

Per què els tractaments antiretrovirals en pacients seropositius no permeten guarir la infecció definitivament?

04/2010 - Medicina i Salut.

L'estudi demostra la presència de mínimes quantitats de virus que segueixen infectant noves cèl·lules en pacients seropositius malgrat els medicaments. Els resultats expliquen per què, quan s'interrompen els tractaments, sempre augmenta ràpidament el nivell de virus en sang, el que no permet guarir la infecció de manera definitiva. La troballa és un primer pas per reorientar el disseny de noves estratègies terapèutiques per eradicar el VIH. Els resultats resolen una llarga controvèrsia mèdica sobre la persistència d'una mínima activitat replicativa del VIH en alguns pacients sense quantitats aparents de virus en sang, i s'han publicat a la revista *Nature Medicine*.



Les investigadores María José Buzón i Marta Massanella, estudiants de doctorat i co-autores de l'article.

L'Institut d'Investigació de la Sida IrsiCaixa, de l'Hospital Germans Trias i Pujol, ha liderat un nou estudi publicat el passat 14 de Març a la revista científica nord-americana *Nature Medicine* i que aporta informació molt rellevant per a l'objectiu comú d'eradicar el virus de la sida. Els resultats de l'estudi indiquen que en alguns pacients infectats pel VIH, malgrat que en aparença tenen el virus controlat pel tractament antiretroviral, existeix una petita proporció de virus que segueix sent infecció i, per tant, demostra que els fàrmacs actuals no sempre són capaços de bloquejar totalment el VIH. Aquesta troballa té serioses implicacions clíniques, ja que podria explicar per què, malgrat que els pacients romanen en teràpia durant molts anys, els fàrmacs no permeten guarir la infecció de manera definitiva. Aquesta nova investigació aporta informació important per al disseny de noves estratègies terapèutiques que permetin l'eradicació total del VIH de l'organisme.

El treball ha estat realitzat principalment per les estudiants de doctorat María José Buzón (inscrite en el programa de doctorat de Bioquímica i Biologia Molecular de la UAB) i Marta Massanella (programa de doctorat de biomedicina de la UPF). L'estudi ha estat liderat pel Dr. Javier Martínez-Picado, en estreta col·laboració amb Dr. Julià Blanco i Dr. Bonaventura Clotet, investigador i director de l'Institut d'Investigació de la Sida IrsiCaixa respectivament. Així mateix, ha comptat amb la col·laboració de l'Institut Suec per al Control de Malalties Infeccioses i la Universitat de Massachusetts.

L'estudi clínic va comptar amb la participació de 69 pacients, procedents de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau i Hospital Clínic de Barcelona, que es trobaven en teràpia antiretroviral i als quals no se'ls havia detectat presència de virus en sang durant una mitjana de cinc anys. Se'ls va intensificar el tractament afegint un nou medicament denominat Raltegravir, que actua bloquejant el cicle d'infecció del virus, concretament en l'etapa en la qual l'ADN viral s'integra en el ADN de la cèl·lula infectada. Amb aquesta nova medicació, els investigadors van poder aplicar per primera vegada una sofisticada tècnica de detecció de la presència de VIH. La tècnica mesura l'ADN viral circular que es produeix quan el Raltegravir bloqueja la integració de l'ADN viral en l'ADN humà i és més sensible que la que es portava a terme de forma rutinària.

L'increment d'aquestes formes circulars en una proporció important dels pacients que van intensificar el seu tractament amb Raltegravir, però no en el grup control, posa de manifest que en els pacients seguien produint-se fenòmens d'infecció activa abans d'afegir el Raltegravir i que, a l'afegir-lo, aquests fenòmens d'infecció quedaven bloquejats.

A més, l'estudi també va analitzar l'estat del sistema immunitari dels pacients. Es coneix que les persones amb infecció per VIH tenen el sistema immunitari més activat que les persones sanes i que aquesta activació es redueix, però no es normalitza per complet amb el tractament antiretroviral. Els resultats de l'estudi van demostrar que la presència de fenòmens d'infecció activa s'associa amb una major activació del sistema immunitari i que l'addició d'un nou fàrmac redueix sensiblement aquestes alteracions. Es confirma així la hipòtesi que el virus pot mantenir certs nivells de replicació malgrat el tractament i que aquesta replicació pot ser bloquejada mitjançant estratègies d'intensificació de la teràpia, la qual cosa és un pas cap a l'eradicació del VIH.

Els investigadors del VIH-1 tenen entre els seus reptes principals aconseguir l'eradicació d'un virus que ha suposat una de les pandèmies més dramàtiques dels últims trenta anys. Una de les vies per aconseguir aquest objectiu és buscar estratègies terapèutiques curatives que permetin eliminar els medicaments després de cert temps d'administració sense que per això reaparegui el virus en sang. Les investigacions desenvolupades pels investigadors d'IrsiCaixa evidencien per primera vegada que el VIH-1 pot seguir infectant cèl·lules malgrat els medicaments.

Aquestes observacions permetran reorientar les estratègies de tractament cap a l'eradicació viral i, per tant, cap a la curació de la sida.

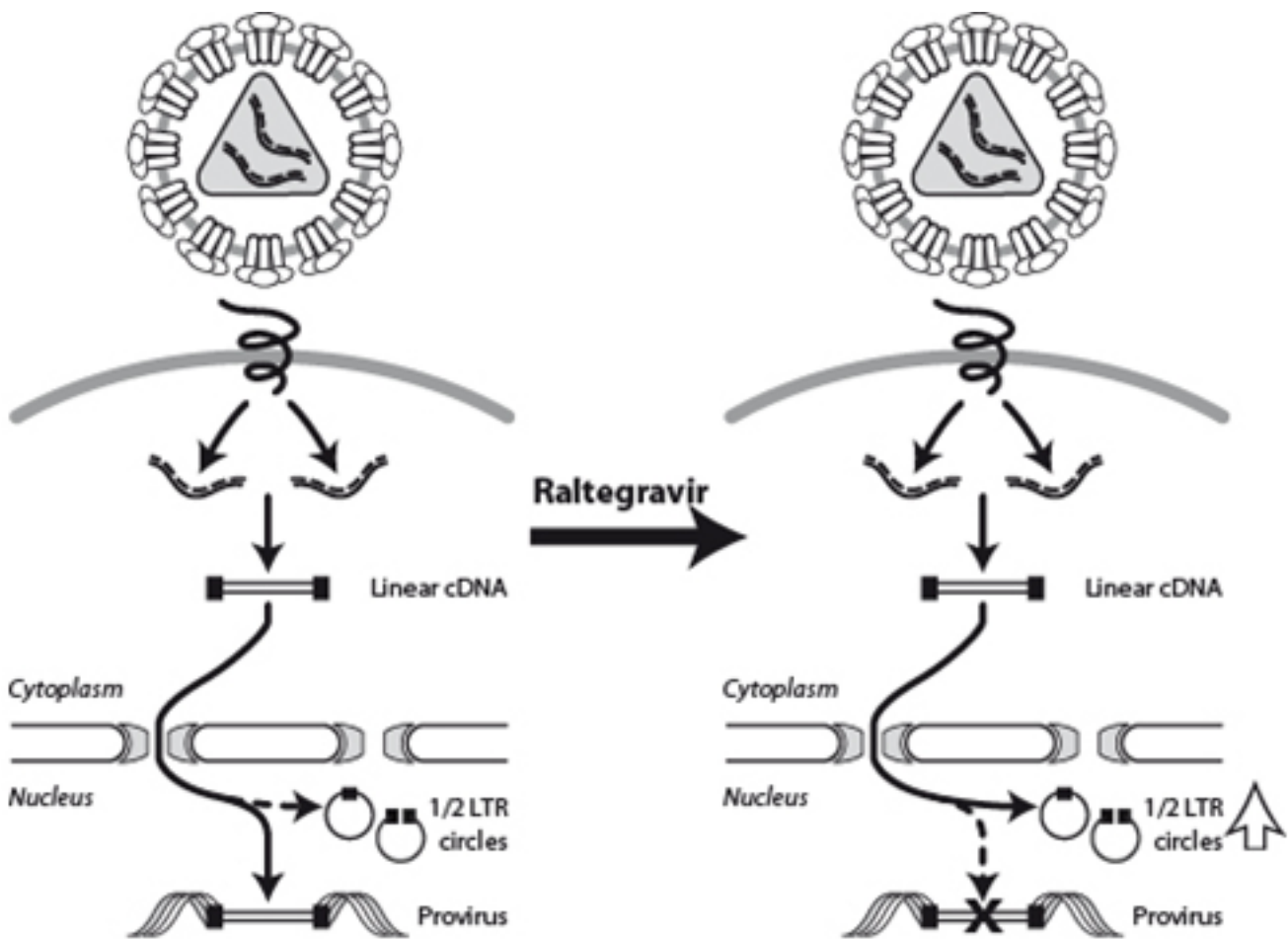


Figura: Impacte de la intensificació amb raltegravir a les formes d'ADN viral circular (1/2 LTR circles) en pacients amb càrrega viral suprimida pel tractament HAART. Raltegravir bloqueja la integració d'ADN viral i promou la formació de les formes d'ADN circulars. En la presència de Raltegravir, les formes de cADN viral lineals són bloquejades i subseqüentment són circularitzades pels enzims de reparació cel·lular formant-se les formes de ADN viral circular. Per tant, en la presència de l'inhibidor de integrasa Raltegravir, existeix un increment de les formes de ADN circular quan s'inhibeix la replicació viral.

María José Buzón



"HIV-1 replication and immune dynamics are affected by raltegravir intensification of HAART-suppressed subjects". María José Buzón, Marta Massanella, Josep Maria Llibre, Anna Esteve, Viktor Dahl, María del Carmen Puertas, Josep Maria Gatell, Pere Domingo, Roger Paredes, Mark Sharkey, Sarah Palmer, Mario Stevenson, Bonaventura Clotet, Julià Blanco y Javier Martínez-Picado. Nat Med. 2010 Apr;16(4):460-5.