



Trabajo fin de Grado
Grado en Biología

El VIH:
El origen, la patología y el tratamiento

Autor:
Juan Zayas Buesa
Directora:
Isabel Smith Zubiaga

RESUMEN

The HIV (Human Immunodeficiency Virus) is a very important disease in the world, with approximately 35 million people infected. In this study we have tried to expose the main characters of the virus, explaining the disease and the illness associated to the HIV. Besides, we have explained the antiretroviral treatments that are the most important weapon against the HIV. However, any of these treatments do not eliminate the HIV in the human body. For this reason, we have been looking for the new treatments and researches that have been development in the last years, including vaccines and genetic resistance.

In addition, we have described the situation of the SIV (Simian Immunodeficiency Virus) in Africa, because it is the origin of the disease. The prevalence of the virus in primates population is something that have being studied for the last years, because it could be a new threat to the human population.

Finally, we have proposed the researches lines that seems to be more effective and the ones that, in a future, could eliminate the virus in the human body.

ÍNDICE

- Introducción
 - Objetivo
- Material y métodos
- VIH: el origen y su expansión
- Ciclo y vida del VIH
- Patogenia del VIH
- Fases de la enfermedad
- Tratamiento contra el VIH
- Estado actual del VIH en poblaciones humanas
- Los simios africanos: reservorio original del virus
- Estrategia y futuro contra el VIH
 - Desarrollo de vacunas y nuevos enfoques para la erradicación del VIH en poblaciones humanas
 - Vacunas contra el VIH
 - Otros caminos hacia la erradicación del VIH
 - Resistencia al VIH
 - Cura funcional del VIH
 - Reservorio del SIV: Control sobre las poblaciones de primates.
- Enfoque y perspectiva personal.
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana, VIH, es el causante de la enfermedad conocida como el SIDA (Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida). Se trata de una de las enfermedades más extendidas en el ser humano durante las últimas décadas, calculándose que cerca de 35 millones de personas están infectadas por este virus (un 0,5% de la población mundial) ⁽¹⁾. Se trata de una infección que invade las células del sistema inmune destruyéndolas o impidiendo que realicen su función correctamente.

El VIH ataca al sistema inmune, concretamente, a los linfocitos T-CD4. Las personas infectadas con este virus muestran unos niveles de defensa más bajos que personas no infectadas. Esto conlleva la aparición de otras enfermedades causadas por patógenos oportunistas que se aprovechan del incorrecto funcionamiento del sistema inmune ⁽²⁾.

Hoy en día existen tratamientos eficaces que reducen los niveles del virus en la sangre hasta niveles imperceptibles. Esto lleva a una recuperación del sistema inmune alcanzando los mismos niveles que personas no infectadas, por lo que las personas enfermas que son tratadas de manera eficaz, pueden llegar a tener una vida similar a la de personas no infectadas. Sin embargo, todavía no existe ningún tratamiento capaz de eliminar por completo el virus que infecta al cuerpo humano. En países desarrollados, el nivel de contagio y transmisión del VIH se mantiene casi constante debido a los tratamientos actuales, dado que los niveles de copias virales en sangre de personas tratadas son lo suficientemente bajos como para que el virus no sea capaz de infectar a otras personas. Sin embargo, en países con menor acceso a los tratamientos, la población infectada continúa aumentando alarmantemente ⁽⁴⁾.

La transmisión del virus entre humanos se produce por contacto de fluidos corporales. Las vías más comunes de transmisión son: las relaciones sexuales, el uso compartido de agujas contaminadas con VIH (consumidores de drogas intravenosas, agujas de tatuajes...), las transfusiones de sangre y de manera congénita entre madre-hijo.

Además del contagio entre humanos, en países africanos continúan apareciendo casos de contagio procedentes de primates infectados ⁽⁴⁾. Esto nos ha llevado a plantearnos la estrategia tomada por el ser humano para combatir el virus del VIH. Actualmente existe un reservorio del virus no conocido que se mantiene en primates infectados con el SIV, siendo un posible nuevo foco de contagios para el ser humano.

Objetivo del trabajo

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión completa del virus del VIH. En primer lugar describiremos el origen y el ciclo de vida del VIH; las distintas fases de la enfermedad, y sus características; los tratamientos actuales y su acceso en distintos países; el estado actual de la enfermedad; y los posibles reservorios del virus, tanto en humanos como en simios africanos. Adicionalmente, trataremos de determinar los posibles futuros caminos hacia el final de esta enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Al tratarse de una revisión bibliográfica hemos basado nuestra investigación en la lectura de las publicaciones actuales (tanto artículos científicos como libros publicados) para la comprensión y profundización del tema que queríamos tratar.

Los primeros libros utilizados fueron libros de referencia en la lectura académica sobre microbiología y virología, con el objetivo de conseguir un mayor entendimiento de los virus en sí y, más concretamente, del funcionamiento del VIH. Posteriormente, buscamos una lectura más detallada, la cual se centrara en los tratamientos actuales y las distintas situaciones del VIH en diferentes países.

En cuanto a los artículos científicos, utilizamos principalmente la base de datos del NCBI y del PLoS, en las cuales buscamos artículos de diversos temas todos ellos relacionados con el VIH. Por un lado, buscamos artículos que hicieran referencia a los últimos tratamientos antirretrovirales y, por otro lado, nos centramos en estudios realizados acerca de la situación y del tamaño del reservorio del VIH. A la hora de determinar y buscar artículos utilizamos dos métodos distintos. El primero en la página del NCBI y del PLoS, a través de una búsqueda de palabras clave entre las que incluimos “vaccine”, “reservoir”, “primate” o “barrier” como ejemplos más frecuentemente utilizados. El segundo método consistía en una vez encontrados artículos cuya información nos aportaba nuevos datos para nuestro trabajo, procedíamos a revisar la bibliografía de los mismos, centrándonos en aquellos puntos que durante la lectura del artículo nos habían aportado más información para nuestro trabajo. De manera que en cada artículo que íbamos leyendo y profundizábamos más en el tema.

Adicionalmente, mi experiencia profesional al haber trabajado en Gilead Science, una farmacéutica especializada en tratamientos antivirales y cuya actividad principal son los

tratamientos contra el VIH, me permitió conocer de primera mano cuales son los tratamientos más eficaces y cuáles son las tendencias actuales en el tratamiento del VIH.

VIH: EL ORIGEN Y SU EXPANSIÓN

Inicialmente, el origen del VIH fue un tema muy controvertido debido al desconocimiento inicial sobre la enfermedad y el virus que la provocaba. Los primeros casos conocidos de SIDA fueron detectados a comienzos de la década de 1980 en Estados Unidos. Estos pacientes presentaban infecciones oportunistas que sugirieron que los pacientes sufrían un tipo de supresión de la inmunidad mediada por las células ⁽⁴⁾. En un principio la enfermedad se denominó GRID (Gay-related immune deficiency), dado que los primeros pacientes fueron homosexuales. Sin embargo, comenzaron a aparecer también los primeros casos en heterosexuales en los siguientes años. Esto llevo a cambiar la denominación de esta enfermedad a SIDA en 1982.

Tras estos primeros casos, comenzaron a diagnosticarse numerosos pacientes con los síntomas del SIDA en distintas ciudades y países. Esto creó una alarma social, llegando a la conclusión de la existencia de una pandemia a nivel global. Ante esta situación se trató de determinar de dónde provenía la enfermedad y que agente la causaba. Inicialmente, en los años 80 se identificó al paciente cero causante de la diseminación de la enfermedad en un asistente de vuelo homosexual que había tenido relaciones con varias personas de distintos países y que por trabajo había volado a países africanos. Sin embargo, pronto la CDC (Centro de control y prevención de enfermedades de EE.UU) desmintió esta hipótesis dado que consideraba inviable que una sola persona hubiese infectado a tantas personas de distintos países, aunque sí señalaron que se trataba de una enfermedad que se transmitía muy fácilmente. Adicionalmente, aparecieron casos de SIDA anteriores a este primer paciente cero ⁽⁴⁾, que invalidaban la hipótesis de un sólo paciente cero.

La razón principal de la rápida expansión del virus se debió al gran desconocimiento del mismo. Determinados comportamientos, la reutilización de agujas mal esterilizadas (tanto en vacunaciones como usadas por drogadictos) y las transfusiones de sangres infectadas provocaron está rápida pandemia.

No fue hasta 1983 cuando el Instituto Pasteur de París describió el retrovirus causante de esta enfermedad. En 1986 se le dio el nombre de Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Este primer virus aislado se denominó VIH-1 dado que, posteriormente, se aisló una segunda cepa

similar que se llamo VIH-2, siendo este segundo virus menos infeccioso y con una progresión a menor velocidad que el VIH-1 ⁽⁴⁾.

Hoy en día, el origen de ambas cepas de VIH se ha determinado en África, en concreto en un virus similar, el SIV (virus de la inmunodeficiencia en simios). Este virus afecta tanto a poblaciones de chimpancés como a la de otros monos.

La razón de que existan 2 subespecies del VIH, el VIH-1 y el VIH-2, se debe a que distintas especies de primates portaban cepas similares del SIV, que se transmitieron al ser humano. El VIH-1 procede del chimpancé (*Pan troglodytes*) y es denominado SIV_{cpz}. Dentro del VIH-1 existen 3 cepas similares pero que se ordenan en distintos grupos: M, N y O. Por otro lado, el VIH-2 procede del Mangabeye gris (*Cercocebus atys*) de la familia *Cercophitecidae*, y es denominado como SIV_{sm} ⁽³⁾ teniendo también 2 subgrupos: el A y el B. El VIH.2 es menos virulento en comparación con el VIH-1 ⁽²⁾ como ya hemos comentado anteriormente.

La datación hecha del SIV_{cpz} se encuentra entre el año 1266 y 1685, mientras que el SIV_{sm} se data en un periodo más cercano, entre 1729 y 1875. Ambas cepas de SIV (SIV_{sm} y SIV_{cpz}) muestran niveles poco virulentos en los individuos infectados. Se trataba por tanto de una infección que afectaba a pocos individuos primates, en los cuales no se desarrollaba ninguna enfermedad dado los bajos niveles del virus en el animal. Por este motivo, los individuos morían sin apenas expandir el virus y sin que este llegase a convertirse en una epidemia ⁽³⁾. Este hecho explica la diferencia temporal entre las estimaciones del origen del SIV y del VIH.

A pesar de que los primeros casos diagnosticados en seres humanos fueron en los años 80, se estima que a principios del siglo XX se produjo la transmisión del virus desde estas especies de primates al ser humano. La transmisión del SIV al ser humano en forma de VIH en sus 2 subespecies se ha calculado que fue en décadas distintas y geográficamente en lugares distintos (ver imagen 1). El VIH-2 procede de contagios en Costa de Marfil en la década de 1930. Por el contrario, la evolución del SIV_{cpz} al VIH-1 se produjo en Camerún, pero en este caso las subcepas M, N y O se originaron en intervalos de tiempo muy distintos. Esto nos indica que un factor externo ambiental no fue necesario para producir el contagio al ser humano ⁽³⁾.

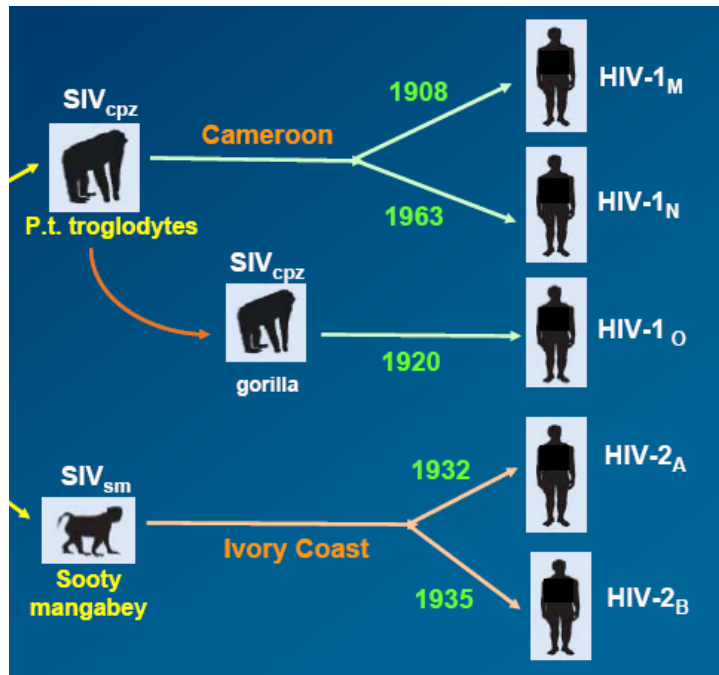


Imagen 1. Esquema y origen del VIH-1 y VIH-2.

Existen varias teorías sobre cuál fue el método de transmisión del SIV al ser humano ⁽⁴⁾, sin embargo la teoría más aceptada se atribuye una zoonosis viral. El contagio se produjo debido a las costumbres y comportamientos alimenticios en África, en las cuales la caza de primates para su consumo es una práctica habitual. La sangre y la carne de los primates cazados fueron consumidas propiciando la infección del SIV en humanos. Posteriormente, el SIV se adaptó a su nuevo huésped transformándose en el VIH ⁽⁴⁾.

Adicionalmente, la inestabilidad política de algunos países africanos durante el siglo XX, con continuas guerras y movilización de refugiados; el escaso acceso y los medios básicos de la sanidad, con vacunaciones masivas reutilizando agujas sin esterilizar por la escasez de medios; contribuyó a una rápida expansión del virus entre las población humana.

CICLO Y VIDA DEL VIH

El VIH se clasifica dentro del género *Lentivirus* que a su vez se clasifica dentro de la familia de los *Retroviridae*. Los retrovirus son una familia caracterizada por ser virus cuyo genoma es RNA y para comenzar su ciclo replicativo, debe copiarse a DNA antes de la integración. Es decir, el RNA transfiere la información al DNA a través de la transcriptasa inversa para poder integrarse en el genoma de las células hospedantes y así replicarse ⁽²⁾. Dentro de esta familia de virus, se clasifican como ya hemos comentado los denominados *Lentivirus* caracterizados por tener un periodo de incubación largo, como es el caso del VIH.

El virus del VIH tiene tropismo celular, concretamente tiene afinidad para dirigirse a los linfocitos T-CD4, infectándolos a través de receptores y correceptores (4). El receptor mayoritario para el VIH es el CD4 que es muy abundante en los linfocitos T. Además, el virus también muestra afinidad por el correceptor CCR5. Como se puede ver en la imagen 2, el virus se une a la célula a través de estos receptores y es entonces cuando el RNA viral entra en la célula.

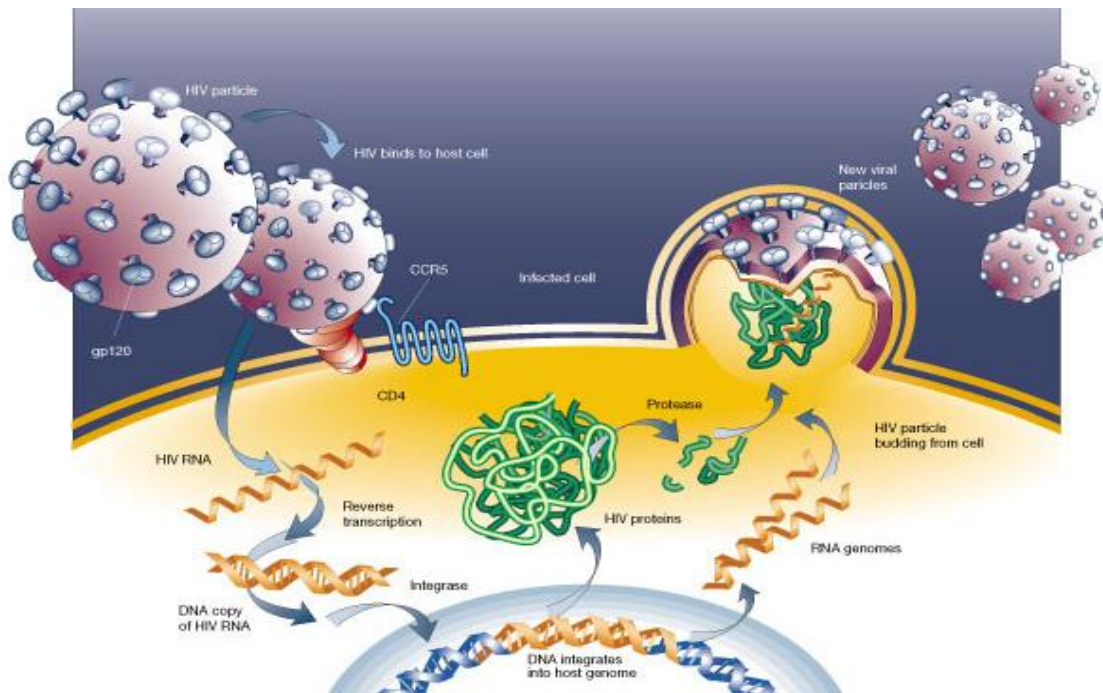


Imagen 2. Esquema del ciclo replicativo del VIH.

Una vez que el RNA viral se encuentra dentro del citoplasma, es convertido en DNA a través de la transcriptasa inversa codificada por el propio virus. El DNA viral es transportado al núcleo donde se insertará en el DNA del linfocito gracias a la acción del enzima integrasa. Tras la inserción del DNA viral, este utiliza la propia maquinaria del linfocito para transcribirse. Este RNA viral es leído por los ribosomas del linfocito, traduciéndolo en largos péptidos que serán cortados a través de una proteasa del propio virus para producir las proteínas virales.

Tanto el RNA transcrito como las proteínas traducidas se desplazan hacia la membrana celular donde serán empaquetadas en nuevas partículas virales, liberando nuevos virus que infectarán a otros linfocitos.

PATOGENIA DEL VIH

Como ya hemos comentado, el VIH infecta principalmente a los linfocitos T-CD4. Estas células son parte del sistema inmunológico y son las encargadas de iniciar la defensa contra cualquier patógeno. A través del Complejo de Histocompatibilidad I, el linfocito T-CD4 detecta los antígenos y envía una señal a los linfocitos T-CD8 y a los linfocitos B (ver imagen 3) que son las células citotóxicas, y las encargados de luchar contra el patógeno. Por lo tanto, el VIH provoca un fallo en los linfocitos T-CD4 deteniendo la cadena del sistema inmunológico e impidiendo que el cuerpo humano se defienda ante cualquier patógeno.

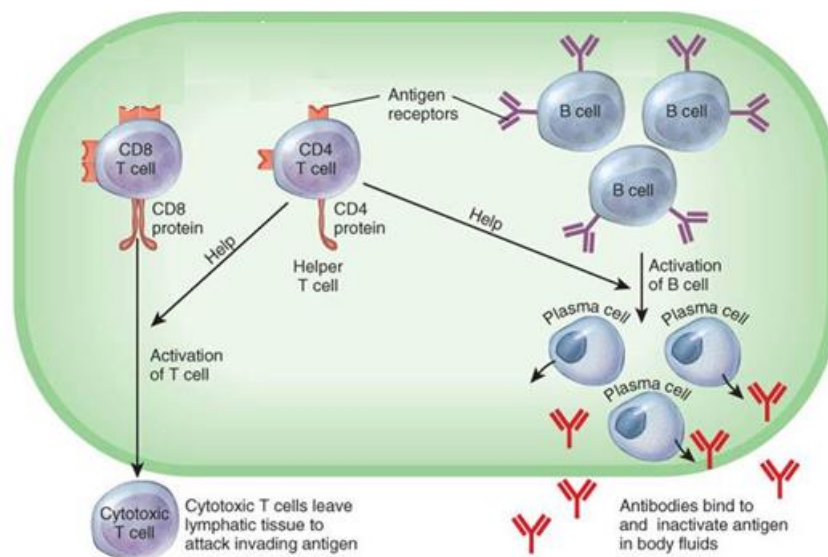


Imagen 3: Esquema de la activación de los linfocitos TCD-8 y B.

FASES DE LA ENFERMEDAD

Los 2 criterios fundamentales para evaluar el estado de la enfermedad y la eficacia del tratamiento son el número de linfocitos por mililitro (ml) y el número de copias de RNA virales por ml. Se trata de parámetros que tienen una relación inversa, dado que el incremento de copias de RNA viral, provoca un descenso del número de linfocitos.

Ambos parámetros son utilizados a la hora de establecer el nivel de la enfermedad y la situación en la que se encuentra cada paciente, como veremos más adelante en los siguientes epígrafes.

Tras la infección del virus, se produce la primera etapa de la enfermedad conocida como Infección primaria por VIH. En esta etapa, el virus comienza a replicarse a gran velocidad pero no aparecen, inicialmente, ningún síntoma indicativo de la enfermedad. El virus indetectable comienza a expandirse y a colonizar nuevos tejidos. Durante esta primera fase, la carga viral tiene un crecimiento muy elevado, produciendo un fuerte descenso de los linfocitos T-CD4, que contribuye al deterioro del sistema inmune y, por consiguiente, a la aparición de infecciones oportunistas. Como consecuencia de estas infecciones, a partir de las semanas 2-6, después de la infección ⁽⁴⁾ por el VIH, comienzan a aparecer los primeros síntomas que se conocen como síndromes de infección aguda; consistiendo en fiebre, dolores musculares y erupciones cutáneas causadas por infecciones de patógenos entre otros síntomas.

La segunda etapa de la enfermedad es conocida como la fase asintomática, que tiene una duración aproximada de 10 años, en la cual el virus continúa replicándose de manera progresiva pero con una velocidad no tan acusada. La carga viral en sangre se estabiliza y el descenso de los linfocitos se reduce. Sin embargo, este descenso prolongado de linfocitos hace que el sistema inmune se encuentre en un estado aún peor y las infecciones oportunistas aumenten, pudiendo sufrir el paciente varias enfermedades al mismo tiempo.

La tercera y última etapa de la infección es la conocida como SIDA, que sin tratamiento acaba con la vida del paciente en 2-3 años. Durante este periodo, la replicación viral continúa y el recuento de linfocitos continúa descendiendo hasta casi desaparecer, siendo su número menor a 200 por ml. El VIH produce la muerte de la persona afectada directamente, sino que debilita enormemente el sistema inmune impidiendo que este combata otras infecciones ⁽⁴⁾. En este momento, el número de infecciones oportunistas aumenta y es cuando aparece el riesgo de muerte.

Entre las infecciones oportunistas asociadas comúnmente con el VIH destacan infecciones microbianas como la candidiasis, el herpes cutáneo o las neumonías. Adicionalmente, la inserción del DNA viral en el genoma tiene un efecto oncogénico produciendo numerosas neoplasias, como el sarcoma de Kaposi.

TRATAMIENTO CONTRA EL VIH

Existen 5 tipos de terapia contra el VIH. Todos ellos son tratamientos que inhiben una parte fundamental del ciclo de vida del virus (ver imagen 4):

1. Inhibidores a la entrada (IE). Estos compuestos impiden la entrada de los virus en la célula por el bloqueo de la fusión de la proteína de la envoltura viral y la membrana de la célula huésped.
2. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos o no a nucleosidos del VIH (ITIAN o ITINAN). Estos compuestos basan su eficacia en integrarse en los RNA virales para que cuando la transcriptasa inversa comience a transcribir no lo reconozco y se detenga. Esto conlleva la detención de la réplica inversa del RNA viral en DNA viral y por tanto no es capaz de integrarse en el genoma de la célula huésped.
3. Inhibidores de la integrasa (II). Permiten la entrada y la transcripción inversa del RNA viral en la célula huésped, pero impiden la integración del DNA viral en el genoma de la célula huésped, por lo que el virus no es capaz de replicarse.
4. Inhibidores de la proteasa (IP). Una vez que el DNA se ha integrado y replicado, este compuesto inhibe la proteasa viral que hubiera cortado el péptido traducido en proteínas virales necesarias para la formación de nuevos virus.
5. Inhibidores de la maduración (IM). Una vez que el virus se ha replicado, ha traducido y cortado las proteínas virales necesarias para infectar nuevas células, este compuesto inhibe su maduración impidiendo que las proteínas virales y el RNA viral se encapsulen y formen nuevas cápsidas, evitando así la formación de nuevos virus.

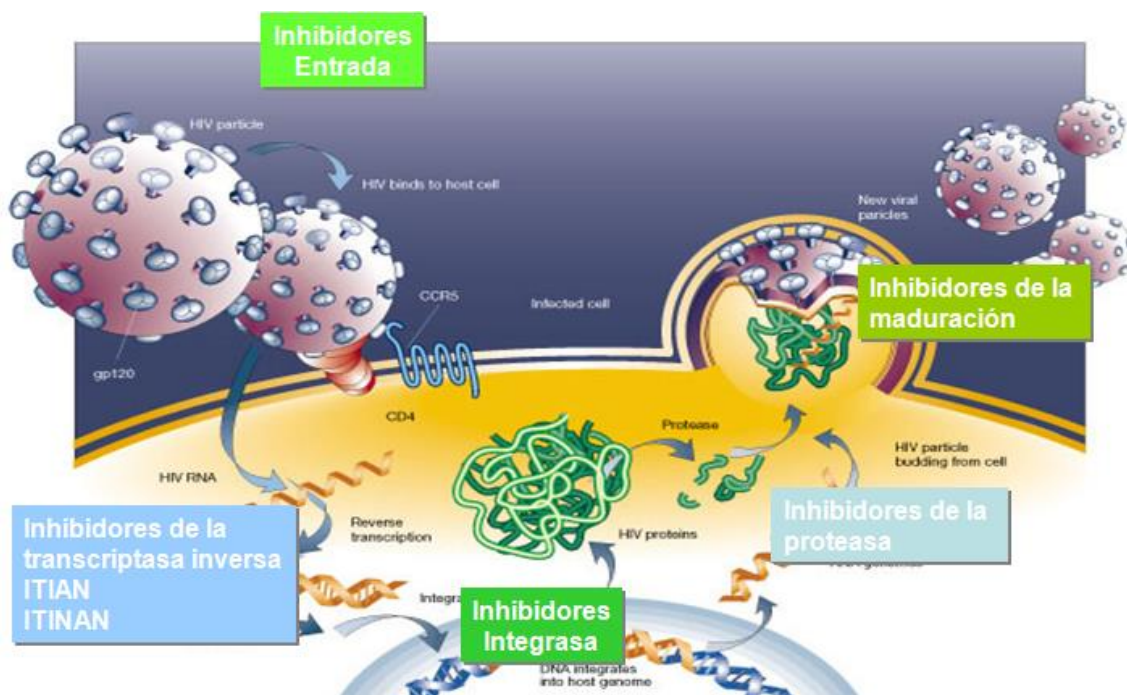


Imagen 4. Momento de actuación de cada tratamiento en el ciclo replicativo del VIH.

El primer medicamento aprobado por la FDA (Food and Drug Administration de EE.UU.) fue Retrovir[®] en 1987 ⁽⁶⁾. Su principio activo, la zidovudina (AZT), es un análogo de la timidina (ITIAN) que inhibe la transcripción inversa del RNA viral. Estos primeros tratamientos fueron denominados como monoterapia debido a que solo se administraba un medicamento contra el VIH. A pesar de obtener, inicialmente, unos beneficios contra la enfermedad, los efectos secundarios que producía en la salud del paciente y las resistencias creadas por el virus, acabaron por disminuir la popularidad del fármaco.

Le siguieron otros medicamentos, también en monoterapia, que mejoraban las prestaciones de la zidovudina, pero que seguían teniendo numerosos inconvenientes. No fue hasta 1996 cuando se publicaron los primeros artículos en los cuales se explicaba la eficiencia del Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA, o *HAART en sus siglas en inglés*) ^(4, 6). Este nuevo concepto de tratamiento consistía en la administración de 3 compuestos diferentes que bloqueaban en conjunto la replicación viral. Se trata de terapias combinadas entre 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogo a nucleosido y un tercer compuesto que puede ser entre cualquier de los otros tratamientos que inhiben el ciclo viral (IP, II, ITINAN, IE).

Esta nueva terapia trajo consigo muy buenos resultados ⁽⁶⁾, creando una esperanza para los pacientes. Se trataba de actuar contra el virus lo antes posible y de una manera muy agresiva. Estos nuevos tratamientos muy efectivos consiguen reducir la carga viral del paciente a niveles muy bajos, lo que conlleva una recuperación del sistema inmune aunque, en ningún caso el sistema inmune alcanza los niveles previos a la infección.

El tratamiento tiene una posología complicada dado que los fármacos se deben tomar diariamente. En función del tratamiento elegido (IP, ITINAN, II,...) los pacientes deberán incluso tomar más de una pastilla al día. Actualmente, los tratamientos más avanzados han llegado a incluir en una sola pastilla los tres compuestos necesarios para la efectividad del TARGA. Esta nueva posología está ayudando a muchos pacientes a tener una mejor calidad de vida.

Sin embargo, algunos pacientes se ven obligados a abandonar sus tratamientos o cambiar la combinación de los mismos debido a los numerosos efectos secundarios que padecen y a las resistencias a los medicamentos. Estas resistencias se deben a la alta tasa de mutación de la transcriptasa inversa del VIH, que impide que los fármacos puedan ser efectivos.

Ninguno de estos tratamientos ha conseguido eliminar por completo el virus del paciente y por este motivo, los pacientes que inician tratamiento deben mantenerlo durante toda su vida debido al reservorio existente en algunas células del cuerpo humano. En caso de detener el tratamiento, la replicación del virus volvería a ser realizada, afectando de nuevo al sistema inmune y a la salud del paciente.

Asimismo, otro impedimento al tratamiento del VIH es el coste. Dado que se trata de un tratamiento para toda la vida, el coste por paciente contra el VIH alcanza cifras muy altas que no pueden ser afrontadas por todas las personas infectadas. Este hecho provoca que los tratamientos actuales no lleguen a toda la población infectada.

ESTADO ACTUAL DEL VIH EN POBLACIONES HUMANAS

Según el informe anual publicado por la OMS (Organización Mundial de la Salud), la población infectada por VIH en el año 2012 alcanza una cifra cercana a los 35 millones de personas como hemos comentado en el inicio de nuestro trabajo. Sin embargo, la distribución de esta población es muy desigual. África es el continente más afectado por el virus del VIH, teniendo prácticamente el 70% de la población mundial infectada (ver imagen 5). Por el contrario, los países más desarrollados son aquellos con menor población infectada.



Imagen 5. Estimación promedio de personas infectadas por VIH ⁽¹⁾

Adicionalmente, ver imagen 6, las estimaciones realizadas en este mismo estudio publicado por la OMS sobre los nuevos contagios por VIH, vuelven a ser una vez más mayoritarios en África.

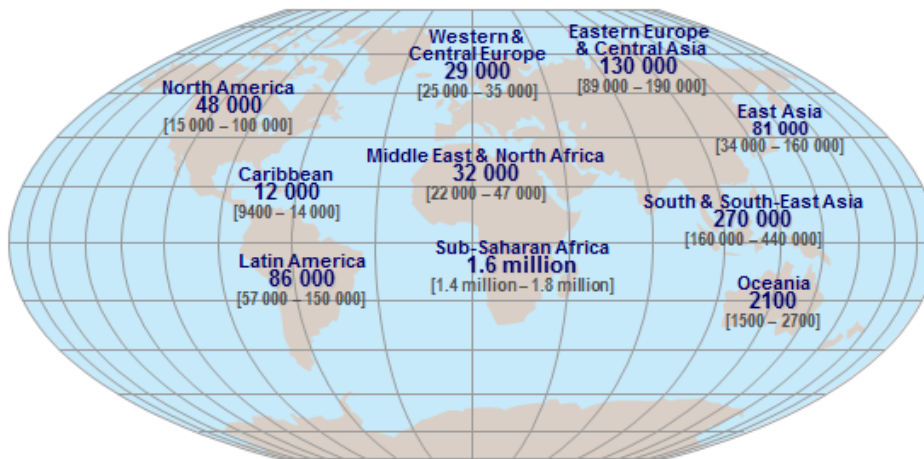


Imagen 6. Estimación de nuevos casos de VIH ⁽¹⁾

El nivel socio-económico parece ser el factor fundamental responsable de esta desigualdad geográfica, condicionado por el distinto acceso a los tratamientos, que a su vez si se administran reducen la posibilidad de contagio; y por las campañas de concienciación realizadas por organizaciones como la OMS, Unicef, la AFA (Aid for Aids) o SEISIDA (Sociedad Española Interdisciplinaria del Sida), que se dedican a inculcar y educar a la ciudadanía en la prevención para la infección del VIH.

A pesar de que los tratamientos actuales y que las medidas de concienciación realizadas tienen un efecto positivo en países desarrollados, en países menos desarrollados (los llamados tercer mundo) no tienen el efecto deseado. La inestabilidad política de estos países y su situación económica hace que los tratamientos no lleguen a la población infectada que, además, no tienen los medios necesarios para prevenir los contagios.

LOS SIMIOS AFRICANOS: RESERVORIO ORIGINAL DEL VIRUS

Un objetivo que está en la mente de muchos investigadores para llegar a controlar el virus es poder determinar la prevalencia del SIV en poblaciones de primates africanos, dado que son el origen de la enfermedad. Por lo tanto, controlando e incluso erradicando el SIV en las poblaciones de primates infectadas, sería un primer paso clave en la erradicación del VIH en el ser humano.

Existen varios estudios realizados acerca de la prevalencia del virus en distintas poblaciones de primates. Se trata de estudios muy complejos ya que es complicado hacer un registro de todas las poblaciones de primates en el continente africano, siendo inviable tratar de analizar a todos los primates para detectar si están o no infectados.

En primer lugar para soslayar la dificultad de analizar a los individuos en estado salvaje se ha optado por métodos alternativos consistentes en analizar muestras de primates procedentes de mascotas, carne para el consumo y excrementos de primates (7, 8, 9). A través de estas muestras alternativas se ha conseguido analizar la prevalencia del virus en determinadas poblaciones y lugares geográficos sin interferir en la naturaleza. Adicionalmente, a través de análisis estadísticos los investigadores han conseguido establecer unas tasas de prevalencia del virus en determinadas poblaciones de primates. Otra restricción con la que se encuentran los investigadores es la inestabilidad política en algunos países africanos lo que les impide la entrada para realizar un correcto estudio. Por estos motivos continúa existiendo un problema dado que grandes regiones africanas no han podido aún ser estudiadas.

Los trabajos de campo encontrados se centran básicamente en poblaciones de chimpancés (analizando el SIV_{cpz}) debido a que es el origen del HIV-1, la cepa más peligrosa del VIH. Las poblaciones estudiadas proceden de Camerún (7, 9) y en Tanzania (8, 10), aunque los chimpancés se extienden desde Tanzania hasta Camerún y Guinea y Sierra Leona (ver imagen 7). En estos estudios el acceso a las poblaciones salvajes de chimpancés es inviable; y por lo tanto, y tal y como hemos comentado anteriormente, se han utilizado métodos indirectos.



Imagen 7: mapa de la distribución geográfica de las distintas especies de Chimpancé y Bonobo

El estudio realizado por Keele B, Van Heuverswyn et al (9) se centró en poblaciones de chimpancés en Camerún, utilizando los excrementos de los chimpancés para analizar indirectamente si los individuos estaban o no infectados con el SIV_{cpz}. Se obtuvieron un total de 599 muestras fecales de las cuales 446 correspondieron a chimpancés, 67 a gorilas y 86 se

quedaron sin determinar. De las 446 muestras se identificaron 82 individuos de los cuales 23 estaban infectados por el virus, dando una prevalencia del 28%.

Adicionalmente, se descubrió que la distribución de los individuos infectados era muy variable y dependía de la situación geográfica de cada población. De este modo, poblaciones cercanas pero separadas por barreras geográficas (como ríos) tenían prevalencias del virus muy distintas entre sí. En la imagen 8 se puede observar las distintas poblaciones analizadas a través de sus excrementos y el porcentaje de prevalencia en cada una de ellas.

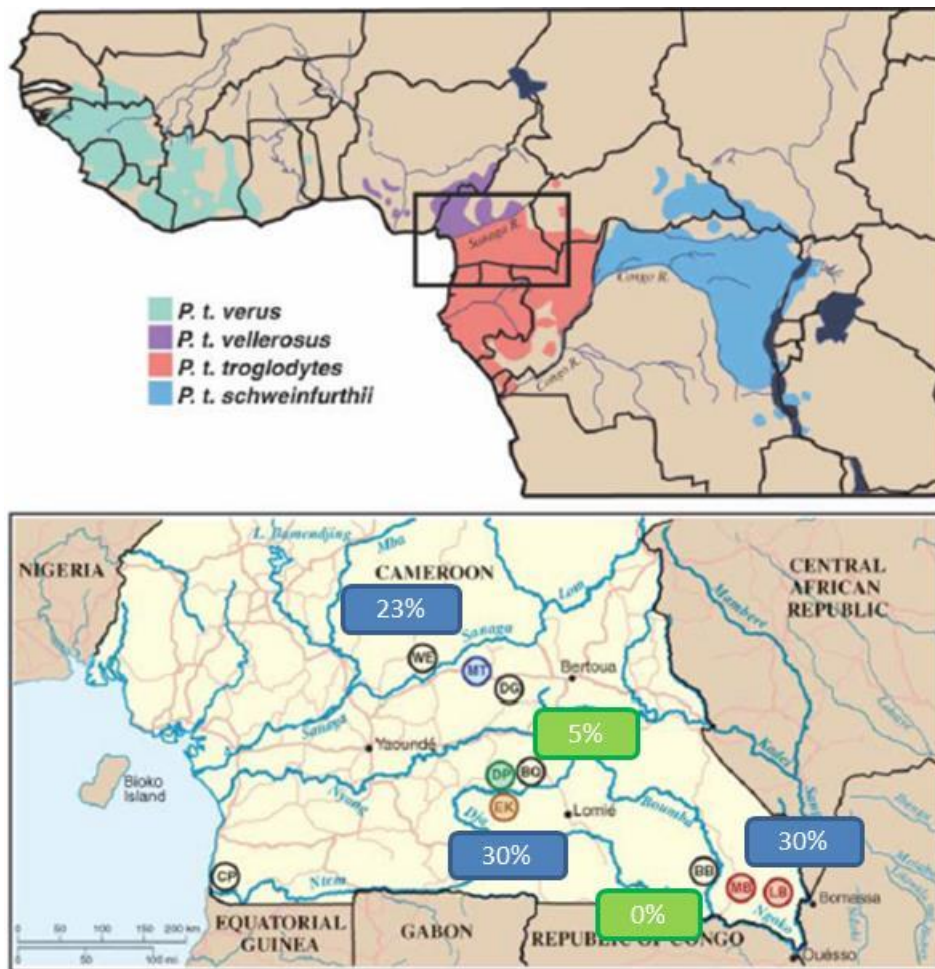


Imagen 8. Distribución y prevalencia de las poblaciones analizadas (9).

Por otro lado el estudio realizado por Rudicell R, Piel AK et al (8) también obtuvo conclusiones similares. En este caso se centraban en poblaciones de chimpancés en el oeste de Tanzania, en concreto en las montañas de Gombe y el valle de Issa (ver imagen 9). Como técnica indirecta también se utilizaron los excrementos de chimpancés recogidos en la zona de estudio. Se recogieron un total de 381 muestras, de las cuales se identificaron 72 individuos. En esta población seleccionada se analizaron los excrementos detectando que 21 chimpancés estaban

infectados con el SIV_{cpz} , alcanzando una prevalencia del 30%. Dentro de estos 21 casos positivos, 2 de ellos habían sido infectados recientemente, indicando que se siguen produciendo nuevos contagios entre las poblaciones de primates.



Imagen 9. Poblaciones de chimpancés analizadas ⁽⁸⁾

Otro aspecto que se destacó en el estudio fue la localización de ambas poblaciones. Se determinó que la cepa de SIV_{cpz} de la población de chimpancés del Valle de Issa era distinta a la cepa que había infectado a los chimpancés de las montañas de Gombe, aunque ambas cepas tenían un ancestro común. Este hecho hizo concluir a los investigadores que el río Malagarasi que separa ambas poblaciones de chimpancés podría funcionar como barrera ante las migraciones de chimpancés, aislándolas y por consiguiente aislando las cepas del SIV .

Este hecho nos hizo tratar de profundizar en el estudio de las posibles barreras geográficas que pudiesen impedir los contagios entre poblaciones. El artículo publicado recientemente por estos mismos autores (Piel AK et al ⁽¹⁰⁾) analiza la posibilidad de que determinadas barreras geográficas impidan la migración de los grupos de chimpancés. Concretamente, se centran en el río Malagarasi de Tanzania y dos poblaciones de chimpancés que viven en orillas opuestas. Para analizar si de verdad el río suponía una barrera se recogieron muestras fecales en ambos lados del río para su posterior análisis en el laboratorio, donde identificaron cuantos individuos habían encontrado y si estaban infectados con el SIV_{cpz} . El objetivo de buscar la infección por el virus fue utilizado para determinar la similitud de las cepas que infectaban a los individuos analizados en cada una de las dos orillas.

Tras recoger las muestras y analizar los resultados, el equipo de Piel AK concluyó que se trataba de la misma cepa la que había infectado a los individuos de las poblaciones de chimpancés de

las dos orillas. Este hecho indicaba que el río Malagarasi (tal y como habían apuntado otros autores) no era una barrera eficaz contra la migración de chimpancés y que por lo tanto no podía ser utilizado como barrera para frenar los contagios por SIV entre distintas poblaciones de primates. Explicaban que, a pesar de que los chimpancés no saben nadar, en determinadas zonas del río y en determinadas épocas del año, el nivel del río era lo suficientemente bajo como para que los chimpancés pudiesen cruzarlo.

Por último, otro tipo de abordaje del origen de la enfermedad fue el estudio realizado por Peeters et al (7) en el que se estudió poblaciones de primates que no fuesen chimpancés, debido a que el contacto humano con otros primates es muy frecuente y puede ser otro origen a una transferencia zoonótica. Este estudio fue realizado en Camerún y se trató de analizar la situación y la prevalencia del virus en otras especies de primates. En este caso también analizaron de manera indirecta la prevalencia del SIV en primates, pero lo hicieron a través de muestras de carne para el consumo y de mascotas. En total recogieron un total de 788 muestras, de las cuales 573 eran carne de mono y 215 eran de mascotas. En la tabla 1 podemos ver un resumen de los resultados obtenidos en el artículo publicado de Peeters et al:

| Infectados | <u>Mascotas</u> | | Infectados | <u>Carne de primate</u> | |
|------------|-----------------|-------------|------------|-------------------------|-------------|
| | Total | Prevalencia | | Total | Prevalencia |
| 25 | 215 | 12% | 106 | 573 | 18% |
| 5 (*) | | 2% | 29 (*) | | 5% |

Tabla 1. Resultados estudio Peeters et al (7). El (*) significa individuos indeterminados.

Como se puede apreciar en la tabla, un total de 131 individuos sobre 788 estaban infectados, obteniendo una prevalencia del 17%. Este sería el porcentaje mínimo de prevalencia, dado que existe un 4% (34 de 788 muestras) en los cuales no se obtuvieron resultados determinantes. Por lo tanto, la se podría alcanzar un 20% de prevalencia en primates no chimpancés en Camerún. Adicionalmente, una parte de estos primates infectados habían sido recientemente infectados por lo que concluían que se seguían dando nuevos casos de contagios. Por otro lado, el bajo porcentaje obtenido en primates utilizados como mascotas, lo atribuían a que no reflejan la tasa real salvaje dado que no se reproducen con otros individuos y, que por lo tanto, no están igual de expuestos al virus que las poblaciones salvajes.

ESTRATEGIA Y FUTURO CONTRA EL VIH

Tras analizar en profundidad el funcionamiento del virus del VIH, los tratamientos actuales y los reservorios tanto en humanos como en primates, podemos afirmar que se trata de una

enfermedad muy compleja, originada por un virus que se encuentra muy extendido en toda la población mundial, aunque muy concentrada en poblaciones africanas.

La infección por el VIH, en países desarrollados, ha pasado de ser una enfermedad mortal a ser una enfermedad crónica controlable. Sin embargo se trata de una enfermedad para la cual todavía no hay cura. Se ha conseguido reducir la carga viral a niveles prácticamente indetectables, pero continúan existiendo células reservorio que mantienen y replican el virus.

Desde el inicio de la terapia antirretroviral en 1986, los medicamentos investigados y estudiados se centraban en datos clínicos e inmunológicos. Sin embargo, actualmente las investigaciones van encaminadas hacia criterios virológicos debido al mayor conocimiento del virus ⁽⁵⁾. Cuanto mejor se conozca como es el virus, más fácil será derrotarlo.

En este trabajo, tratábamos inicialmente de llegar a dos conclusiones que explicaremos a continuación. La primera de ellas era determinar cuál es el camino hacia la erradicación del virus y el fin de la enfermedad. La segunda era determinar la cantidad de reservorio del SIV en primates africanos que seguiría siendo una amenaza hacia un posible contagio para seres humanos.

1. Desarrollo de vacunas y nuevos enfoques para la erradicación del VIH en poblaciones humanas

A día de hoy, existen casos en los que pacientes infectados con VIH han sido curados de la enfermedad. Estos hechos han supuesto un nuevo empuje en la búsqueda del fin del VIH y una dirección sobre la que los investigadores puedan centrarse.

La terapia antirretroviral es efectiva pero no elimina el virus de la sangre del paciente, por lo que no se puede abandonar nunca el tratamiento. Por este motivo, las últimas líneas de trabajo contra el VIH se centran en 2 vías que tratan de eliminar al virus por completo:

- El desarrollo de una vacuna que reactive la actividad de las células dendríticas para mejorar la defensa del sistema inmune.
- EL estudio sobre el gen CCR5, gracias al cual se ha conseguido el primer caso de cura funcional de un paciente con VIH.

Vacunas contra el VIH.

En 1997 el ex presidente estadounidense Bill Clinton, creó un programa cuyo objetivo era desarrollar una vacuna contra el VIH. A través de la lectura de artículos publicados desde 2004, sabemos que se investiga sobre una posible vacuna contra el virus del VIH que elimine el virus por completo en el cuerpo humano y para ello se están realizando distintas investigaciones desde enfoques muy variados ⁽¹¹⁾.

La primera vacuna, llamada *Remune*, trataba de intentar inactivar el virus, actuando contra la envoltura de las proteínas virales e impidiendo la formación de nuevas cápsidas, y por tanto, su diseminación.

Nuevas vacunas le siguieron, pero esta vez se centraban en tratar de activar al sistema inmune para que de este modo las defensas estuviesen mejor preparadas contra el VIH, retrasando así la enfermedad. Así surgieron las vacunas de subunidades; vectores de DNA bacterianos, que introducían plásmidos bacterianos o vectores virales, similar al tipo de vacuna anterior, pero en este caso se trata de introducir un vector viral y que a través del Complejo de Histocompatibilidad I, se activen los linfocitos T-CD8. La vacuna viral más utilizada es conocida como ALVAC, procedente del virus de la viruela del canario (*Canary pox*). Sin embargo, se han realizado numerosos ensayos con resultados muy distintos, pero todos sin llegar a cumplir las expectativas generadas.

El último tipo de vacunas con las que se investiga actualmente son las llamadas vacunas dendríticas que reactivan la actividad de las células dendríticas para reactivar y memorizar la defensa del sistema inmune contra el VIH. Este tipo de vacunas se centran en la actividad de las células dendríticas que se ha investigado que tienen un papel clave a la hora de activar el sistema inmune, teniendo la habilidad de activar a los linfocitos T-CD4 y T-CD8. Estas vacunas dendríticas han sido probadas en ensayos con distinto tipo de resultados ^(11, 12), habiendo obtenido resultados esperanzadores en animales como ratones u otros primates ^(13, 14). Sin embargo, a pesar de haber obtenido mejores resultados que otros tipos de vacunas, no han llegado a controlar la enfermedad y menos aún, a eliminar la enfermedad.

Por este motivo, y por su difícil aplicación y ensayo en pacientes, aún se considera que estas vacunas no serían eficaces como un nuevo tratamiento para sustituir los tratamientos antirretrovirales actuales.

Otros caminos hacia la erradicación del VIH.

Además del desarrollo de vacunas, se ha constatado que existen personas infectadas con el VIH que no presentan ningún efecto de la enfermedad o casos en los que la persona ha sido curada del VIH. Se trata de casos muy concretos, pero que pueden servir de guía a los investigadores hacia una futura erradicación de la enfermedad. En esta sección hablaremos de 2 casos concretos: la resistencia a la enfermedad en determinada población homocigota para el gen CCR5 y la cura funcional en 2 pacientes con VIH.

Resistencia al VIH:

Tras numerosas investigaciones, se ha llegado a la conclusión de que los pacientes homocigotos recesivos para el gen CCR5 tenían una resistencia innata al VIH (4, 11). Este gen es el encargado de producir las quimiocinas, proteínas que forman parte de la respuesta inflamatoria del sistema inmune que se unen a receptores CCR5 de los linfocitos T. Sin embargo, cuando este gen se encuentra en homocigosis para su alelo recesivo, las proteínas traducidas son defectuosas e impiden la unión con el receptor CCR5, a su vez bloqueando la entrada del VIH. Por tanto, las personas adquieren una resistencia innata al VIH. En las situaciones heterocigotas, la persona no es totalmente inmune al VIH, pero sí consigue que su desarrollo sea más lento de lo esperado.

Este gen en homocigosis recesiva se encuentra ausente en África y la mayor parte de Asia y América. Sin embargo es más común en Europa, donde se estima que el 1% es homocigoto del alelo recesivo y un 5%-14% es heterocigoto. Esta diferencia entre continentes, se debe a las infecciones de peste bubónica o viruela que asolaron Europa hace 300 y 500 años, para las que este gen también muestra una resistencia, y por lo tanto, la selección natural favoreció este gen recesivo.

Cura funcional del VIH:

Se denomina cura funcional a aquellos pacientes infectados por el VIH, pero que tras dejar el tratamiento antirretroviral, no muestran síntomas de la enfermedad.

En el 2007, Timothy Brown, un paciente con leucemia e infectado por el VIH, recibió un trasplante de medula ósea. Tras la operación el paciente no solo había sido curado de la leucemia, sino que además no se detectaba el VIH en su cuerpo. Para el trasplante de medula se eligió un donante compatible, y que adicionalmente fuese homocigoto para el gen CCR5, que como ya hemos visto anteriormente, este gen produce una resistencia contra el VIH. Se le

hicieron numerosas pruebas a este paciente, llamado “el paciente de Berlín”, para verificar sus niveles de VIH tras dejar el tratamiento antirretroviral después de la operación y no se detectó DNA viral en la sangre del paciente (6). Además, el número de linfocitos T-CD4 recupero su número habitual. Hasta el día de hoy, se le han hecho numerosos análisis a Timothy Brown y en todos ellos sigue dando negativo al VIH.

El segundo caso de curación funcional del VIH (6), se encuentra en una niña de 3 años que nació con el virus debido a que su madre, infectada por el VIH, no tomo las precauciones necesarias para evitar el contagio. Por lo tanto, 30 horas después del nacimiento, los médicos decidieron administrarle un fuerte tratamiento antirretroviral para evitar la transmisión. Al cabo de unos días, se confirmó que el bebe tenía el VIH. Tras estar recibiendo tratamiento durante 18 meses, la persona que cuidaba de la niña dejó de administrarle, negligentemente, el tratamiento. En el mes 23, las autoridades sanitarias intervinieron, pero para su sorpresa, la niña no presentaba carga viral en su cuerpo, aún sin tomar el tratamiento. Tras 2 años y medio de vida, se le han seguido haciendo numerosos análisis y en todos ellos, la carga viral ha sido indetectable.

Por lo tanto, parece que la opción de entender y utilizar las propiedades del alelo recesivo del gen CCR5, que ha dado estos primeros casos de cura funcional y resistencia contra el VIH, muestran un camino más esperanzador para conseguir la erradicación del virus y la cura de la enfermedad.

2. Reservorio del SIV: Control sobre las poblaciones de primates.

En algunos de los estudios realizados para tratar de estimar la prevalencia del virus en poblaciones de primates africanos, se ha llegado a la conclusión de que determinadas barreras geográficas impiden la migración de los primates, y como consecuencia, delimitan la expansión del virus. A pesar de que hay estudios (Piel AK et al (10) que rechazan esta hipótesis, existen evidencias como es el caso del río Congo que han llegado a impedir la migración de los chimpancés a ambas orillas del río, a sus paso por la República Democrática del Congo, hasta tal punto que las poblaciones se han diferenciado lo suficiente para considerarlas dos especies. Como consecuencia de esta barrera, los chimpancés habitan en la selva de la orilla norte y los bonobos en la selva de la orilla sur (ver imagen 7).

No se puede llegar a la conclusión de que todas las barreras geográficas (ríos, sabanas, selvas...) puedan suponer una barrera al flujo entre poblaciones distintas, pero si se puede afirmar que algunas de estas barreras como el río Congo o los ríos de Camerún en los que habitaban las

poblaciones de chimpancés estudiadas en el estudio de Keele B, Van Heuverswyn et al ⁽⁹⁾, sí han demostrado ser barreras específicas contra el flujo entre poblaciones de primates.

Por lo tanto, en caso de tratar de estimar y controlar la prevalencia del virus SIV en primates, un primer paso sería tratar de determinar que accidentes geográficos sí suponen una barrera al flujo entre poblaciones y cuáles no. Definiendo de esta manera el mapa geográfico africano, será más fácil llegar a controlar las poblaciones que tengan una prevalencia más alta, y de este modo evitar nuevos contagios.

El objetivo de realizar este mapa geográfico sería identificar las poblaciones de primates con mayor prevalencia del SIV, y por tanto más peligrosas para el ser humano. Se trataría de concienciar a la población de que la infección por el SIV es más fácil al estar contacto con estas poblaciones de primates, y por tanto, habría que evitar estas poblaciones.

Sin embargo, todavía queda un gran trabajo en determinar cuál es la prevalencia del SIV en las distintas poblaciones de primates. En estos momentos hay países en las que los investigadores no tienen los medios ni la seguridad para acceder, por lo que serían zonas sin información acerca de la prevalencia del SIV. Y en el resto de países donde los investigadores han comenzado a realizar sus investigaciones, aún quedan muchas poblaciones sin analizar y por tanto se desconoce la prevalencia del SIV.

Finalmente, se puede decir que en caso de querer definir un mapa geográfico de la prevalencia del SIV en las poblaciones de primates africanas, aún queda mucho camino para llegar a definir todas las poblaciones y la prevalencia del virus. Sin embargo, en el caso de que sí se quisiese dar una cifra aproximada de la prevalencia del virus en primates, podemos determinar que la prevalencia del SIV en poblaciones de primates está en un rango entre el 20% y el 30%. Es un rango muy amplio y con pocos estudios que respalden estas cifras, pero sí nos sirve como una primera aproximación para conocer el reservorio del SIV en África.

ENFOQUE Y PERSPECTIVA PERSONAL

Teniendo en cuenta la información recabada en este trabajo y los tratamientos actuales contra el VIH, me gustaría tratar de aportar una solución novedosa, pero arriesgada, en la búsqueda de la curación del VIH. Las últimas vías que se investigan para el tratamiento del VIH se basan en los principios de la ingeniería genética a través de plásmidos bacterianos o vectores virales.

La idea que planteamos desarrolla un nuevo enfoque para eliminar las células infectadas por el VIH. Concretamente, se trataría de introducir en un vector viral, un fragmento de DNA que insertándose en el genoma y activándose, indujese a la apoptosis celular, por lo que podríamos llamarlo “Vector suicida”.

Al tratarse de un vector viral utilizaríamos su propia habilidad para infectar las células diana y así llegar a las células que nos interesan, para que se introduzca en la célula nuestro gen de interés.

Una vez que nuestro vector se ha introducido en la célula, necesitamos que nuestro “gen suicida” se inserte en el genoma. Sin embargo, solo nos interesa que se inserte en aquellas células en las cuales el VIH ya se haya insertado.

Para que se inserte nuestro “gen suicida”, utilizaremos la recombinación homóloga, a través de la cual sustituiremos una parte del genoma por nuestro gen. Este método requiere regiones larga de homología entre el genoma y el DNA recombinante. Con el objetivo de que solo se inserte en células infectadas, a un lado del “gen suicida” diseñaremos una región homóloga al DNA humano, mientras que al otro lado diseñaremos una región homóloga al DNA del VIH. De esta manera, solo habrá recombinación en aquellas células infectadas por el VIH.

Una vez la recombinación haya sucedido, y gracias al promotor incluido, se expresará nuestro gen de interés. Este gen produce la apoptosis celular, y como consecuencia, la eliminación de aquellas células infectadas por el VIH.

La combinación de los tratamientos antirretrovirales y el uso de este “vector suicida” evitarían la replicación del VIH y la eliminación de las células reservorio del VIH tras unos meses de tratamiento.

Esta idea preliminar necesitaría probarse en ensayos clínicos, pero una primera prueba para determinar si produce o no los efectos deseados, y por consiguiente, merece la pena seguir investigando esta vía, sería insertar este vector en un cultivo de células, unas infectadas y otras no, y verificar que las células infectadas son destruidas mientras que las células no infectadas no sufren daño alguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Datos obtenidos de la Organización Mundial de la Salud (www.who.int)
2. Madingan MT, Martinko, JM, Parker J; Brock. Biología de los microorganismos; 2006; Pearson, Prentice Hall; 10ª edición
3. Wertheim JO, Worobey M; Dating the age of the SIV lineages that gave rise to HIV-1 and HIV-2; 2009; PLoS Comput Biol.
4. Shors, T; Virus. Estudio molecular con orientación clínica; 2009; Editorial Médica Panamericana; 1ª edición
5. Najera Morrondo, R. González Lahoz, J.M.; Terapia antirretroviral. Reuniones de consenso sobre la infección por VIH; 1997, SEISIDA (Sociedad Española Interdisciplinaria del SIDA)
6. Datos obtenido de la asociación gTt-VIH (www.gtt-vih.org)
7. Peeters M., Courgnaud V.; Risk to human health from a Plethora of simian immunodeficiency viruses in primate bushmeat; 2002; Emerging Infectious Diseases; volumen 8 – número 5, página 451
8. Rudicell R, Piel AK, Stewart F; High prevalence of simian immunodeficiency virus infection in community of savanna chimpanzees; 2011; Journal of Virology, volume 85 - número 19 página 9918
9. Keele B, Van Heuverswyn F, Li Y; Chimpanzees reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1; 2006; Science, 313(5786), página 523
10. Piel AK, Stewart F, Pintea L, Li Y, Ramirez MA; The Malagarasi River does not form an absolute barrier to chimpanzee movement in Western Tanzania; 2013; PLoS ONE, Volumen 8, Issue 3
11. Garcia F, León A, Gatell JM (HIVACAT); Therapeutic vaccines against HIV infection; 2012; Human Vaccines & Immunotherapeutics 8:5, página 569-581
12. Ross AL, Brave A, Scarlatti G; Progress towards development of an HIV vaccine: report of the AIDS Vaccine 2009 Conference; 2010; The Lancet; volumen 10, página 305-312
13. Pitisuttithum P, Rerks-Ngarm S; Safety and reactogenicity of Canarypox ALVAC-HIV and HIV-1 AIDSVAX B/E vaccination in an efficacy trial in Thailand; 2011; PLoS one, volumen 6, tema 12.
14. Liu, Z, Singh DK; Immunoprophylaxis against AIDS in macaques with a lentiviral DNA vaccine; 2006; Virology – ElServier; volumen 351, páginas 444-454