Published on The Well Project (https://www.thewellproject.org)
https://www.thewellproject.org/hiv-information/estrategias-de-investigacion-relacionadas-con-la-cura-del-vih

Estrategias de investigación relacionadas con la cura del VIH

Submitted on Aug 15, 2023

Image

©iStock.com/gevende

Read this fact sheet in English.

Índice

- Diferentes tipos de cura
- Agentes revertidores de la latencia ("patear y matar")
- Estrategias para bloquear y encerrar
- Terapia genética
- Estrategias basadas en la inmunidad
- Enfoques combinados

Aunque parece que algunas personas se han curado del VIH en circunstancias especiales, actualmente no existe una cura general para este virus. Consulte nuestra hoja informative, Encontrando una cura para el VIH, para obtener información sobre los retos generales que plantea el desarrollo de dicha cura y lo que la investigación significa para las mujeres. La hoja informativa actual ofrece información sobre lo que los científicos están intentando hacer para desarrollar una cura.

Diferentes tipos de cura

Hay varios términos actualmente usados en la investigación relacionada a la cura del VIH. Todos ellos suponen que una persona ya no necesita tomar los medicamentos contra el VIH, al menos durante largos períodos de tiempo:

- Erradicación o eliminación completa: eliminar todo el virus de todos los lugares del cuerpo; a veces denominado como una "cura completa"
- Control duradero sin antirretrovirales (TAR): el VIH aún puede estar en el cuerpo, pero no está activo; el cuerpo no se ha deshecho completamente del VIH, pero el virus no puede afectar la salud y no se puede transmitir a otros; a veces también denominado "cura funcional"
- Remisión: un término tomado del campo del cáncer, significa que el VIH ya no está activo en el cuerpo; no hay garantía de control de por vida del virus, y sugiere la necesidad de un monitoreo continuo (para asegurarse de que el VIH aún esté inactivo)

Siga leyendo para informarse sobre las diferentes estrategias que podrían utilizarse para lograr uno de estos tipos de curación. Todas están aún en fase de investigación – algunas se encuentran en fases de investigación más avanzadas que otras. Cada estrategia incluye diferentes formas de lograr lo mismo; por ejemplo, para "patear y matar", se podrían utilizar diferentes sustancias para "despertar" el virus oculto y fortalecer el sistema inmunitario. También existen retos con cada una de estas estrategias, que se explican a continuación.

Agentes revertidores de la latencia ("patear y matar")

También llamado "impactar y matar" (o, más ligeramente, "tocar y eliminar"), el plan de juego aquí es "patear" o "tocar" las células en reposo ubicadas en los reservorios para activarlas, luego "matar" o "eliminar" las células recién activadas cuando el VIH regresa al torrente sanguíneo. Una vez que las células se vuelven activas, ya no están ocultas del sistema inmunitario. Las sustancias que proporcionan la patada se llaman agentes de reversión de la latencia, ya que interrumpen la capacidad del VIH para permanecer inactivo dentro de las células.

Al mismo tiempo, la terapia antirretroviral regular evitaría la infección de células no infectadas con el virus recientemente activo que ha sido pateado en acción. Idealmente, esta estrategia vaciaría los reservorios y libraría así al cuerpo de la infección. Los agentes de reversión de la latencia tendrían que tomarse junto con estrategias para reforzar al sistema inmunitario.

Desafíos con este método:

- Encontrar sustancias (agentes revertidores de la latencia) que activarán de manera segura y efectiva, o impulsarán las células en reposo a la acción
- Asegurar que cada célula infectada con VIH se reactive cuando se "patee", sin dejar intacta ninguna célula infectada
- Asegurar que las células infectadas que entran en acción para comenzar a producir virus terminen muriendo (es decir, la parte de "matar" de "patear y matar"); estrategias para reforzar la capacidad del sistema inmunitario para reconocer y matar las células recién activadas se enumeran a continuación

Estrategias para bloquear y encerrar

En lugar de activar y eliminar las células como en las estrategias de reversión de la latencia, el método de "bloquear y encerrar" intenta silenciar permanentemente el virus latente mediante el uso de agentes que promueven la latencia (LPA, por sus siglas en inglés) para "bloquear" el paso de la transcripción dentro del ciclo de vida de la célula *(en inglés)*. Al pasar el tiempo, esto "encerraría" la parte de la célula o el gen responsable por la transcripción del VIH en un estado profundamente latente. Tener un control permanente de esa parte de la célula significaría que ya no serían necesarios los medicamentos para el VIH. Otro aspecto clave de estas estrategias de "bloquear y encerrar" es que el agente sería específicamente para el VIH (por ejemplo, el gen Tat), así que no bloquearía otros procesos necesarios para sobrellevar otras infecciones.

Los estudios en seres humanos tendrán que comprobar si este tipo de estrategia funcionaría para obtener la supresión durable y libre de tratamiento. Sin embargo, a diferencia de los métodos de reversión de la latencia que son estudiados en el VIH después de ser usados para tratar otras condiciones de salud, ninguna estrategia de bloquear y encerrar ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE. UU. Por lo tanto, ensayos clínicos de estas terapias van atrasadas.

Terapia genética

Existen tres enfoques amplios para la terapia genética:

- *eliminar* genes en el virus que le permiten ingresar e infectar células inmunitarias;
- *agregar* genes a nuestras células inmunes que la harían resistentes a la infección; y
- eliminar las piezas genéticas del VIH que se han integrado en el ADN de las células inmunitarias infectadas.

La primera estrategia busca desactivar el VIH y hacer que no pueda entrar a las células de su cuerpo mediante editar el código genético del virus. Se eliminarían los genes que codifican o proporcionan las instrucciones de fabricación de la capacidad del VIH para entrar a las células. Por lo tanto, el VIH permanecería en el cuerpo, pero sería incapaz de infectar las células de su cuerpo o del cuerpo de otras personas.

El segundo enfoque implica agregar genes a las células inmunes de una persona para protegerles contra el VIH. Sabemos cómo son esos genes protectores porque algunas personas nacen naturalmente con ellos. Estas personas están protegidas por su incapacidad para producir un receptor llamado CCR5 en el exterior de sus células inmunes que el VIH necesita para ingresar e infectar las células.

Un ejemplo popular de este enfoque es Timothy Brown, conocido anteriormente como el "paciente de Berlín". Recibió un trasplante de células madre después de que le diagnosticaron leucemia (una forma de cáncer de la sangre). Las células madre son células que aún no han recibido instrucciones para convertirlas en un tipo específico de célula. Las células madre se renuevan a sí mismas, se desarrollan y se convierten en varios tipos de células, que incluyen varios tipos diferentes de células inmunitarias.

Las células madre que recibió Brown provenían de una persona que estaba naturalmente protegida del VIH por tener genes que carecían de la capacidad de producir un receptor CCR5 funcional, uno de dos receptores de células T al que el VIH necesita unirse para ingresar e infectar las células. Se consideraba que Brown estaba curado del VIH, pero él murió de cáncer en septiembre de 2020.

Parece que un proceso similar fue exitose en dos otras personas. La primera se conoce como el "paciente de Londres" – un hombre llamado Adam Castillejo. La segunda persona, llamada el "paciente de Dusseldorf", también recibió un trasplante de médula ósea para tratar la leucemia. Fue declarado curado del VIH en 2023.

A principios de 2022, los investigadores anunciaron que una cuarta persona – y la primera mujer – ha alcanzado el control del VIH sin TAR tras un procedimiento. La "paciente de Nueva York", que en este momento desea permanecer en el anonimato, es multirracial y también fue diagnosticada de leucemia. Se sometió a un trasplante con células madre de sangre de cordón umbilical, pero de una persona con una mutación CCR5 como en los tres casos anteriores. En el momento de escribir este artículo, sigue en remisión sin medicación contra el VIH.

A mediados de 2022 se anunció la posible curación de una persona mayor, el "paciente de la Ciudad de la Esperanza". Había vivido con VIH durante mucho tiempo y, tras un trasplante de células madre, ha estado libre del VIH sin tratamiento desde 2021.

Otras dos personas viviendo con VIH y cáncer y que recibieron trasplantes de células madre para tratar su cáncer se conocen comúnmente como los "pacientes de Boston". Estas personas dejaron de tomar medicamentos contra el VIH durante un par de años después de los trasplantes y pudieron pasar varias semanas o meses sin que el virus reapareciera. Sin embargo, a diferencia de Timothy Brown, esas personas no recibieron donaciones de células madre de alguien resistente al VIH. Como resultado, aunque parecían no tener evidencia de VIH después de sus trasplantes, el virus eventualmente resurgió en ambas personas después de que dejaron de tomar sus medicamentos contra el VIH.

Otra persona con cáncer que se sometió a un trasplante de células madre, el "paciente de Ginebra", ha permanecido sin el virus durante 20 meses después de dejar la TAR. Había empezado pronto el tratamiento contra el VIH y tuvo una carga viral indetectable durante mucho tiempo antes de recibir un trasplante de un donante que no tenía la mutación CCR5 protectora del VIH. Su carga viral sigue siendo indetectable, pero quedan cantidades muy pequeñas de virus defectuoso. Por ello, los investigadores lo denominan un caso de remisión del VIH, no de curación.

El tercer método de terapia genética utiliza tecnologías relativamente nuevas (por ej. CRISPR) que pueden adherirse con precisión a los genes del VIH que se han integrado en el ADN humano y cortarlos sin dañar la célula ni hacer que funcione mal.

Desafíos con estos métodos:

- Cambiar la secuencia genética o el código puede producir resultados inesperados, incluidos los efectos secundarios no deseados
- Las terapias de células madre requieren eliminar las células inmunitarias existentes de una persona. Este proceso puede involucrar varios tipos de medicamentos y radiación para crear una 'hoja en blanco' para que las células madre recién trasplantadas florezcan y crezcan. Es un proceso largo, incómodo y peligroso. Además, hay pocas personas que son naturalmente inmunes al VIH (pocos posibles donantes de células madre), y el proceso es muy costoso.
- Las técnicas de eliminación de virus necesitarían ser altamente específicas (eliminar solo material genético del VIH y no material genético humano) y altamente sensibles (capaces de encontrar casi todas las células infectadas)

Estrategias basadas en la inmunidad

Las estrategias basadas en la inmunidad funcionan mediante el refuerzo del sistema inmunitario para que pueda sacar las células infectadas y lograr una cura. Los científicos están analizando tres métodos principales:

- Anticuerpos ampliamente neutralizantes (bNAb, por sus siglas en inglés): cuando nuestras células inmunitarias atacan y destruyen a los invasores como el VIH, muestran fragmentos del virus, conocidos como antígenos (proviene de generadores de anticuerpos) — en sus superficies. Un anticuerpo es una proteína que se une a un antígeno como una llave que se ajusta a un candado. Cuando un anticuerpo se ha emparejado con un antígeno, ha marcado al intruso para su destrucción por las células inmunes. Los anticuerpos del VIH ampliamente neutralizantes pueden reconocer y apuntar a la destrucción de varias cepas diferentes de VIH, a diferencia de los anticuerpos estándar, que generalmente solo pueden adherirse a antígenos de una sola cepa del virus.
- Células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés) e interferón-gamma: las células NK destruyen las células infectadas y son una parte importante de la respuesta temprana del cuerpo a las infecciones virales. Las células NK quitan las células infectadas mientras el cuerpo activa a las células T asesinas para que actúen. A diferencia de algunas células inmunitarias, las células NK no necesitan ser infectadas por el VIH para poder reconocer efectivamente al VIH o para poder sacarlo. Los científicos esperan que esta nueva comprensión de cómo funcionan las células NK pueda conducir a una vacuna terapéutica o un control duradero del VIH sin TAR.
- Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR, por sus siglas en inglés): En este método, las células T de una persona viviendo con VIH se modificarían para que tuvieran receptores que las reprogramaran para identificar y eliminar las células infectadas por el VIH. La FDA ha aprobado esta terapia para cierto tipo de leucemia y se está estudiando en otros tipos de cáncer. Se han realizado estudios prometedores en modelos animales. Los ensayos clínicos que exploran las células T CAR como enfoque para curar el VIH han comenzado en humanos.

Alrededor del 0.5 por ciento de las personas viviendo con VIH en todo el mundo que adquirieron el virus siguen teniendo cargas virales bajas y recuentos elevados de CD4 sin haber tomado nunca medicamentos para el VIH. Se les llama "controladores de élite". Una de ellas es Loreen Willenberg. Tras contraer el VIH en 1992, pero sin evolucionar a un empeoramiento de la enfermedad ni al SIDA, ella participó muchos años en estudios de investigación, con la esperanza de que el camino hacia la cura del VIH incluyera lo que los científicos pudieran aprender de sus células únicas. En 2011, los investigadores se dieron cuenta de que no podían encontrar ningún virus dentro del cuerpo de Willenberg que pudiera hacer copias de sí mismo (replicarse), ni siquiera en los reservorios. El virus se había eliminado por completo de su cuerpo por sí solo. En 2021 se descubrió que esto había ocurrido con una segunda mujer en Argentina, conocida como la "paciente Esperanza". Ahora, el trabajo de los científicos consiste en averiguar cómo repetir el proceso en otras personas. Estos casos están inspirando los esfuerzos de investigación hacia enfoques de "bloquear y encerrar" (ver más arriba) para impedir que el VIH se replique dentro del cuerpo.

Retos de los métodos basados en la inmunidad:

- Tanto los anticuerpos ampliamente neutralizantes como las células NK son difíciles de encontrar. Ocurren solo en una pequeña minoría de personas y es posible que no puedan ingresar a todas las partes del cuerpo donde se esconde el VIH.
- Estimular el sistema inmune puede aumentar la cantidad de células que el VIH puede atacar para la infección
- Hay muchas cepas diferentes de VIH y el VIH muta o cambia muy rápidamente. Esto puede hacer que incluso los anticuerpos ampliamente neutralizantes sean ineficaces con el tiempo.

Los expertos creen que las personas pueden necesitar recibir una combinación de anticuerpos ampliamente neutralizantes, así como los regímenes de tratamiento de VIH actuales incluyen múltiples medicamentos.

Enfoques combinados

Lo más probable es que necesitemos una combinación de enfoques para lograr un control continuo del VIH sin medicamentos contra el VIH. Los científicos están investigando formas seguras de combinar diferentes enfoques de investigación para la cura del VIH.

The Well Project desea agradecer a Karine Dubé, DrPH (UNC-Chapel Hill) y Danielle M. Campbell, MPH (Universidad Charles R. Drew) por las minuciosas revisiones y actualizaciones del contenido de la hoja informativa en 2022; así como a Rowena Johnston, PhD (amfAR) y David Evans (Project Inform) por su ayuda en la autoría de la edición original de esta hoja informativa.

Additional Resources

Seleccione los enlaces siguientes para obtener material adicional relacionado con las estrategias de investigación relacionadas con la cura del VIH.

- ¿Se acercan los científicos a la cura del VIH? (TheBody) (en inglés)
- Ensayos de Investigación para una Cura (Grupo de Acción para el Tratamiento) (e…
- Ilustraciones sobre la cura del VIH (Youth4Cure, Universidad de California, San…
- #Cura (POZ) (en inglés)
- 5 estrategias para curar el VIH (Fundación Desmond Tutu contra el VIH) (en ingl…
- Conozca al paciente de Londres: Adam Castillejo (amfAR) (en inglés)
- Una tercera persona viviendo con VIH se ha curada gracias a un trasplante (Meds…
- El paciente de Düsseldorf, a menudo pasado por alto (CATIE) (en inglés)
- Una excepción a la regla (POZ) (en inglés)
- Investigación para la cura del VIH (Institutos Nacionales de Salud de EE. UU.) …
- Estrategias de curación del VIH (Weill Cornell Medicine) (en inglés)
- La investigación sobre la cura del VIH carece de diversidad desde las primeras …
- Hoja informativa sobre la investigación de la cura del VIH (Grupo de Acción par…
- Aún no tenemos cura para el VIH. Pero tenemos una estrategia mejor para encontr…
- Nuevo caso de remisión del VIH: el 'paciente de Ginebra' es un salto potencial …
- En remisión un sexto paciente con infección por virus de inmunodeficiencia huma…

thewellproject

@ 2023 thewellproject. All rights reserved.