



Virus de la inmunodeficiencia humana. Nuevas dianas terapéuticas



M^a Isabel de Antonio Palomo DNI: 70261701J maranton@estumail.ucm.es

UCM Facultad de Farmacia. Departamento de Farmacología Convocatoria: 30 junio

Introducción

Conceptos

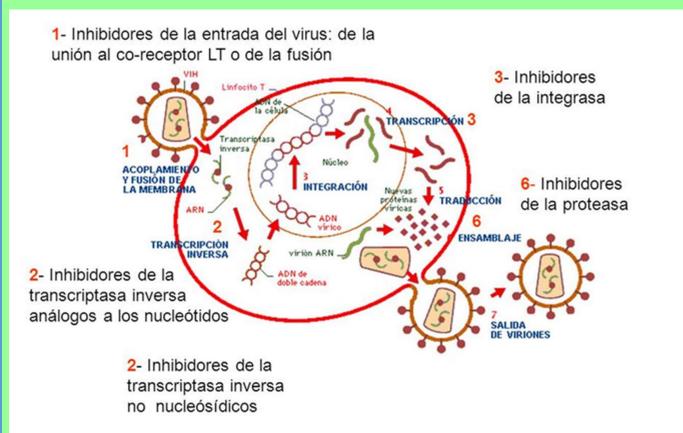
- El **Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)** es un microorganismo que ataca a las células del sistema inmunitario y las destruye o trastorna su funcionamiento, lo que acarrea el deterioro progresivo de dicho sistema y acaba produciendo una deficiencia inmunitaria.
- El **Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)** se corresponde con el estado de la infección por el VIH caracterizado por bajos niveles de linfocitos CD4+ y la aparición de infecciones oportunistas.
- 35 millones de personas viven infectadas con el VIH en la actualidad.
- 1,6 millones de fallecidos al año por causas relacionadas con el SIDA.

Tratamiento actual

Objetivos:

- Reducir la concentración de VIH en sangre a valores no detectables.
- Inducir la ganancia de linfocitos CD4 de un modo sostenido.

Dianas:



Terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA):

Consiste en la combinación de al menos 3 fármacos, de 2 o más clases diferentes
2 ITIAN + 1 ITINAN o 1IP o 1II

Motivos de la terapia múltiple:

- Obtener sinergismo
- Disminuir las dosis → menos efectos secundarios
- Reducir el desarrollo de resistencias

Fármacos aprobados:

Diana que inhiben	Mecanismo de acción	Fármacos
ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y nucleótidos	<ul style="list-style-type: none"> • Interacción con el sitio de unión de la transcriptasa inversa a su sustrato natural • Actuación como terminadores de cadena 	Zidovudina Dideoxicitidina Lamivudina Emtricitabina Didanosina Estavudina Abacavir Tenofovir
ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos	Inhibición de la retrotranscriptasa mediante la unión a un sitio alostérico	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nevirapina ▪ Delavirdina ▪ Efavirenz ▪ Etravirina ▪ Rilpivirina
IP: inhibidores de la proteasa	Inhibición de la proteasa mediante el principio del peptidomimético	Saquinavir Ritonavir Indinavir Nelfinavir Amprenavir Lopinavir Atazanavir Fosamprenavir Tipranavir Darunavir
II: inhibidores de la integrasa	Inhibición de la integrasa actuando sobre la reacción de transferencia de la hebra	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Raltegravir ▪ Dolutegravir ▪ Elvitegravir
Inhibidores de la fusión	Inhibición de la fusión mediante la interacción con gp41	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfuvirtida
Antagonistas del correceptor CCR5	Antagonismo alostérico del correceptor CCR5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Maraviroc

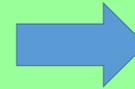
Resultados

¿En qué nos basamos?

La **latencia** se define como el mantenimiento en el genoma del hospedador de ADN viral integrado que es la replicación competente, pero transcripcionalmente silencioso¹. Las células infectadas de forma latente, al no producir antígenos, son indistinguibles de las células no infectadas. Esto hace que esas células sean invisibles para el sistema inmune y la terapia antirretroviral. Despertar el virus de su estado latente podría ser la clave para erradicar el depósito².

Cura esterilizante

Eliminación de todas las células infectadas por el VIH²



Bebé Mississippi: nacido en 2010 e infectado por el VIH se le administró tratamiento desde las 30 horas de vida. Dos años después de cesar la terapia no tenía niveles de carga viral detectables, por lo que se le consideró un caso de cura funcional. Sin embargo, en 2014 se volvieron a detectar niveles del virus en sangre³

Paciente Berlín: Timothy Brown fue el primer y único caso de cura esterilizante. Se sometió a un trasplante de médula ósea para la leucemia mieloide aguda con un donante de médula ósea homocigoto para una mutación en el gen CCR5, impidiendo la expresión del correceptor CCR5 de VIH en la superficie de las células T y que confiere una resistencia natural a la infección por el VIH³

Cura funcional
Generación de la inmunidad del hospedador eficaz contra el VIH que resultaría en el control del virus durante toda la vida en ausencia de terapia, a pesar de no lograr la erradicación completa del VIH²



Inhibidores de desacetilasas de histonas

Los inhibidores de HDACs, como el vorinostat, actúan sobre la disposición de la cromatina alrededor del sitio de integración viral, que constituye un importante regulador del estado transcripcional. Al inhibir las desacetilasas de histonas, el vorinostat promueve la acetilación no específica, generando una estructura de la cromatina más accesible y favoreciendo la transcripción lo que activa las células infectadas de forma latente².

vorinostat

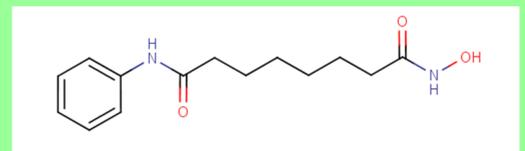


Figura 2. Estructura de vorinostat. Fuente: infosida.nih.gov

Análogos de proteín kinasas

Los análogos de PKCs, como la prostratina, actúan principalmente sobre NFκB. Esta vía de señalización influye en el establecimiento, mantenimiento y pérdida de la latencia del VIH a través de diversos efectos sobre la transcripción del VIH y la supervivencia de las células T de memoria. Además, al estimular la vía de calcio/calceurina se potencian los efectos de dicha molécula⁴.

prostratina

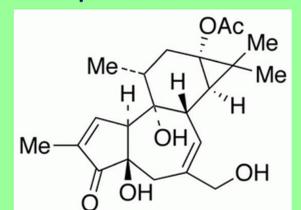


Figura 3. Estructura de prostratina. Fuente: www.medicalisotopes.com

Conclusión

- Aunque se hayan reportado varios casos de posibles curas funcionales que al final no han sido satisfactorias, sí se ha dado un caso de cura esterilizante. Se está estudiando una terapia prometedora, basada en inhibidores de HDACs y análogos de PKCs.
- El uso simultáneo de la TARGA y los reactivadores de latencia podría llegar a erradicar la carga viral en los organismos infectados. Los inhibidores de HDACs y los análogos de PKCs se encargarían de despertar las células latentes para que la TARGA pudiera actuar sobre ellas.
- Los estudios clínicos en inhibidores de HDACs y análogos de PKCs han demostrado un aumento en la expresión de los niveles de ARN viral, lo que demuestra eficacia en cuanto a reactivación de la latencia.

Referencias

1. The International AIDS Society Scientific Working Group on HIV cure. Towards an HIV cure: a global scientific strategy. *Nat Rev Immunol* 2013; 12(8): 607-614.
2. Martin G, Pace M, Frater J. Hidden Menace. Curing HIV means finding and eradicating viruses still lurking in the shadows. *The Scientist* 1 May 2015. Disponible en: <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/42831/title/Hidden-Menace/>
3. Lewin SR. A cure for HIV: where we've been, and where we're headed. *Lancet* 15 Jun 2013; 381(9883):2057-2058.
4. Chan JKL, Greene WC. NF-κB/Rel: agonist and antagonist roles in HIV-1 latency. *Curr Opin HIV AIDS* 2011; 6(1):12-18.

Objetivos

- Revisión de la búsqueda de nuevas terapias en cura funcional o esterilizante mediante terapia farmacológica.
- Estrategia "shot and kill". Combinación de la TARGA con reactivadores de latencia.
- Estudios clínicos en inhibidores de desacetilasas de histonas (HDACs) y análogos de proteín kinasas (PKCs).