

Carolina Gutiérrez
Nadia P. Madrid
Santiago Moreno

¿Es posible curar la infección por VIH?

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá de Henares. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Madrid

RESUMEN

El tratamiento antirretroviral ha logrado normalizar las expectativas de vida de las personas infectadas por VIH, pero no logra la curación de la enfermedad. Se han identificado obstáculos que impiden la curación con solo tratamiento antirretroviral, que incluyen la existencia de un reservorio de células latentemente infectadas, la replicación vírica persistente en tejidos y los santuarios anatómicos. Se persigue como principal estrategia de curación la administración de fármacos que reactiven el virus latente para de este modo eliminar el reservorio celular. Los ensayos clínicos en marcha han mostrado la prueba de concepto, pero aún no se ha demostrado la eficacia de estos fármacos en disminuir el tamaño del reservorio.

Is it possible to cure HIV infection?

SUMMARY

Antiretroviral therapy has significantly improved the life expectancy in HIV-infected people, but it cannot cure the disease by itself. Several barriers have been identified for the cure of HIV infection, including a reservoir of latently infected cells, persistent viral replication in tissues, and anatomical sanctuaries. The main strategy proposed for the cure of HIV consists on the administration of drugs that, through the reactivation of latent HIV, would eliminate the cell reservoir. Ongoing clinical trials have shown the proof of concept, but the efficacy of these drugs in decreasing the reservoir size has not been proved so far.

El tratamiento antirretroviral ha logrado que la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes infectados por VIH sean similares a las de las personas no infectadas, con una toxicidad más que aceptable. Sin embargo, la medicación actual no logra la curación de la infección por VIH y eso obliga a mantener el tratamiento de por vida. Dado el nivel de satisfacción con el tratamiento actual, resulta más que lógico el interés que se ha despertado en la investigación por la curación en los últimos años.

En un tiempo considerado una meta excesivamente alejada de las posibilidades de la ciencia, hoy se contempla la curación de la infección por VIH como un objetivo alcanzable. De hecho, que la curación es posible lo confirma la erradicación completa demostrada en el que se conoce como "paciente Berlín", la curación funcional que de modo natural alcanzan los controladores de élite o la que de modo artificial se logra en los pacientes tratados de forma muy precoz, durante la primoinfección (cohorte Visconti). El ánimo es que lo que ahora constituyen excepciones se convierta en la norma en el futuro más próximo posible.

OBSTÁCULOS PARA LA CURACIÓN/ERRADICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIH

En la actualidad se han identificado al menos tres barreras que impiden la curación de la infección por VIH con tratamiento antirretroviral (figura 1):

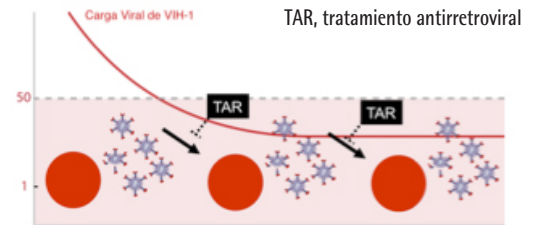
1. La existencia de un reservorio celular latentemente infectado por VIH: constituye el mayor obstáculo conocido. Las principales células que sirven de reservorio son linfocitos T CD4+ de memoria en estado de reposo, pero otras (macrófagos y células dendríticas, por ejemplo) también pueden albergar virus en estado de latencia. Las células que albergan al VIH latente no expresan en su superficie ningún marcador ni proteínas víricas por lo que no son reconocidas por el sistema inmunológico. El reservorio celular, en consecuencia, dura lo que se establece por la longevidad de las propias células (44 meses de vida media). A pesar de que el reservorio es de pequeño tamaño (aproximadamente 10^5 - 10^6 células), se ha estimado que haría falta más de 70 años de tratamiento antirretroviral con

Correspondencia:
Dr. Santiago Moreno
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Ramón y Cajal
Carretera de Colmenar, Km. 9,100 - 28034 Madrid
Teléfono: 913 368 710
FAX: 913 368 792
E-mail: smguillen@salud.madrid.org

Replicación residual del VIH-1 a pesar del TAR

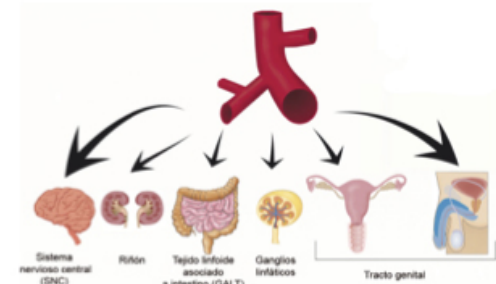
Se postulan dos fuentes potenciales:

- Liberación de partículas virales desde reservorios celulares y santuarios anatómicos
- Replicación residual mantenida no suprimible por TAR



Santuarios anatómicos donde puede persistir el VIH-1

- Escasa penetración de los fármacos antirretrovirales



Reservorio celular latentemente infectado

- ✓ Células latentes persistentemente infectadas
- ✓ No son reconocidas por el sistema inmune

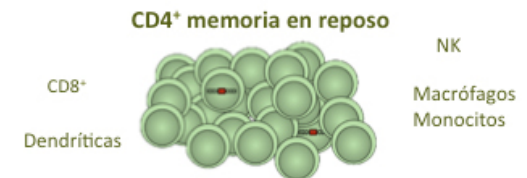


Figura 1 Barreras para la erradicación/curación funcional de la infección por VIH.

supresión vírica continua para la eliminación completa del reservorio celular del VIH¹⁻².

2. Replicación vírica persistente, a pesar de tratamiento antirretroviral supresivo. La evidencia de que existe replicación vírica a pesar del tratamiento adecuado es cada vez mayor. Aunque la medición de carga vírica en plasma muestra la ausencia de replicación, el virus se sigue replicando en tejido linfático, bien establecido en el tejido linfático gastrointestinal (GALT). Seguramente debido a la mala difusión de los fármacos a tejido linfático, el VIH puede continuar su replicación en el mismo y contribuir a mantener el reservorio celular.

3. Existencia de reservorios anatómicos, fundamentalmente sistema nervioso central. Se ha evidenciado que el VIH puede persistir en su replicación, a veces con consecuencias clínicas, en algunos nichos anatómicos. La mala penetración de fármacos en esas localizaciones y la capacidad especial de algunos virus de replicarse en ellos sientan la base para establecer estos santuarios. No está claro, sin embargo, cuál es el papel que los reservorios anatómicos puedan jugar en evitar la curación del VIH y si precisarán medidas específicas, o si simplemente las medidas destinadas a eliminar los reservorios celulares y la replicación vírica persistente no serán suficientes para eliminarlos.

ESTRATEGIAS DE CURACIÓN

Las estrategias que se proponen para la curación están relacionadas con los mecanismos de persistencia que se han comentado³⁻⁴:

1. La eliminación del reservorio celular latente se basa en la utilización de fármacos que inhiban alguno de los mecanismos que contribuyen a mantener al virus en estado de latencia. Cada vez son mejor conocidos cuáles son estos mecanismos y se están probando fármacos que actúen sobre alguna de las dianas identificadas. Recientemente se han publicado varios estudios con fármacos inhibidores de la histona-desacetilasa que activan la replicación del virus latente. Otros fármacos se encuentran actualmente en fases preliminares de evaluación para este propósito⁵⁻⁶. Por una vía diferente, se intenta la eliminación del reservorio celular mediante la manipulación genética. La curación del paciente Berlín mediante un trasplante alogénico de médula ósea con la deleción delta-32 (y, por tanto, sin correceptores CCR5) ha hecho concebir el uso de herramientas que modifiquen genéticamente los linfocitos T en el mismo sentido y carezcan de los correceptores necesarios para que el VIH los infecte⁷⁻⁸.

Ninguna de las medidas probadas hasta ahora se ha mostrado, sin embargo, eficaz en reducir mínimamente el reser-

vorio celular latente. Aunque se logra la activación del virus latente, el reservorio celular permanece estable. Los fármacos anti-latencia que se han ensayado hasta ahora parecen ser poco potentes y se propone la asociación de dos o más de estos fármacos, con diferente mecanismo de acción, para lograr sinergismo y mayor potencia reactivadora. Además, algunos estudios recientes han mostrado que seguramente la reactivación del virus no sea suficiente para lograr la eliminación de los reservorios. Se asumía, que tras la reactivación del VIH, las células del reservorio serían eliminadas por efectos citopático o por la inmunidad del propio individuo (estrategia "shock and kill"). Esta asunción se ha mostrado incorrecta y se precisa el concurso de una actividad citotóxica específica vigorosa para eliminar las células del reservorio donde se reactiva el VIH. Para este objetivo se propone el uso de vacunas terapéuticas o de fármacos específicos.

2. El tratamiento precoz de la infección por VIH, durante la primoinfección, se ha probado como estrategia para prevenir el establecimiento del reservorio o disminuir su tamaño a un nivel que permita el control de la reactivación del virus. El caso conocido como "Niña de Mississippi" o los controladores post-tratamiento precoz (cohorte Visconti) son ejemplos de los beneficios de esta estrategia, aunque no logra la curación completa y la duración de la "curación" es limitada⁹. Las denominadas vacunas terapéuticas se orientarían en el mismo sentido, ayudando a pacientes durante la infección aguda o en la fase crónica de la enfermedad a controlar inmunológicamente al VIH en el reservorio¹⁰.

3. Finalmente, la intensificación del tratamiento antirretroviral (añadir más fármacos de los estrictamente necesarios para mantener la indetectabilidad de la carga viral plasmática) tiene como objetivo eliminar la potencial replicación vírica que podría persistir en tejido o reservorios anatómicos. Los resultados de ensayos clínicos en este sentido han mostrado resultados diversos y persiste en el escepticismo en la necesidad de intensificar el TAR. En general, los ensayos han medido parámetros diferentes, habitualmente limitados a mediciones en plasma, lo que puede explicar la falta de uniformidad de resultados y la no demostración de efectividad en la mayoría.

ACCIONES FUTURAS

Es de esperar que, con el conocimiento acumulado y los esfuerzos de investigación actualmente existentes, se acaben por identificar en un futuro próximo las barreras que impiden la curación y las estrategias necesarias para salvarlas. Existe la necesidad urgente de diseñar métodos de laboratorio que permitan la medición y cuantificación del reservorio y que sean utilizables de modo homogéneo por los grupos de investigación en todo el mundo. Parte del esfuerzo investigador debe dirigirse también a identificar marcadores de las células latentemente infectadas que faciliten su eliminación. En el área de la terapéutica, el uso de fármacos antilatencia con diferentes mecanismos de acción, especialmente en asociaciones, y mecanismos de activación de la actividad citotóxica específica de VIH parecen áreas prioritarias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Finzi D, Hermankova M, Pierson T, Carruth LM, Buck C, Chaisson RE, et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science* 1997; 278:1295-300.
2. Siliciano J, Kajdas J, Finzi D, Quinn TC, Chadwick K, Margolick JB, et al. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4 T cells. *Nat Med* 2003; 9:727-8.
3. Richman D, Margolis D, Delaney M, Greene W, Hazuda D, Pomerantz R. The challenge of finding a cure for HIV infection. *Science* 2009; 323:1304-7.
4. Deeks S, Autran B, Berkhout B, Benkirane M, Cairns S, Chomont N et al. Towards an HIV cure: a global scientific strategy. *Nat Rev Immunol* 2012; 12:607-14.
5. Archin N, Liberty A, Kashuba A, Choudhary SK, Kuruc JD, Crooks AM, et al. Administration of vorinostat disrupts HIV-1 latency in patients on antiretroviral therapy. *Nature* 2012; 487:482-5.
6. Bullen C, Laird G, Durand C, Siliciano J & Siliciano, R. New ex vivo approaches distinguish effective and ineffective single agents for reversing HIV-1 latency in vivo. *Nat Med* 2014; 20:425-9.
7. Shan L, Deng K, Shroff N, Durand CM, Rabi SA, Yang HC, et al. Stimulation of HIV-1-specific cytolytic T lymphocytes facilitates elimination of latent viral reservoir after virus reactivation. *Immunity* 2012; 36:491-501.
8. Henrich T, Hanhauser E, Marty F, Sirignano MN, Keating S, Lee TH, et al. Antiretroviral-free HIV-1 remission and viral rebound after allogeneic stem cell transplantation. *Ann Intern Med* 2014; 161:319-27.
9. Yukl S, Gianella S, Sinclair E, Epling L, Li Q, Duan L, et al. Differences in HIV burden and immune activation within the gut of HIV-positive patients receiving suppressive antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2010; 202:1553-61.
10. Kinloch-De L, Hoen B, Smith D, Autran B, Lampe FC, Phillips AN, et al. Impact of therapeutic immunization on HIV-1 viremia after discontinuation of antiretroviral therapy initiated during acute infection. *J Infect Dis* 2005; 192:607-17.