

04/2010

¿Por qué los tratamientos antirretrovirales en pacientes seropositivos no permiten curar la infección definitivamente?



El estudio demuestra la presencia de mínimas cantidades de virus que siguen infectando nuevas células en pacientes seropositivos a pesar de los medicamentos. Los resultados explican por qué cuando se interrumpen los tratamientos siempre aumenta rápidamente el nivel de virus en sangre, lo que no permite curar la infección de manera definitiva. El hallazgo es un primer paso para reorientar el diseño de nuevas estrategias terapéuticas para erradicar el VIH. Los resultados resuelven una larga controversia médica sobre la persistencia de una mínima actividad replicativa del VIH en algunos pacientes sin cantidades aparentes de virus en sangre, y se han publicado en la revista *Nature Medicine*.

El Instituto de Investigación del Sida IrsiCaixa, del Hospital Germans Trias i Pujol, ha liderado un nuevo estudio publicado el pasado 14 de Marzo en la revista científica norteamericana *Nature Medicine* y que aporta información muy relevante para el objetivo común de erradicar el virus del sida. Los resultados del estudio indican que en algunos pacientes infectados por el VIH, a pesar de que en apariencia tienen el virus controlado por el tratamiento antirretroviral, existe una pequeña proporción de virus que sigue siendo infeccioso y, por lo tanto, demuestra que los fármacos actuales no siempre son capaces de bloquear totalmente el VIH. Este hallazgo tiene serias implicaciones clínicas, ya que podría explicar por qué, a pesar de que los pacientes permanecen en terapia durante muchos años, los fármacos no permiten curar la infección de manera definitiva. Esta novedosa investigación aporta información importante para el diseño de nuevas estrategias terapéuticas que permitan la erradicación total del VIH del organismo.

El trabajo ha sido realizado principalmente por las estudiantes de doctorado María José Buzón (inscrita en el programa de doctorado de Bioquímica y Biología Molecular de la UAB) y Marta Massanella (programa de doctorado de biomedicina de la UPF). El estudio ha sido liderado por el Dr. Javier Martínez-Picado, en estrecha colaboración con Dr. Julià Blanco y Dr. Bonaventura Clotet, investigador y director del Instituto de Investigación del Sida IrsiCaixa respectivamente. Asimismo, ha contado con la colaboración del Instituto Sueco para el Control de Enfermedades Infecciosas y la Universidad de Massachusetts.

El estudio clínico contó con la participación de 69 pacientes, procedentes del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Hospital Clínic de Barcelona, que se hallaban en terapia antirretroviral y a los que no se les había detectado presencia de virus en sangre durante una media de cinco años. Se les intensificó el tratamiento añadiendo un nuevo medicamento denominado Raltegravir, que actúa bloqueando el ciclo de infección del virus, concretamente en la etapa en la que el ADN viral se integra en el ADN de la célula infectada. Con esta nueva medicación, los investigadores pudieron aplicar por primera vez una sofisticada técnica de detección de la presencia de VIH. La técnica mide el ADN viral circular que se produce cuando el Raltegravir bloquea la integración del ADN viral en el ADN humano y es más sensible que la que se llevaba a cabo de forma rutinaria.

El incremento de estas formas circulares en una proporción importante de los pacientes que intensificaron su tratamiento con Raltegravir, pero no en el grupo control, pone de manifiesto que en los pacientes seguían produciéndose fenómenos de infección activa antes de añadir el Raltegravir y que, al añadirlo, estos fenómenos de infección quedaban bloqueados.

Además, el estudio también analizó el estado del sistema inmunitario de los pacientes. Se conoce que las personas con infección por VIH tienen el sistema inmunitario más activado que las personas sanas y que esta activación se reduce, pero no se normaliza por completo con el tratamiento antirretroviral. Los resultados del estudio demostraron que la presencia de fenómenos de infección activa se asocia con una mayor activación del sistema inmunitario y que la adición de un nuevo fármaco reduce sensiblemente estas alteraciones. Se confirma así la hipótesis de que el virus puede mantener ciertos niveles de replicación a pesar del tratamiento y que esta replicación puede ser bloqueada mediante estrategias de intensificación de la terapia, lo cual es un paso hacia la erradicación del VIH.

Los investigadores del VIH-1 tienen entre sus retos principales conseguir la erradicación de un virus que ha supuesto una de las pandemias más dramáticas de los últimos treinta años. Una de las vías para conseguir dicho objetivo es buscar estrategias terapéuticas curativas que permitan eliminar los medicamentos tras cierto tiempo de administración sin que por ello reaparezca el virus en sangre. Las investigaciones desarrolladas por los investigadores de IrsiCaixa evidencian por primera vez que el VIH-1 puede seguir infectando células a pesar de los medicamentos.

Estas observaciones permitirán reorientar las estrategias de tratamiento hacia la erradicación viral y, por lo tanto, hacia la curación del sida.

Figura: Impacto de la intensificación con raltegravir en las formas de ADN viral circular (1/2 LTR circles) en pacientes con carga viral suprimida por el tratamiento HAART. Raltegravir bloquea la integración de ADN viral y promueve la formación de las formas de ADN circulares. En la presencia de Raltegravir, las formas de cADN viral lineales son bloqueadas y subsecuentemente son circularizadas por los enzimas de reparación celular formándose las formas de ADN viral circular. Por lo tanto, en la presencia del inhibidor de integrasa Raltegravir, existe un incremento de las formas de ADN circular cuando se inhibe la replicación viral.

María José Buzón

Hospital Germans Trias i Pujol

Institut de Recerca de la SIDA IrsiCaixa

mjbuzon@irsicaixa.es

Referencias

"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.

[View low-bandwidth version](#)