствие инфицирования. Например, часть пациентов с кожными аутоиммунными заболеваниями имеют антитела, реагирующие с белками человеческих ретровирусов HTLV-I и ВИЧ-1 [8]. При смешанном заболевании соединительной ткани - ревматическом заболевании, клинически протекающем сходно с ВИЧ-1 инфекцией, выявляются антитела к gp120 ВИЧ [8]. Аутоиммунные мыши линии MRL вырабатывают антитела к gp120 и p24 ВИЧ, хотя мыши никогда не подвергались воздействию ВИЧ [8]. С другой стороны, ВИЧ инфекция и инфекции некоторыми другими вирусами, такими как SARS-CoV-2 вирус, могут сопровождаться аутоиммунными проявлениями [5, 7]. Считается, что реактивность к вирусным антигенам при аутоиммунных заболеваниях и аутоиммунные реакции при вирусных заболеваниях обусловлены индукцией антител через идиотип-антиидиотипические взаимодействия между аутоклонами и клонами против чужеродных антигенов или гомологией чужеродных и аутоантигенов [1, 3]. Например, появление аутоантител против ангиотензинпревращающего фермента (АПФ2) могут появляться при инфекции SARS-CoV-2 как антиидиотипические к антителам против S-белка SARS-CoV-2 [1]. Реактивность к gp120 ВИЧ у больных смешанным заболеванием соединительной ткани объясняют гомологией между белком 70K малых ядерных рибонуклеопротеиновых частиц, к которым при смешанном заболевании соединительно ткани образуются аутоантитела, и доминантным эпитопом V3 петли gp120 ВИЧ-1 [3].

Одной из ведущих причин смертности среди ВИЧ инфицированных пациентов являются ассоциированные с атеросклерозом сердечно-сосудистые заболевания. Предполагается, что ВИЧ инфекция ускоряет атерогенез. Изучение инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита обезьян, у приматов демонстрирует аналогичную картину ускоренного атерогенеза [6]. Механизм ассоциации между ВИЧ инфекцией и атеросклерозом до конца не ясен. Хроническая активация иммунной системы, нарушение регуляции цитокинов, связанное с ВИЧ инфекцией, индукция аутоантител против окисленных ЛПНП и анти-АpoB-D антител рассматриваются как возможные факторы атерогенеза при ВИЧ инфекции [2, 4].

Целью работы было выяснить может ли атерогенный иммунный ответ против нативных липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) индуцировать антитела к gp120 ВИЧ. Исследования были проведены на модели аутоиммунного атеросклероза кроликов, вызванного иммунизацией нативными ЛПВП человека.

Кроликов (n=6) иммунизировали нЛПВП человека (Kalen Biomedical, США) в дозе 200 мкг (по белку). Липопротеины вводили в заднюю часть спины однократно внутрикожно в неполном адьюванте Фрейнда (НАФ) (InvivoGen, США). Контрольная группа животных (n=4) получила инъекцию НАФ. В крови животных определяли уровень антител к нативным ЛПВП и

антител к gp120 ВИЧ-1 (ACROBiosystems, США). Антитела к gp120 ВИЧ-1 были измерены перед иммунизацией кроликов и на 28 и 42 дни после иммунизации ЛПВП, антитела к ЛПВП измеряли еженедельно в течение 42 дней после иммунизации. Гистологический анализ аорты проводили через 8 месяцев после иммунизации.

Иммунизация нативными ЛПВП человека вызвала атеросклерозоподобные поражения аорты кроликов, такие как лейкоцитарная инфильтрация стенки аорты, адипоцитарная и хондроцитарная метаплазия меди, отложения протеогликанов в меди.

Продукция антител к нативным ЛПВП человека и антител к gp120 ВИЧ показана на рисунке 1. Как видно, у кроликов, иммунизированных ЛПВП, на 28 и 42 выявляются антитела к gp120 ВИЧ (рис. 1). Кролики не подвергались воздействию ВИЧ-1 или gp120 ВИЧ-1. Поэтому появление антител к gp120 в крови кроликов может быть вызвано только иммунным ответом против ЛПВП.

Появление антител к gp120 ВИЧ-1 в ответ на иммунизацию нативными ЛПВП, вызывающую атеросклероз, позволяет предполагать, что иммунный ответ к gp120 ВИЧ-1 при ВИЧ инфекции в свою очередь может сопровождаться продукцией атерогенных антител к ЛПВП. Следовательно, фактором атерогенеза при ВИЧ-1 инфекции могут быть антитела к нативным липопротеинам, появление которых обусловлено иммунным ответом против gp120 ВИЧ-1.

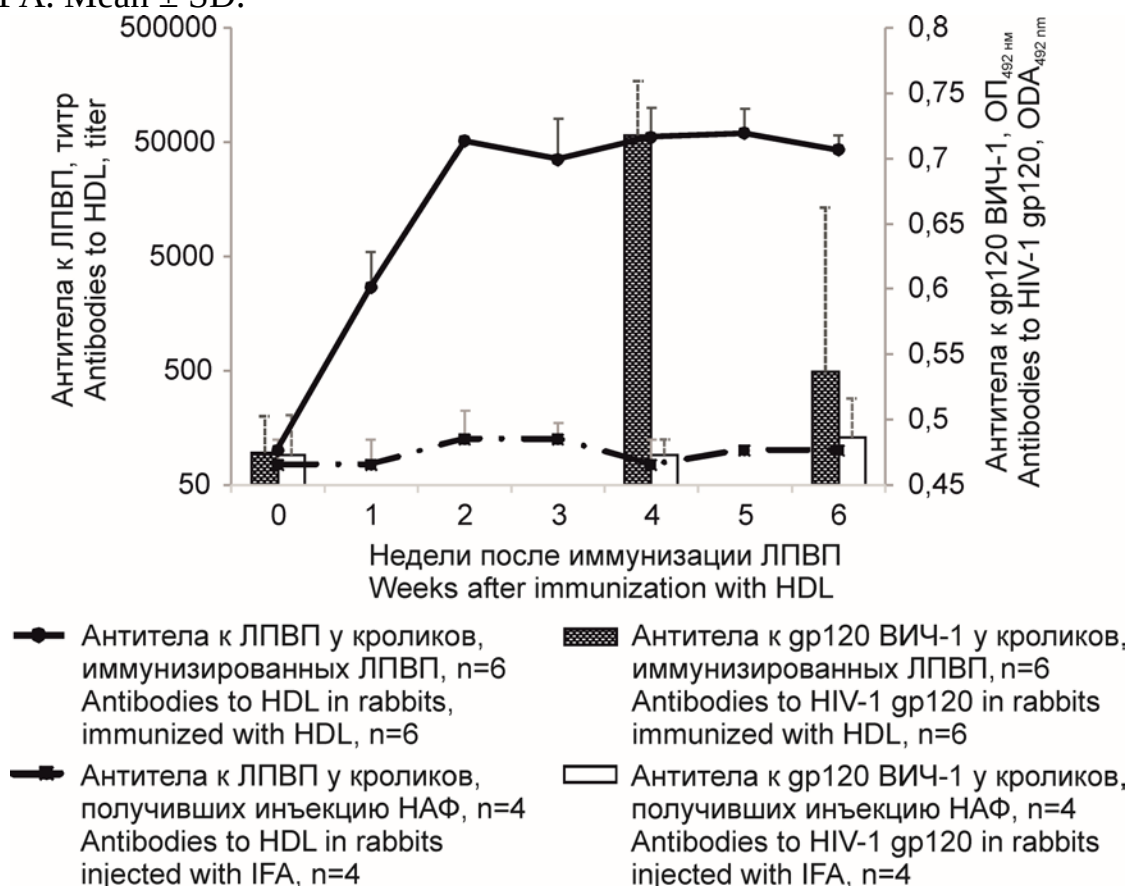
Таким образом, атерогенный иммунный ответ против нативных ЛПВП в модели атеросклероза кроликов сопровождается продукцией антител gp120 ВИЧ-1.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (FEWS-2024-0002).

РИСУНКИ

Рисунок 1. Уровень антител к ЛПВП и антител к gp120 ВИЧ-1 в сыворотке крови кроликов, иммунизированных ЛПВП, и контрольных кроликов, получивших инъекцию НАФ. Среднее $\pm$ SD.

Figure 1. Levels of antibodies to HDL and antibodies to HIV-1 gp120 in the blood serum of rabbits immunized with HDL and control rabbits that received an injection of IFA. Mean $\pm$ SD.



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Снигирев Александр Яковлевич – аспирант ФГБОУ ВО Удмуртский государственный университет, кафедра иммунологии и клеточной биологии; адрес: 426034, Россия, г. Ижевск, ул. Университетская, 1; телефон: 8(912)462-21-72; факс: 8(341)291-64-26; e-mail: Alex.Snigirev72@yandex.ru

Alexandr Y. Snigirev – postgraduate student Department of Immunology and Cell Biology, Udmurt State University; address: 426034, Izhevsk, Russian Federation, Universitetskaya St, 1; telephone: 8(912)462-21-72; fax: 8(341)291-64-26; e-mail: Alex.Snigirev72@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Терентьева Оксана Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной и клеточной иммунологии ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет», г. Ижевск, Россия;

Terentieva Oksana S. – Junior Research Associate, Laboratory of Molecular and Cell Immunology, Udmurt State University;

Шкляева Наталья Павловна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной и клеточной иммунологии ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет», г. Ижевск, Россия;

Shklyueva Natalia P. – Junior Research Associate, Laboratory of Molecular and Cell Immunology, Udmurt State University.

Блок 3. Метаданные статьи

АНТИТЕЛА К GP120 ВИЧ-1 В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ
АТЕРОСКЛЕРОЗА, ВЫЗВАННОГО ИММУНИЗАЦИЕЙ НАТИВНЫМИ
ЛИПОПРОТЕИНАМИ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ

ANTIBODIES TO GP120 HIV-1 IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF
ATHEROSCLEROSIS CAUSED BY IMMUNIZATION WITH NATIVE HIGH-
DENSITY LIPOPROTEINS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

АНТИТЕЛА К GP120 И АТЕРОСКЛЕРОЗ

ANTIBODIES GP120 IN ATHEROSCLEROSIS

Ключевые слова: gp120 ВИЧ-1, антитела, аутоиммунные заболевания,
атеросклероз, ВИЧ инфекция, ЛПВП.

Keywords: gp120 HIV-1, antibodies, autoimmune diseases, atherosclerosis, HIV
infection, HDL.

Объединенный иммунологический форум 2024.

Количество страниц текста – 2,

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 1.

30.03.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядк овый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и и источника на английско м	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Arthur J.M., Forrest J.C., Boehme K.W., Kennedy J.L., Owens S., Herzog C., Liu J., Harville T.O. Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection. PLoS One, 2021, Vol. 16, no. 9, p. e0257016.	-	https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257016
2	Da Cunha J., Ferreira Maselli L.M., Treitinger A., Monteiro A.M., Gidlund M., Maranhao R.C., Spada C., Bydlowski S.P. Serum levels of IgG antibodies against oxidized LDL and atherogenic indices in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors. Clin. Chem. Lab. Med., 2013, Vol. 51, no. 2, pp. 371-378.	-	https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0225

3	Douvas A., Takehana Y. Cross-reactivity between autoimmune anti-U1 snRNP antibodies and neutralizing epitopes of HIV-1 gp120/41. AIDS Res. Hum. Retroviruses, 1994, Vol. 10, no. 3, pp. 253-262.	-	https://doi.org/10.1089/aid.1994.10.253
4	Fonseca H.A.R, Gidlund M., Sant'Anna V.R., Fernandes E.R., Fonseca F.A.H., Izar M.C. HIV-infected naive patients exhibit endothelial dysfunction concomitant with decreased natural antibodies against defined apolipoprotein B autoantigens. Arq. Bras. Cardiol., 2021, Vol. 116, no. 4, pp. 844-849.	-	https://doi.org/10.36660/abc.20200062
5	Kanduc D., Shoenfeld Y. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 spike glycoprotein and mammalian proteomes: implications for the vaccine. Immunol. Res., 2020, Vol. 68, no. 5, pp. 310-313.	-	https://doi.org/10.1007/s12026-020-09152-6
6	Kearns A., Gordon J., Burdo T.H., Qin X. HIV-1–associated atherosclerosis: unraveling the missing link. J. Am. Coll. Cardiol., 2017, Vol. 69, no. 25, pp. 3084–3098.	-	https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.012
7	Luo Z., Zhou Z., Ogunrinde E., Zhang T., Li Z., Martin L., Wan Z., Wu H., Qin Z., Ou T., Zhang J., Ma L., Liao G., Heath S., Huang L., Jiang W. The effect of plasma	-	https://doi.org/10.1189/jlb.5A0617-219R

	auto-IgGs on CD4(+) T cell apoptosis and recovery in HIV-infected patients under antiretroviral therapy. J. Leukoc. Biol., 2017, Vol. 102, no. 6, pp. 1481-1486.		
8	Ranki A., Kurki P., Riepponen S., Stephansson E. Antibodies to retroviral proteins in autoimmune connective tissue disease. Relation to clinical manifestations and ribonucleoprotein autoantibodies. Arthritis Rheum. 1992, Vol. 35, no. 12, pp. 1483-1491.	-	https://doi.org/10.1002/art.1780351212