



¿POR QUÉ NO HAY UNA CURA DEFINITIVA PARA EL SIDA?

Carlos Yabar¹

Resumen

El virus de la inmunodeficiencia humana es uno de los patógenos que presenta la mayor capacidad de cambiar genéticamente y evadir la respuesta inmunológica. Si bien se vienen dando importantes avances en los campos de la Biología Molecular, la Inmunogenética, la Farmacología, la Salud Pública y otras disciplinas complementarias, aún no se logra hallar la cura para la enfermedad. En el presente artículo se discuten los últimos avances respecto a la cura del VIH/SIDA y los principales retos que se deben afrontar para acortar distancias en esta carrera contra el tiempo

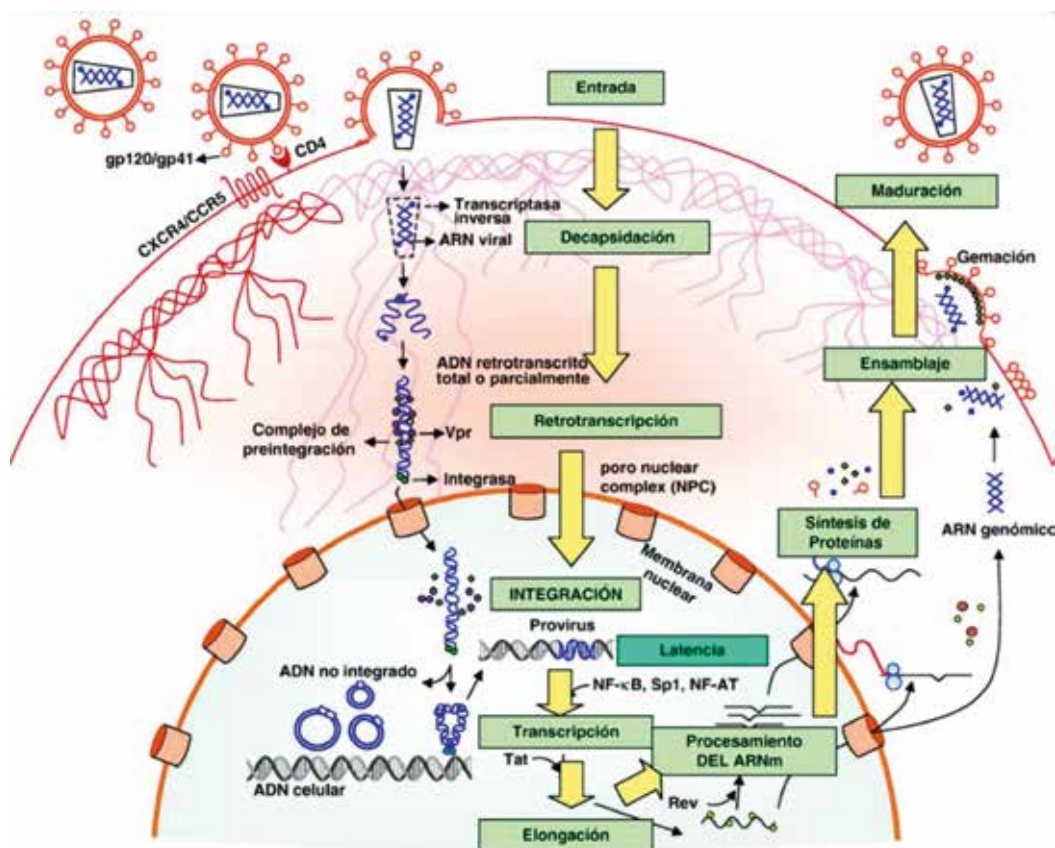
Palabras clave: VIH, SIDA, Conducta sexual, Antirretrovirales.

Antecedentes

Alrededor de 30 años antes de ser catalogada como “peste rosa”, el síndrome de la inmunodeficiencia humana (SIDA) ya habría estado cobrando muchas vidas en África, otorgando al agente patógeno, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la oportunidad de evolucionar muy rápidamente.

Sin embargo, la ciencia no se quedó atrás y, gracias a los alcances de la Biología Molecular, la Inmunogenética, la Farmacología, la Salud Pública y otras disciplinas complementarias, se han logrado dar pasos importantes en la lucha contra esta enfermedad.

1 Instituto Nacional De Salud (INS)



Fuente: Alcamí, J. and Coiras, M. (2017). Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29:216-26

Figura 1. Ciclo biológico del virus de la inmunodeficiencia humana.

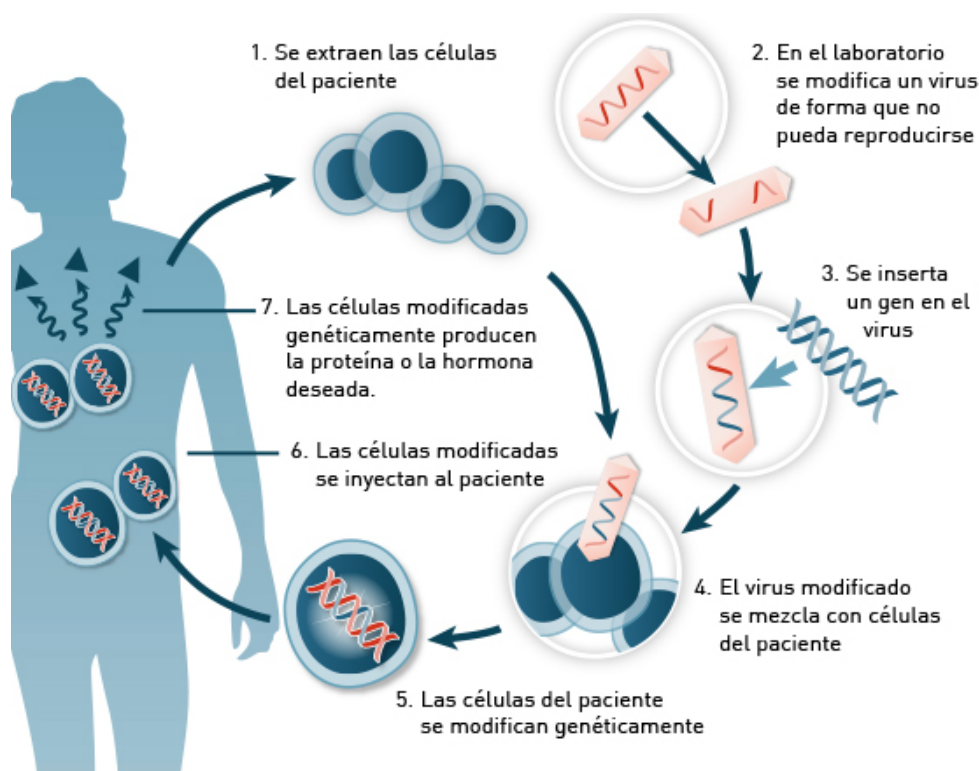
Si hablamos en términos de táctica militar, un objetivo fundamental para el lanzamiento del primer “misil” contra este virus es identificar y activar los reservorios del virus, referidos como formas latentes que se encuentran “camufladas” en el genoma humano y que pueden activarse en cualquier momento para desencadenar una viremia. Si fuera posible “despertarlos” para luego activar una cascada de fármacos contra ellos, se lograría desarticular la gran gama de archivos genéticos incorporados por el VIH en el genoma del hospedero.

Para tal efecto, se logró desarrollar un compuesto conocido como vorinostato (VOR), el cual permite activar la transcripción de la población proviral (Archin *et al.*, 2012) para culminar el ataque a través de un coctel de antirretrovirales. Si bien esta estrategia no ha demostrado ser 100% eficaz, nuevos fármacos como el benzazol (Graci *et al.*, 2017) vienen mostrando mayor especificidad y eficiencia para la activación de ADN viral archivado en un mayor número de tipos celulares. Sin embargo, aún está en etapa experimental.

Siguiendo con el fundamento de ataque a los reservorios de VIH, las estrategias de administración de fármacos han permitido determinar que una forma eficaz de controlar la población viral es “madrugando” el ataque a través de una contraofensiva. Esto se lleva a cabo mediante tratamiento antirretroviral altamente activo (TARGA) durante la infección temprana, ya que algunos estudios han demostrado que esta intervención evita el establecimiento de reservorios virales e, inclusive, puede favorecer la disminución de la carga viral a niveles indetectables luego de un tiempo sin tratamiento, tal como fue observado en

el famoso caso de la bebé de Mississippi (Persaud *et al.*, 2013). Sin embargo, la clave fundamental es aproximarnos lo más que podamos al momento preciso que ocurrió la infección, o realizar el diagnóstico de la manera más oportuna posible. Aunque se cuenta con tecnología de diagnóstico rápido, sensible y específico, también se requiere la información que pueda brindar el paciente sobre su conducta de riesgo, la cual debe ser lo más precisa y oportuna posible.

De otro lado, el desarrollo de la terapia génica viene alcanzando interesantes avances en la cura contra el VIH. Una estrategia de esta tecnología es bloquear la expresión de la proteína CCR5, un receptor clave en el reconocimiento virus-célula. Esta idea nació a partir de la experiencia del paciente de Berlín, quien fue prácticamente curado de VIH (Liszewicz *et al.*, 1999). Este paciente recibió el trasplante de médula ósea proveniente de un sujeto el cual tenía una mutación conocida como CCR5 delta 32. El trasplante estableció en el paciente una nueva población de células mutantes CCR5 y, por tanto, creó una “cerradura” diferente a la “llave” que poseía el virus, imposibilitando la infección. Pues bien, ahora la terapia génica permite crear mutantes de células T, capaces de fabricar una proteína conocida como nucleasa de dedos de zinc (ZFN por sus siglas en inglés) que bloquea el gen CCR5 controlando la viremia en pacientes infectados (Ando *et al.*, 2013).



Fuente: Fundación Mencía

Figura 2. Terapia génica

Recientemente, la tecnología de CRISPR-cas9, ha aparecido como una alternativa novedosa para el tratamiento contra el VIH, incluso superando a la tecnología de ARN de interferencia. Basada en un mecanismo de autodefensa de la bacteria frente a la infección por fagos y plásmidos, este sistema molecular permite realizar cortes de fragmentos de ADN de manera específica, de tal manera que es capaz de generar, reparar o producir una simple mutación puntual. Para el caso de VIH, se ha observado que puede interrumpir la transcripción de ADN viral archivado y, al mismo tiempo, proteger aquellas regiones del genoma humano que el VIH selecciona para integrarse en forma de provirus (Liao *et al.*, 2014).

Si bien este sistema parece resolver el problema de los reservorios de VIH, también se ha observado que es capaz de producir mutaciones de resistencia a los antirretrovirales y tener algunas limitaciones para silenciar completamente todos los reservorios, incluyendo células nerviosas. Por tanto, el advenimiento de nanopartículas de CAS9 parece ser una salida promisoriosa en el futuro, aunque los resultados clínicos todavía están en evaluación.

Las nuevas vacunas que se vienen desarrollando en la actualidad, van enfocadas principalmente a la activación de células T CD8+, las cuales se ha demostrado pueden controlar eficientemente al virus. Sin embargo, en un tiempo dado, el virus empieza a producir proteínas inmunomoduladoras, que desencadenan una respuesta inflamatoria capaz de producir un rápido progreso a SIDA. Por tanto, se requiere conocer con profundidad el mecanismo inmunomodulador de las proteínas virales para poder controlar su acción y evitar que el paciente se deteriore con facilidad. Actualmente, la genómica, metabolómica e inmunogenética vienen dando pasos importantes que nos están ayudando a entender qué genes se “encienden y se apagan” durante la infección viral.

¿Por qué no se halla el remedio para el SIDA?

Según lo comentado anteriormente, los intentos por hallar una cura se ven truncados por la plasticidad del virus en cambiar genéticamente. Esta característica es importante, porque le permite evadir la respuesta inmunológica, burlar la terapia antirretroviral y controlar nuestro sistema biológico a su libre albedrío. Sin embargo, no solo debemos entender con detalle la biología del virus, sino también cómo es su interacción con el hospedero y cuánto aporta este último para otorgar al virus la libertad de transmitirse y evolucionar con facilidad.

En consecuencia, la dificultad para hallar una cura no solo depende de cuánto más podamos aprender del virus, sino también de cuanta información dispongamos de su mejor aliado que es el hombre mismo. Nuestra conducta sexual (entre otros factores menores) tan compleja como el virus mismo, condiciona que el VIH cambie y se vuelva tan difícil de controlar.

Bajo esta perspectiva, nuestro grupo de investigación viene desarrollando estudios enfocados a describir la interacción existente entre la conducta sexual del hombre y las características genéticas del VIH, con el fin de poder hallar nuevas luces que nos permitan dilucidar porqué el virus cambia tanto y qué implicancias conlleva estos cambios en el progreso de la enfermedad. Hemos descubierto nuevos subtipos de VIH en población general, los cuales presentan recombinación genética (Yábar *et al.* 2014). Estas formas recombinantes tienen la característica de ser patogénicos y acumular mutaciones de resistencia como resultado de la mezcla de diferentes subtipos genéticos (Yábar *et al.* 2012). Asimismo, hemos demostrado que el virus evoluciona de manera diferente de acuerdo al comportamiento sexual, y ello significa que, en el caso de las trabajadoras sexuales trans, (Yábar *et al.* 2008), el virus estaría adquiriendo nuevas características genéticas relacionadas con su capacidad replicativa y la resistencia a los antirretrovirales (Yábar *et al.* 2007). Los últimos estudios que venimos desarrollando, y que se encuentran en proceso de publicación, están demostrando que la promiscuidad sexual cada vez es más frecuente en población general y que está relacionada con la resistencia a los ARV en pacientes vírgenes de tratamiento, y que en grupos humanos con comportamiento de alto riesgo de infección, la resistencia primaria aparece como consecuencia de sucesivas reinfecciones con este virus.

A modo de conclusión

Si queremos hallar una cura para esta enfermedad también debemos estudiar con mayor profundidad el comportamiento sexual del hombre, de tal forma que podamos integrar los conocimientos aprendidos de ambos bandos y adoptar medidas eficaces que permitan controlar la trasmisión y la emergencia de cepas virales con nuevas características genéticas.

Bibliografía

1. 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
2. Graci JD, Michaels D, Chen G, Schiralli Lester GM, Nodder S, Weetall M, Karp GM, Gu Z, Colacino JM, Henderson AJ. Identification of benzazole compounds that induce HIV-1 transcription. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179100.
3. Persaud D, Gay H, Ziemniak C, Chen YH, Piatak M, Chun TW, et al. Absence of detectable HIV-1 viremia after treatment cessation in an infant. *N.Engl.J.Med.* 2013; 369,1828–1835
4. Lisziewicz J, Rosenberg E, Lieberman J, Jessen H, Lopalco L, Siliciano R, Walker B, Lori F. Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 1999; 340(21):1683-4.
5. Ando D.,Lalezari J.,Blick G.,Rodriquez,J.,Hsu R.,Hawkins et al. Functional Control of Viremia in CCR5-Δ32 Heterozygous (Δ32HZ) HIV+ Subjects following Adoptive Transfer of Zinc Finger Nuclease CCR5 Modified Autologous CD4T-cells (SB-728-T).53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2013, Denver, CO,USA.
6. Liao HK, Gu Y, Diaz A, Marlett J, Takahashi Y, Li M, Suzuki K, Xu R, Hishida T, Chang CJ, Esteban CR, Young J, Izpisua Belmonte JC. Use of the CRISPR/Cas9 system as an intracellular defense against HIV-1 infection in human cells. *Nat Commun.* 2015; 6:6413.
7. O'Connell RJ, Kim JH, Corey L, Michael NL. Human immunodeficiency virus vaccine trials. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012; 2(12):a007351.
8. Yabar C, Acuña M, Salinas G, Edgardo C, Santos D, Cardenas F, Valverde A, Romero S. Multiple resistance and unusual mutations from HIV-1 infected Peruvian patients with highly active antiretroviral therapy. *J Int AIDS Soc.* 2014; 17 (2Suppl 1): 19180.
9. Yabar CA, Acuña M, Gazzo C, Salinas G, Cardenas F, Valverde A, Romero S. New subtypes and genetic recombination in HIV-1 infecting patients with HAART in Peru (2008 - 2010). *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2012; 28(12):1712-22
10. Yabar C, Salvatierra J, Quijano E. Polymorphism, recombination and mutations in HIV-1 gag infecting Peruvian male sex workers. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2008; 24(11): 1405-13
11. Yabar C, Salvatierra J, Quijano E. Variabilidad del gen de la envoltura del VIH-1 en tres grupos humanos con diferentes conductas sexuales de riesgo para adquirir ITS-VIH. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2007; 24(3):202-210.