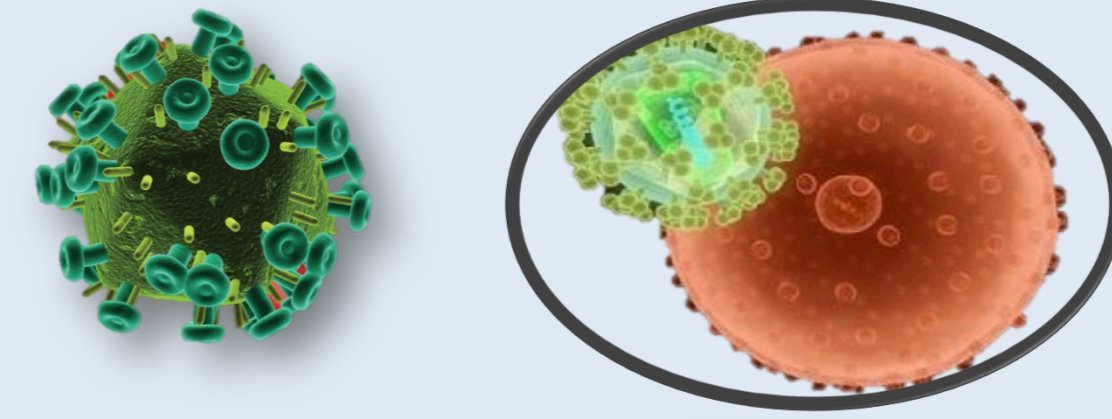




“TERAPIA REACTIVADORA DE RESERVORIOS DE VIH”

Facultad de Farmacia
Universidad Complutense de Madrid

Autora: Lucía Rivero Prieto
Departamento de Farmacología



RESUMEN

Introducción: Los reservorios latentes que forma el VIH en algunos tipos celulares del organismo supone una barrera para la erradicación viral en pacientes infectados.

Método: La realización del trabajo ha conllevado la búsqueda de información en plataformas de datos como Pubmed y libros en formato electrónico.

Resultados: El estado de latencia está asociado a un silenciamiento transcripcional del provirus integrado y es mediado, en parte, por una serie de proteínas conocidas como histonas desacetilasas (HDAC). La reactivación del virus permite su expresión génica y su detección por la respuesta inmune, erradicando de esta manera los reservorios latentes en células infectadas.

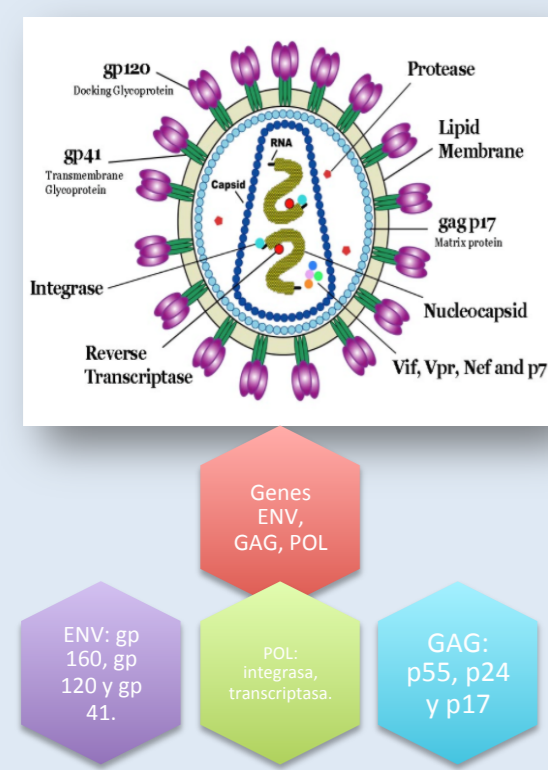
Conclusión: La existencia de reservorios latentes de células infectadas constituyen el mayor obstáculo para la cura del VIH.

INTRODUCCIÓN

El VIH continúa siendo uno de los problemas de salud pública más importantes a nivel mundial.

- El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es un lentivirus (la replicación se da muy lentamente) y es el causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), una condición en la cual el fallo progresivo del sistema inmune permite a ciertas infecciones oportunistas y distintos tipos de cáncer prosperar.
- El VIH infecta células del sistema inmune como los linfocitos T (específicamente TCD4+, macrófagos y células dendríticas)
- El virus del VIH pertenece a la familia Retroviridae, es decir, se trata de un RNA virus.

34 millones infectados



Ciclo vital y replicación

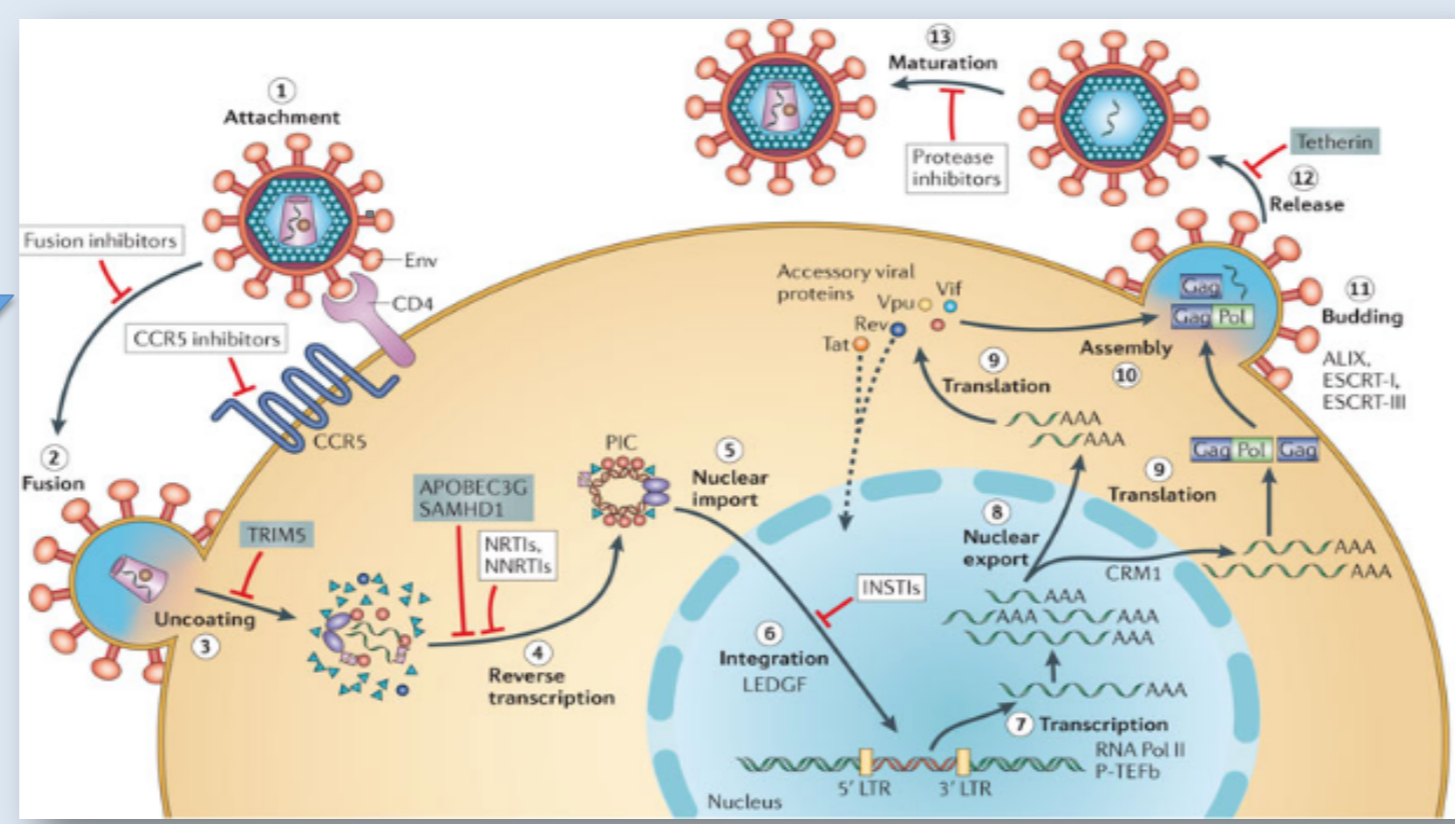


Figura 1. Proceso de replicación del VIH

- El estado de latencia viral es un estado reversible de infección no productiva que permite a algunos virus evadir la respuesta inmune. Los principales reservorios del VIH-1 son los linfocitos T-CD4+.



OBJETIVO

- El objetivo de este trabajo es la revisión de las estrategias terapéuticas actuales para la erradicación de la infección por VIH.

METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica mediante la plataforma de bases de datos Pubmed. Así como los libros y artículos encontrados a partir de Google académico y Google libros.

RESULTADOS Y DISCUSION

- Los mecanismos que juegan un papel en el mantenimiento del estado de latencia se dividen en “cis” y “trans”.
- Los **mecanismos trans** constituyen el estado de activación de las células T CD4+ y engloban una serie de factores capaces de activar la transcripción como son el factor NF-κB y los cofactores Sp1, AP-1, NF-AT e IRF.
- Uno de los factores más importantes en la reactivación viral es el factor NF-κB, que permite la reactivación de la célula T infectada.
- Los **mecanismos cis** se basan en la función de la condensación de la cromatina en el proceso de latencia.

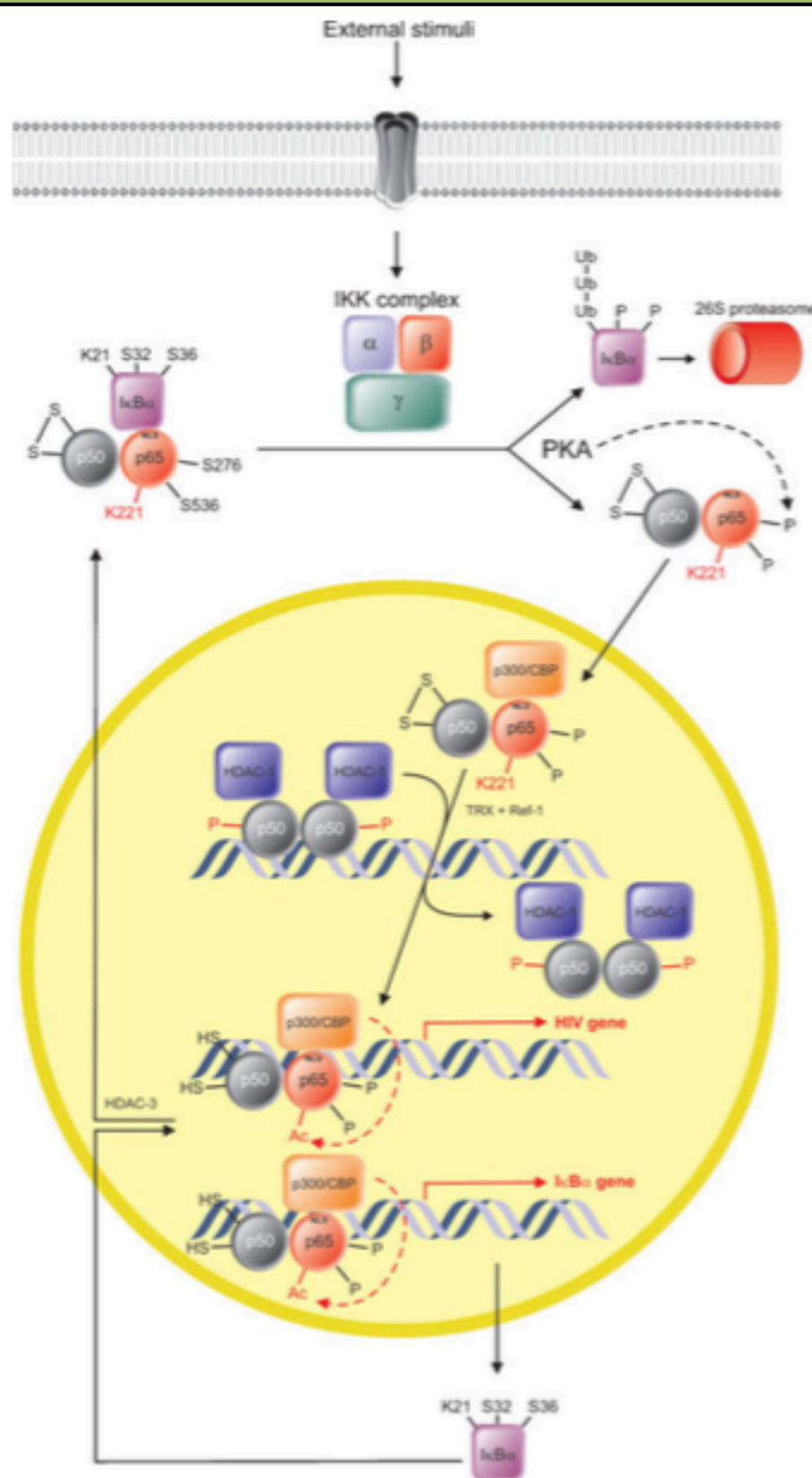
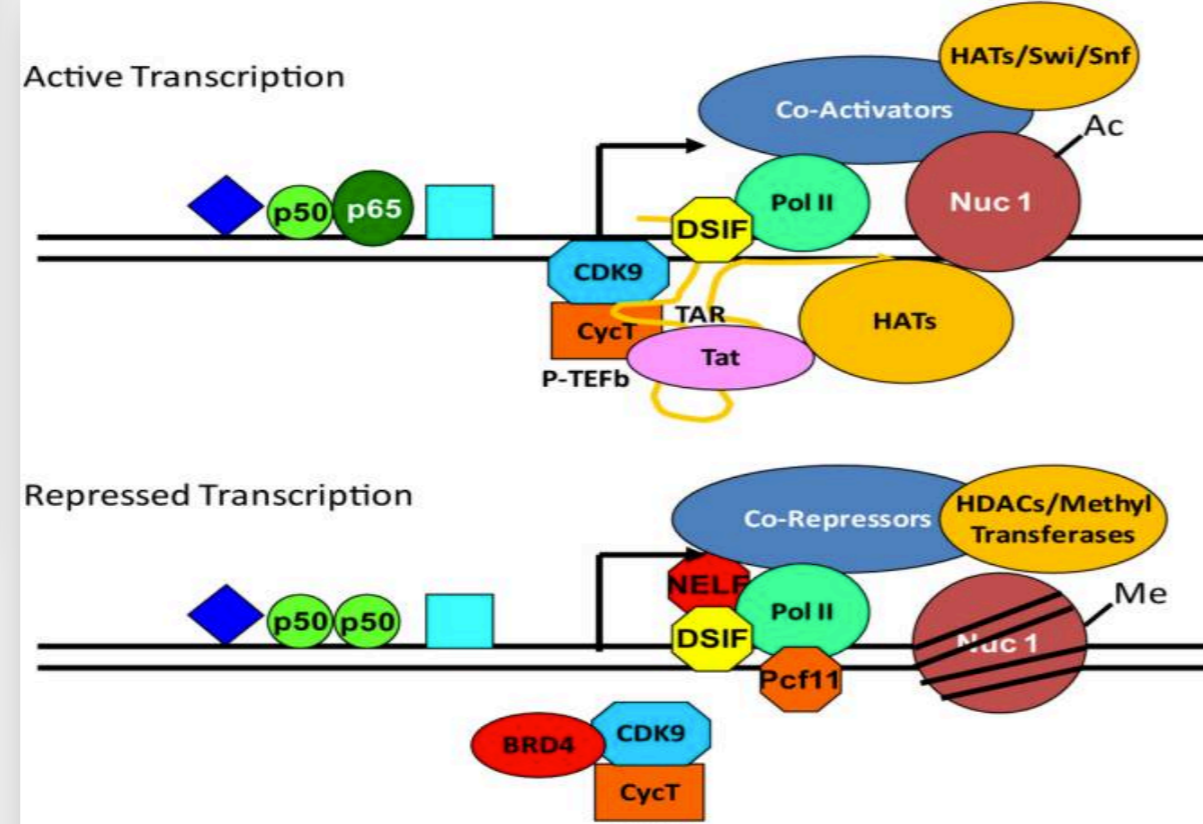


Figura 2. Activación transcripcional del NF-κB

- La secuencia promotora del VIH está empaquetada en forma de cromatina.

Cuenta con numerosos sitios de unión para factores de transcripción



Reclutamiento de la histonadesacetilasa. Desacetilación de la histona. **Represión transcripcional.**

Unión de factores de transcripción específicos

RESULTADOS Y DISCUSION

Inhibidores de estas histonas desacetilasas podrían inducir la expresión génica del VIH-1.

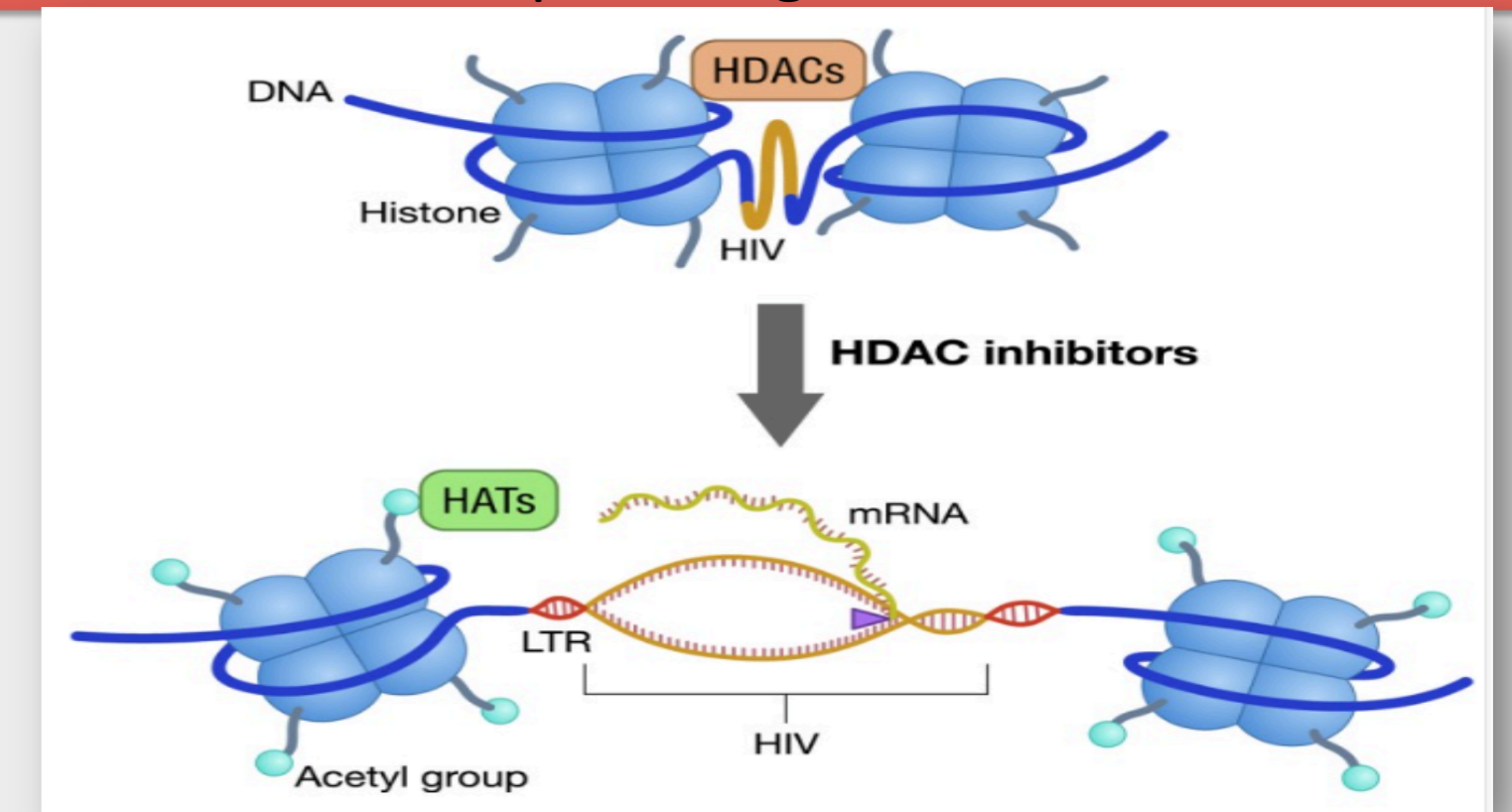


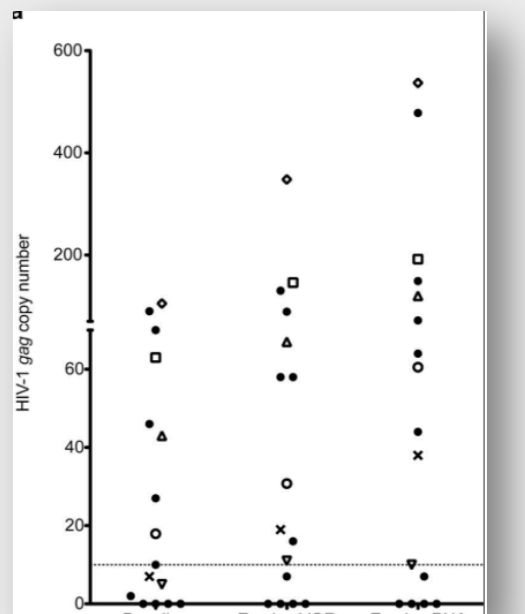
Figura 3. Trastorno de la latencia del VIH por los inhibidores HDAC.

ACIDO VALPROICO Y VORINOSTAT

Agente	Regimen	Intensificación	Phase No.	Results
Valproic acid	500-750 mg bid 4-6 weeks	Enfuvirtide (90 µg)	III 4	Mean 75% reduction in ILPB
	1000 mg od 16 weeks	None	II 12	More than 50% reduction in ILPB of 4 patients out of 12
	Plasma valproic acid, mean 58 mg/L	None	II (13)	No significant reduction in HIV DNA copy per million cells
	500-750 mg bid 96 weeks	Raltegravir (400 mg bid)	II 18	No significant reduction in ILPB
Vorinostat	500 mg bid 16 or 32 weeks	None	II 56	No significant reduction in ILPB
	400 mg gives 3 times a week 8 weeks	None	III 8	Mean 4.8 fold increase in HIV RNA in resting CD4 T cells

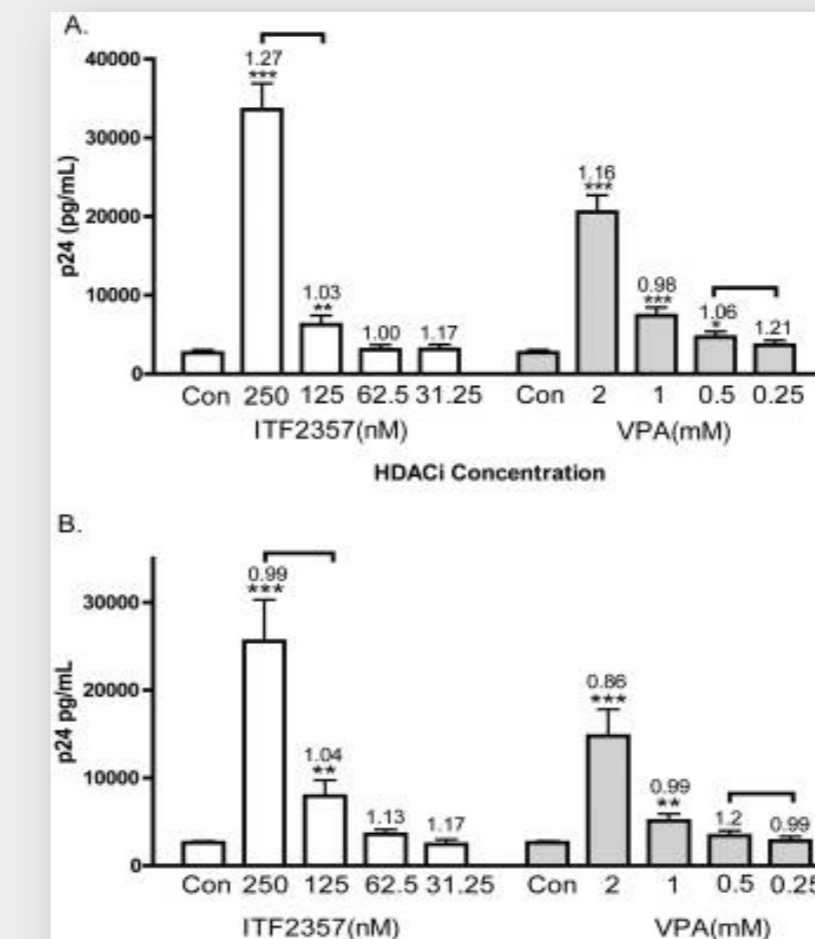
Tabla 1. Efectos del ácido valproico y el vorinostat sobre diferentes poblaciones celulares latentes de células TCD4+.

Toxicidad AC. VALPROICO



Número de copias de ARN viral (gag) en células TCD4+ (VOR).

GIVINOSTAT

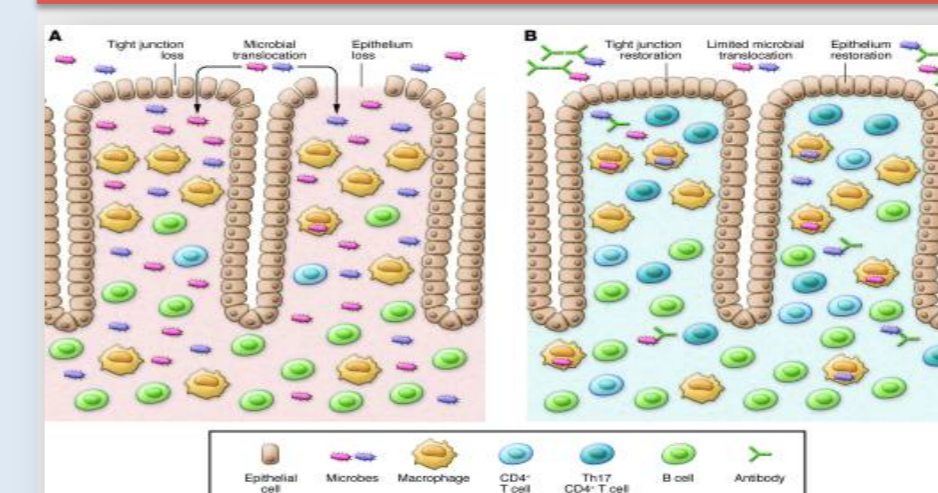


OTROS

- ◆ PANOBINOSTAT - Mejores resultados in vivo
- ◆ ENTINOSTAT Y MOCETINOSTAT

Figura 4. Concentración de la proteína p24 en las células latentes TCD4+ tras el tratamiento con ITF2357 y VPA.

Agentes revertidores del estado de agotamiento de la respuesta inmune anti-VIH



Immunocheckpoint inhibitors

TERAPIA COMBINADA

- Inhibidor HDAC
- Éster de forbol (PKC)
- Prostatina
- Inmunomoduladores
- Vacunas terapéuticas

CONCLUSIONES

- La infección por VIH no es erradicada por la terapia antirretroviral convencional.
- Entre las opciones de cura se encuentra la eliminación de los reservorios latentes que forma el virus en los linfocitos TCD4+
- los resultados más prometedores se han observado con otros inhibidores como el VOR o el Givinostat
- Estudio de terapia combinada.

BIBLIOGRAFIA

- Minucci S, Pelicci PG. Histone deacetylase inhibitors and the promise of epigenetic (and more) treatments for cancer. Nat Rev Cancer. 2006;6:38-51. doi: 10.1038/nrc1779.
- Archin NM, et al. Expression of latent HIV induced by the potent HDAC inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid. AIDS research and human retroviruses. 2009;25:207-212.
- Blankson JN, Persaud D, Siliciano RF. The challenge of viral reservoirs in HIV-1 infection. Annu Rev Med. 2002;53:557
- Matalon S, et al. The histone deacetylase inhibitor ITF2357 decreases surface CXCR4 and CCR5 expression on CD4(+) T-cells and monocytes and is superior to valproic acid for latent HIV-1 expression in vitro. Journal of acquired immune deficiency syndromes. 2010;54:1-9.
- Atadja P. Development of the pan-DAC inhibitor panobinostat (LBH589): successes and challenges. Cancer letters. 2009;280:233-241