

A LA RECERCA DE LA CURA DEL VIH: Futures perspectives.

Jordana Muñoz Basagoiti

Grau de Microbiologia. Universitat Autònoma de Barcelona.

Context

Al món hi ha uns 34 milions de persones infectades pel VIH, 7.500 infectats per dia i 17.000 morts per any. El tractament actual és l'ART (teràpia antiretroviral), una medicació diària que preveu la progressió i reemergència del virus. És car i té múltiples efectes secundaris. Encara estem lluny de trobar una cura efectiva i definitiva contra la SIDA. Les principals causes són el fet que l'agent infecciós sigui un virus RNA amb una alta taxa de mutació. A més a més, presenta una gran velocitat de replicació, diversos grups d'origen amb una genètica molt diferent, infecta i destrueix les cèl·lules T CD4⁺ i té fase de latència.

Problemàtica del tractament

Dos terços de la població infectada no pot permetre's el tractament; és complex, de per vida i desequilibra la vida i dieta dels pacients. Incrementa el risc de patir malalties de ronyó, nefropaties i malalties cardiovasculars associades al VIH, pot desencadenar diabetis i no evita el desenvolupament de carcinoma en les cèl·lules B ni altres càncers, requerint tractament addicional. La presència de reservoris latents del VIH-1 promou la fallida del tractament. És necessari trobar noves formes de profilaxi i d'obtenir una vacuna efectiva contra el VIH-1.

Solució?

Una vacuna profilàctica oferiria immunitat prevenint la infecció. Hauria d'actuar sobre les mucoses, principal via d'entrada del VIH-1; una vacuna terapèutica, en canvi, disminuiria el títol víric en sang, allargaria el temps entre la infecció i les manifestacions clíniques, controlaria la càrrega viral després de la infecció i reduiria la transmissió.

Obstacles per la cura

La diversitat genètica i l'alta taxa de mutabilitat del VIH-1 contribueixen al canvi constant dels antígens que conformen les glicoproteïnes de l'envolta vírica i que amaguen els llocs d'unió al receptor, que contenen regions conservades, del reconeixement per part del sistema immune. També ens manquen models animals apropiats per a l'estudi; només alguns primats no humans són susceptibles a la infecció pel VIH-1 però no desenvolupen la SIDA.

LÍNIES D'INVESTIGACIÓ RECENTS

Profilàxi: els microbicides:

L'ús de tenofivir disoproxil fumarat (TDF), un inhibidor de la transcriptasa reversa, ha demostrat eficàcia modesta però prometedora. Té una potent activitat antiviral, una vida llarga pot bloquejar la infecció en fases inicials del cicle del VIH-1. El 2010 es va dur a terme el primer assaig amb èxit amb microbicides, el **Caprissa 004**, on van participar 889 dones sud-africanes en les que se'ls van aplicar dues dosis de gel pre-coital 1% TDF observant-se una reducció del 39% en la incidència de la infecció pel VIH-1.

Els **anticossos neutralitzants** han estat considerats com a nous components per als microbicides. McCoy *et al* van identificar l'anticòs J3, amb capacitat per neutralitzar la majoria de pseudovirus de VIH-1 amb els que el van testar.

Modulació CCR5:

L'interès recau en el cas d'un pacient amb leucèmia mieloide aguda i infectat pel VIH-1 en el que se li va realitzar un trasplantament de medul·la òssia provinent d'un donador homozigot pel gen CCR5Δ32, presentant la reconstitució de les cèl·lules T CD4⁺ tan a nivell sistèmic com a nivell mucós sense signes d'infecció pel VIH-1 i sense rebre tractament ART. Aquesta variant genètica de CCR5 presenta **protecció natural** contra les soques víriques amb tropisme per CCR5. Allers *et al* conclouen que aquesta ha estat la primera cura de la malaltia, i es proposa alterar permanentment l'expressió de CCR5 en les cèl·lules T CD4⁺ mitjançant la **teràpia gènica** (Fig. 1).

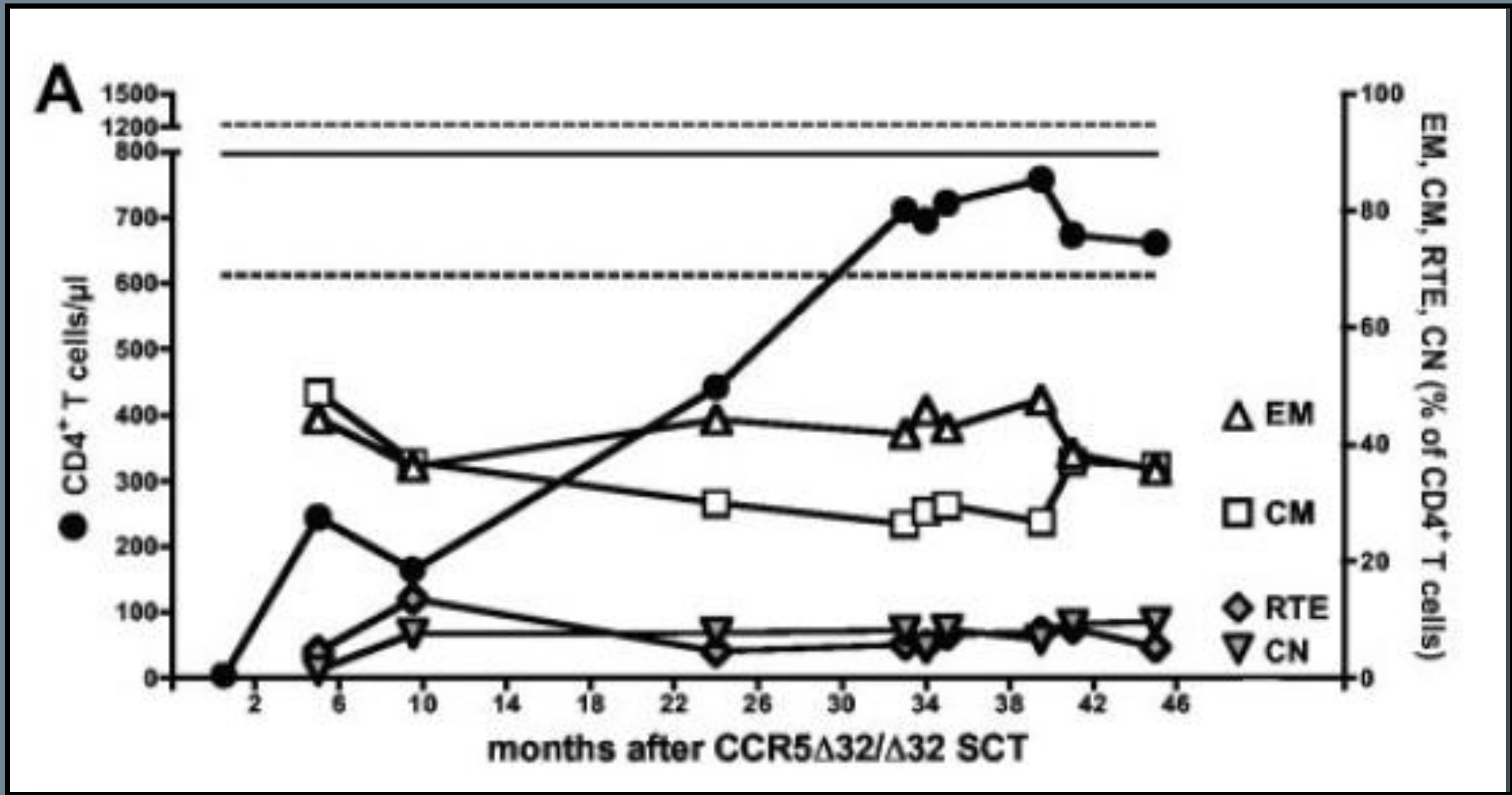


Figura 1. Cèl·lules T perifèriques restaurades després del trasplantament. EM (cèl·lules efectores), CM (cèl·lules de memòria) RTE (cèl·lules emigrades recentment de la melsa), CN (cèl·lules naïve) (Allers *et al*, Blood 2011, 117:2791).

DESENVOLUPAMENT DE VACUNES

Assaig RV144:

Primer estudi clínic de vacuna amb reducció de la incidència en la infecció. Es va combinar l'administració de ALVAC-HIV juntament amb AIDSVAX en 16.400 pacients tailandesos. Les anàlisis comparen la resposta immune entre persones infectades i vacunades, i persones vacunades però no infectades. Els resultats van mostrar una reducció del 31% en l'adquisició del VIH-1.

Anticossos neutralitzants altament reactius (AcNAR):

Els **AcNAR** poden reconèixer regions conservades i presenten uns nivells elevats de mutació hipersomàtica, suggerint formes de maduració prolongades o complexes. No obstant, els AcNAR només es produeixen en un 20% dels individus infectats i pel seu desenvolupament es requereixen anys d'infecció.

L'assaig realitzat per Liao *et al* detalla el cas un individu africà que rep un seguiment des del moment de la seva infecció i en el que s'observen les etapes d'interacció entre el virus i el sistema immune. Es va identificar l'**anticòs CH103**, que neutralitza en un 55% els aïllats de VIH-1 mitjançant el seu mecanisme d'unió a la glicoproteïna de coberta gp120. Es varen realitzar anàlisis genètiques del VIH-1 autòleg i de CH103 del pacient i es va observar una coincidència entre l'evolució del virus i la maduració de l'AcNAR. El seguiment dels passos suposa un avanç en la creació d'una vacuna efectiva (Fig. 2).

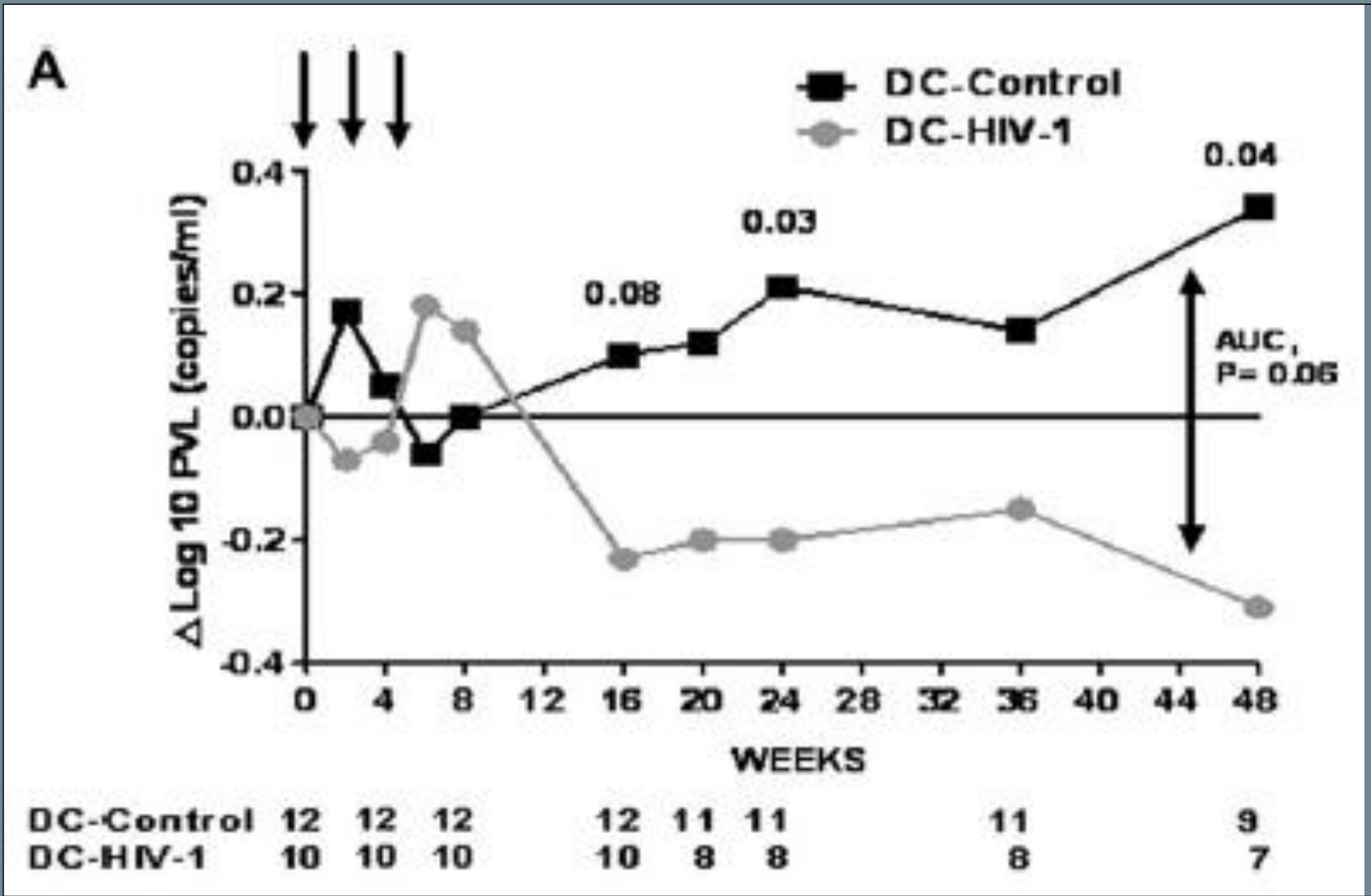


Fig 3. Valors mitjans dels canvis en plasma de la càrrega viral dels diferents pacients durant l'estudi. Les fletxes indiquen el temps d'administració de les vacunes (Gacia *et al*, The Journal of Infectious Diseases 2011, 203:473).

Cèl·lules dendrítiques polsades amb VIH inactivat:

El Dr. Gatell investiga la possibilitat de crear una vacuna terapèutica mitjançant l'ús de **cèl·lules dendrítiques autòlogues derivades de monòcits (MD-DCs) polsades amb HIV-1 autòleg inactivat per calor**. L'estudi comprèn la interrupció del TAR dos anys abans d'iniciar l'assaig en pacients amb nivells de CD4⁺ >450 cèl·lules/mm3 de sang i càrregues virals >10.000 còpies de VIH-1/ml de sang i l'administració de 3 dosis de MD-DCs polsades amb VIH-1 inactivat en forma de vacuna subcutània amb intervals de separació de dues setmanes. Es pretén obtenir resposta immunològica sense infecció de les T CD4⁺. Es va observar un increment de la resposta de les cèl·lules T específiques de VIH-1 que tendia a ser inversament proporcional a la disminució de la càrrega viral en aquells pacients vacunats mentre que els pacients control presentaven una relació proporcional (Fig. 3).

Tractament en fases inicials:

Un grup de 14 individus PTC infectats pel VIH-1 (controladors post-tractament) coneguts com "Cohort de Visconti" van ser tractats amb CART en etapes molt inicials de la infecció. Bastants anys després d'haver-los retirat la medicació, aquests presentaven <200 còpies RNA viral/mL. Aquest fet ha desenvolupat un interès científic en traslladar els **mecanismes de control** del VIH que presenten els pacients **PTC** i els **HIC** (controladors del VIH) a altres pacients. Un altre cas reporta la curació d'un nadó que va rebre tractament a partir de les 30 hores de vida. Va deixar el tractament als 18 mesos d'edat. Als 24 mesos, se li va detectar una única còpia de RNA viral en sang. Es va barrejar la seva sang amb cèl·lules T CD4⁺ no infectades, però el virus no va replicar. Les anàlisis fetes als 26 mesos van detectar traces genètiques del virus, però aquest no estava integrat a les cèl·lules, de manera que no es podia replicar. Aquest cas suggereix que un tractament durant les etapes inicials de la infecció preveu l'establiment del virus en el material genètic de les cèl·lules i **n'impedeix la replicació i l'estat de latència**.

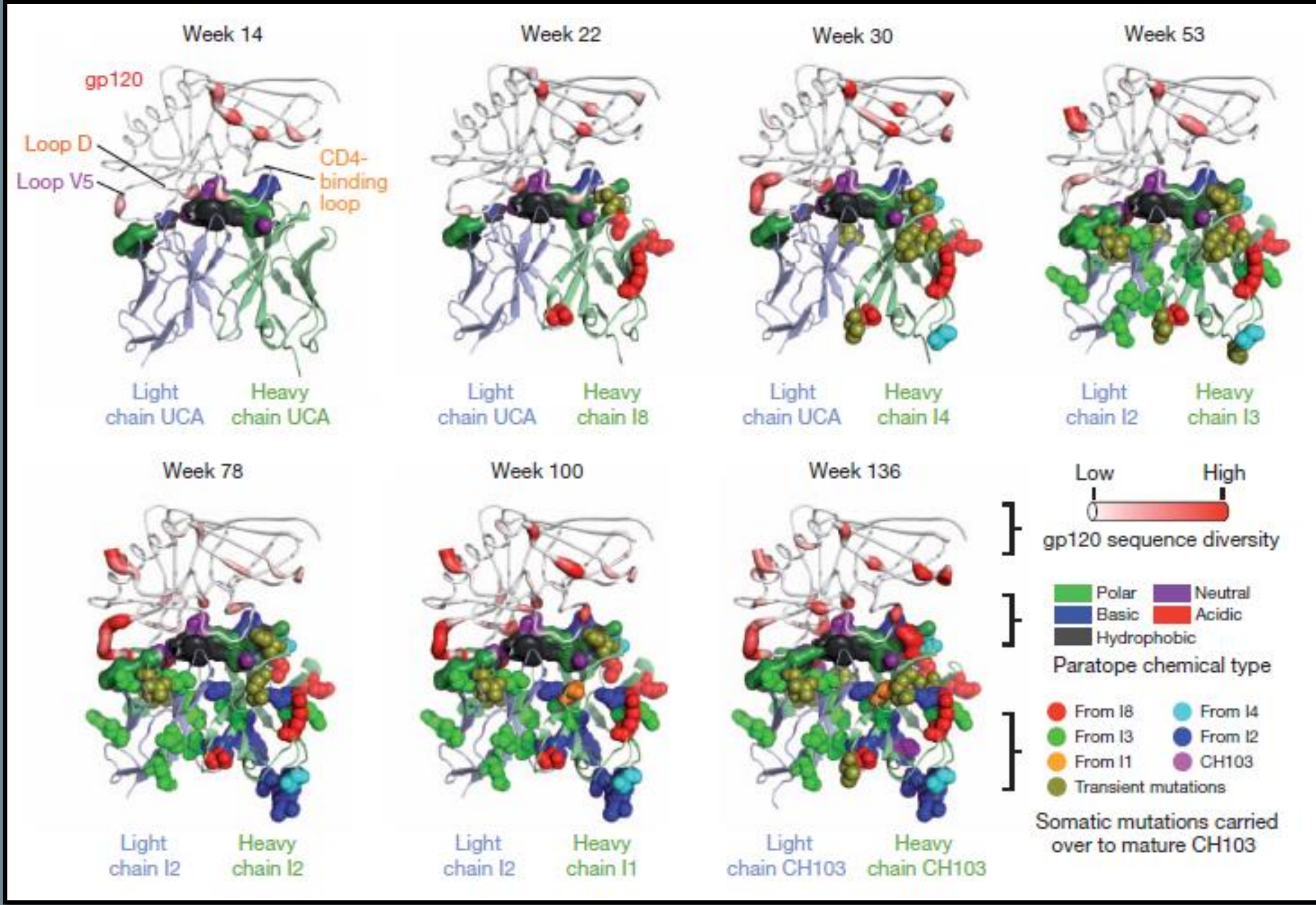


Figura 2. Interacció entre l'evolució del virus i el desenvolupament clonal del llinatge de CH103 (Liao *et al*, Nature 2013, 496:469).

Inducció de resposta en mucoses:

La majoria de les transmissions de VIH tenen lloc en la mucosa genital i rectal. Una **vacuna en mucoses** induiria anticossos i una resposta CD8 que bloquejaria l'entrada del VIH als limfonodes des de la mucosa intestinal. McKay *et al* han desenvolupat un **dispositiu de subministrament antigènic** per induir una resposta antigènica específica directament a la mucosa vaginal. Van utilitzar un anell de silicona com a càrrier de l'antigen recombinant gp140 juntament amb l'adjuvant resiquimod (R848) i un agonista del TLR7 i TLR8 dins la cavitat vaginal d'ovelles. Els resultats van mostrar inducció de resposta de IgA i IgG específiques d'antigen en sèrum i fluid vaginal, 30 vegades més alt en aquest últim.

VISIÓ ACTUAL I CONCLUSIONS

- ✓ El control de la virèmia mitjançant vacunació és més realista que la immunitat esterilitzadora a causa de la falta de models animals adequats, la diversitat del VIH i l'evasió immune que presenta.
- ✓ Les vacunes terapèutiques no han estat prou desenvolupades per substituir el tractament actual.
- ✓ Les noves tecnologies i estudis recents d'identificació, així com els casos de curació de la malaltia aporten moltes esperances a la comunitat científica per trobar-ne una cura efectiva.

REFERÈNCIES

1. T. Demberg *et al*, *Controlling the HIV/AIDS epidemic: current status and global challenges*, Frontiers in Immunology 2012, 13:250.
2. P. Kwong *et al*, *The changing face of HIV vaccine research*, Journal of the International AIDS Society, 2012 15:17407
3. Gamble *et al*, *Current progress in the development of a prophylactic vaccine for HIV-1*, Drug Design, Development and Therapy 2011, 5:9.
4. Liao *et al*, *Co-evolution of a broadly neutralizing HIV-1 antibody and founder virus*, Nature 2013, 496:469.
5. Ruffin *et al*, *Rational design of HIV vaccines and microbicides: report of the EUROPRICE annual conference 2011*, Journal of Translational Medicine 2011, 10:144.
6. Allers *et al*, *Evidence for the cure of HIV infection by CCR5Δ32/Δ32 stem cell transplantation*, Blood 2011, 117:2791.
7. Sáez-Cirión *et al*, *Post-Treatment HIV-1 Controllers with a Long-Term Virological Remission after the Interruption of Early Initiated Antiretroviral Therapy: The ANRS VISCONTI Study*, PLOS Pathogens 2013, 9:3.