

En la sala de espera - Veintiséis años sin vacuna ni cura.

El cómo, el por qué y el hasta cuándo del SIDA

En 1983 un grupo de científicos franceses describió por primera vez el virus causante del SIDA. Veintiséis años después el mundo entero aguarda la respuesta a una pregunta: «¿es posible resolver la infección contra VIH?». Miles de trabajos tratan de explicar por qué no logramos una cura ni vacuna preventiva contra este mal. Hoy sabemos muchísimo acerca de la patogénesis y la respuesta inmune contra el VIH, pero cada vez nos encontramos más lejos de lograr una vacuna, aunque las opciones terapéuticas se han multiplicado y avanzado a gran escala, mejorando y prolongando la sobrevivencia de personas que conviven con la infección de VIH.

por Guillermo Corró ¹

Introducción

A fines de la década del 70, los médicos empezaron a observar casos de inmunodeficiencias adquiridas «es decir, no congénitas ni familiares» en pacientes de algunas minorías sociales, como hombres homosexuales y prostitutas. La descripción de estos primeros casos hizo pensar a la comunidad científica que estábamos ante la presencia de un nuevo patógeno, de naturaleza viral. Este agente desconocido, causante del Síndrome de Inmuno-Deficiencia Adquirido (SIDA), no se dejó descubrir sino hasta 1983, cuando tuvo lugar la «carrera» entre el científico estadounidense Robert Gallo y los franceses Luc Montagnier y Françoise Barré-Sinoussi (Figuras 1 y 2). Ese año, el virus fue aislado y cultivado exitosamente, y se lo llamó Virus de la Inmunodeficiencia Humana o **VIH**. En la película «Y la banda siguió tocando», se relata aquella carrera poco científica, que terminó en el Premio Nobel de Medicina 2008 para los franceses. Sin embargo, aún cuando este aislamiento fue una gran revolución a nivel científico, sólo se difundió a nivel masivo recién a mediados de los 80, cuando algunos conocidos actores como Rock Hudson confesaron estar enfermos de lo que se conocía, en ese tiempo, como «la peste rosa» por estar fuertemente vinculada a los homosexuales, usuarios de drogas endovenosas y hemofílicos. Hoy, como era lógico suponer, se sabe que el HIV es un mal de todos, y no contamos con vacunas ni drogas que curen la infección... Entonces, ¿no hay nada que podamos hacer? Por ahora, la mejor forma de combatirlo es conocer sus «armas» y su forma de atacar.

¹ **Guillermo Corró** es Bioquímico, egresado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica (Universidad de Buenos Aires). Actualmente, está desarrollando su tesis doctoral en el Laboratorio de Retrovirus del Hospital Garrahan.

¿Quién me abre la puerta?

Todos los virus deben reconocer alguna molécula en la superficie de la célula que van a infectar –denominada **célula blanco**– para poder infectarla. Esta molécula, considerada el «receptor» del virus, es la que define el «rango de hospedador», que es el conjunto de tipos y especies de células que ese virus podrá infectar. Así, por ejemplo, el virus de la hepatitis B (**VHB**) infecta células hepáticas humanas, pero no células de la mucosa gástrica ni neuronas. En el caso del VIH, se supo desde su primer aislamiento que su receptor es el **CD4**, una proteína que se encuentra en la superficie de los linfocitos T (Figura 3).



Figura 1: Françoise Barré-Sinoussi (izquierda) y Luc Montagnier (derecha), formaron parte del equipo de investigadores que en 1983, en el Instituto Pasteur de París, halló e identificó al virus del VIH.

Figura 2: Robert Gallo, investigador estadounidense, que se adjudica la primicia en la identificación del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH); finalmente el reconocimiento internacional fue para los investigadores franceses.



Sin embargo, algunos experimentos en el laboratorio demostraron que muchas clases de células humanas, que en teoría tendrían que ser infectadas por el VIH (**células permisivas**), no permitían la infección por este virus. Estos hallazgos, sumados a la observación de que algunos individuos de alto riesgo permanecían libres de infección, hicieron pensar que, si bien el CD4 debe estar presente en la célula blanco, es indispensable la presencia de otro u otros factores para permitir la infección. Los investigadores dieron en el clavo en 1996 (¡13 años más tarde!) cuando observaron que ciertas moléculas solubles denominadas **quimioquinas**, en altas concentraciones, eran capaces de inhibir la infección de células que normalmente eran susceptibles a la infección. Más tarde, ese mismo año, se publicaron trabajos definiendo dos co-receptores indispensables para la infección por VIH: el CCR5 y el CXCR4. Ambas moléculas, al igual que el CD4, tienen una función fisiológica en la superficie celular, pero con una diferencia fundamental. Mientras que el CCR5 es un receptor «redundante» «es decir que su ausencia puede ser suplida por otro receptor celular», CXCR4 y el CD4 son receptores cuya ausencia es incompatible con la vida.

En conjunto, el mecanismo propuesto y luego probado para la infección es que la glicoproteína de la envoltura de VIH (gp120) interactúa con el CD4, y ello le permite acercarse al segundo receptor, que será el CCR5 o el CXCR4 dependiendo de la cepa viral (o sea que hay cepas que usan uno, otro o ambos co-receptores). Una vez que el virus se une al co-receptor, funde su membrana con la membrana celular y comienza el ciclo de replicación viral (Figura 4).

Más tarde, también en 1996, se descubrió en ciertos individuos la presencia de una mutación en el gen que codifica para el co-receptor CCR5 «una deleción de 32 pares de bases que genera un corrimiento del marco de lectura y por lo tanto una proteína trunca» que tiene como consecuencia la ausencia total de CCR5 en la superficie celular. Esta ausencia no produce ninguna patología para el

portador, y los individuos con esta mutación en forma homocigota son prácticamente inmunes a la infección por VIH, dado que más del 90% de las cepas transmitidas o transmisibles del virus utilizan CCR5 como co-receptor. En el caso de los individuos heterocigotas para dicha mutación, se ha descrito una menor predisposición a la infección, y en caso de infectarse, son portadores sanos por un tiempo más prolongado. Estos últimos descubrimientos han conducido a diseñar una estrategia terapéutica que consiste en bloquear el CCR5: con este co-receptor bloqueado, el virus no podría infectar a las células. Sin embargo, hay ciertas consideraciones adicionales que podrían complicar su implementación: por un lado, habría un 10% de pacientes que serían refractarios al tratamiento, por estar infectados con la variante viral que utiliza CXCR4 como co-receptor. Por otro lado, se observó que el bloqueo del co-receptor CCR5 podría producir una «presión de selección» que favorece la replicación de partículas virales que utilizan CXCR4; estas partículas son más agresivas que aquellas que utilizan CCR5.

¿Cuánto falta para llegar?

El objetivo de todos los científicos y trabajadores que día a día investigan o luchan contra la pandemia del VIH es la erradicación definitiva de la infección, tal como se logró con el virus de la viruela y con otras enfermedades infecciosas. La forma más atinada para llegar a este fin es el advenimiento de una vacuna preventiva de buena eficacia; esto implica lograr en todos los individuos sanos una respuesta inmune protectora generada con una formulación no patogénica ni infecciosa, que sea capaz de «contener» al virus antes de que este pueda establecer una infección productiva. Hoy en día, los inmunólogos, virólogos

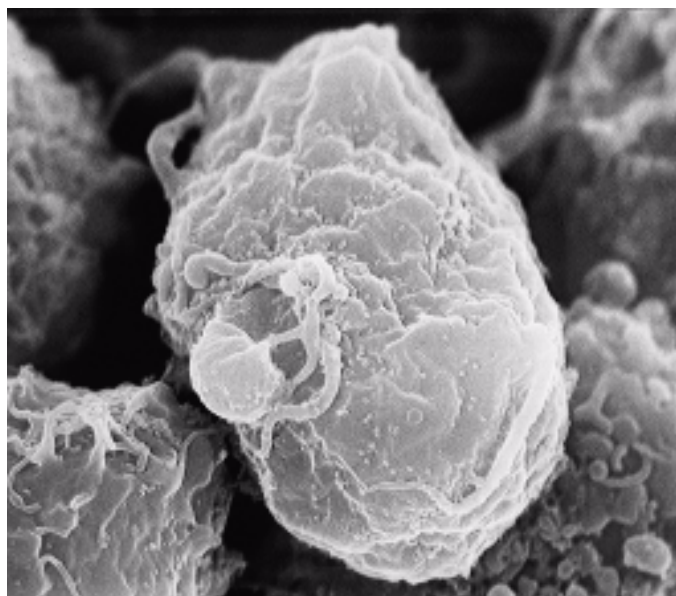


Figura 3: Partículas virales de VIH (pequeños puntitos) brotando de un linfocito.

y vacinólogos (estos bichos raros que se pasan horas en el laboratorio mezclando «agua») se enfrentan a la ardua tarea de diseñar una vacuna preventiva contra VIH; y aunque trabajan sin descanso, podríamos escribir toda una enciclopedia con las razones por las que esta tarea es extremadamente complicada. Veamos algunas: el VIH pertenece a la familia de los Retrovirus (ver recuadro) y la cantidad de mutaciones que acumula en cada ciclo de replicación hace de este virus un excelente «camaleón molecular»; esto implica que es difícilísimo generar una vacuna que proteja a las personas de todas las variantes de VIH que existen y que existirán (¡porque sigue acumulando mutaciones mientras nosotros estamos leyendo este artículo!). Este comportamiento excluye casi de forma definitiva a los diseños de vacunas como la que hoy tenemos para el virus de hepatitis B (VHB), que se trata de una proteína del virus hecha de forma recombinante. En este caso, el VHB posee una proteína de superficie altamente «conservada», lo que permite elegirla como «blanco» de la respuesta inmune inducida por la vacuna. Pero esto no sucede con ninguna de las proteínas de VIH, que cambian permanentemente.

Los retrovirus

Los retrovirus son virus envueltos que infectan células animales, cuyo genoma consiste en 2 hebras de ARN con exactamente la misma información genética (es decir, llevan 2 copias de cada gen viral). Sin embargo, la principal característica de los retrovirus no es su genoma, sino la forma en la que se replican. La enzima responsable de la replicación, la retrotranscriptasa (RT) o transcriptasa reversa, usa el ARN como molde para crear una hebra de ADN. Esto convierte a los retrovirus en un paradigma de la evolución darwiniana: la RT es una enzima que trabaja muy rápido, pero comete muchos errores y no posee sistema de reparación de los mismos. Esto conduce a una progenie muy numerosa y variable, que luego es sometida a la presión selectiva del entorno, y favorece la aparición de mutaciones que le confieren resistencia a las drogas antiretrovirales. Otros ejemplos de retrovirus son el HTLV-I o II (en inglés, «Human T-Lymphotropic Virus» de tipos I y II); de hecho, cuando el VIH fue descubierto, fue inicialmente bautizado bajo el nombre de HTLV-III, por pertenecer a la familia de los retrovirus como los HTLV, bien conocidos para principios de la década del 80.

Otro gran inconveniente para la producción de una vacuna, es que el virus «una vez que ha infectado una célula» es capaz de transmitirse de célula a célula sin tener un estadio extracelular. De este modo, los anticuerpos de tipo IgG o IgM circulantes en la sangre no podrían impedir la infección ni la propagación del virus. Por otra parte, si el virus fuese transmitido por **vía parenteral**, es probable que no sólo pasen virus libres, sino también células infectadas (por ejemplo en una transfusión sanguínea). Es por ello que se buscan vacunas que estimulen lo que llamamos inmunidad celular, antes que inmunidad humoral (anticuerpos), aunque este balance sigue siendo objeto de controversia en la comunidad científica.

Sin lugar a dudas, una de las formas de transmisión más relevante es la sexual. En este caso, el virus libre que se encuentra en los fluidos (esperma o flujo vaginal) infecta células del sistema inmune (macrófagos o células dendríticas) que se encuentran en las mucosas o epitelios (mucosa vaginal, anal o epitelios del pene) por mecanismos que aún son motivo de controversia. Así, el virus «saca un boleto gratuito» a las «oficinas del sistema inmune», los ganglios linfáticos, donde es llevado por estas células, y es ahí donde se encuentra por primera vez con su célula blanco, el linfocito T colaborador (CD4 positivo). En este sentido, los macrófagos y las células dendríticas funcionan como verdaderos «Caballos de Troya» microscópicos. Por

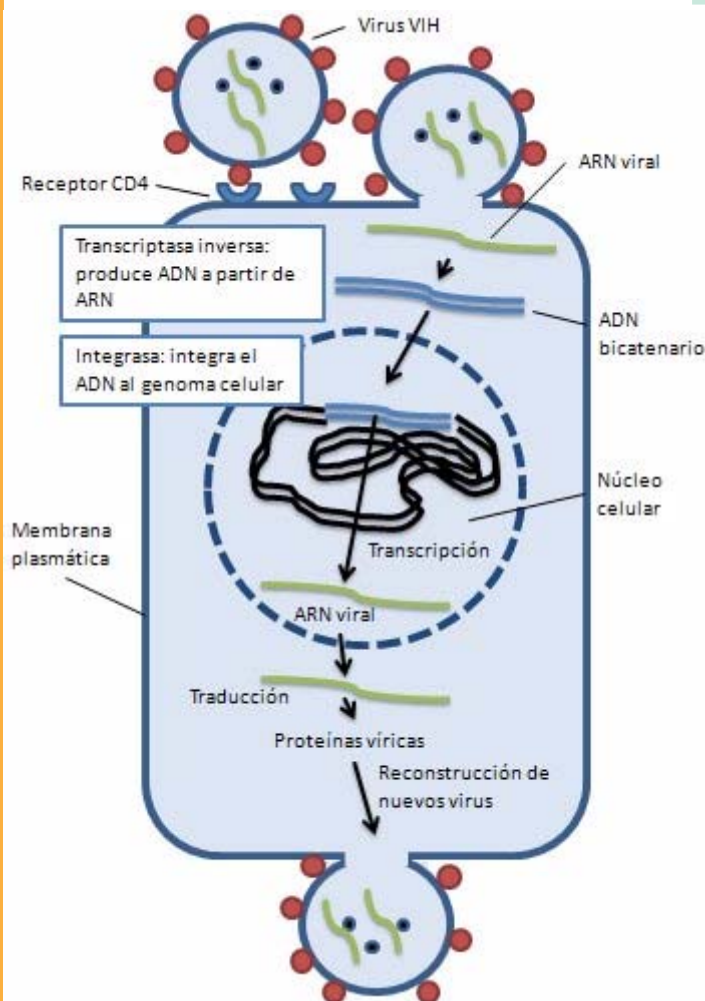


Figura 4: Ciclo de replicación viral del VIH.

estas razones, sería de gran utilidad una vacuna como la Savin, que estimule el sistema inmune de mucosas e impida que el virus infecte macrófagos y células dendríticas de las mucosas. Sin embargo, esta estrategia resulta compleja, considerando que el uso de cepas virales atenuadas entraña la posibilidad de reversión.

Existen además otros retos a la hora de planear una vacuna, no son sólo de índole científica, sino también logística y social. En el caso particular del VIH, una dificultad adicional es la ausencia de un modelo animal adecuado para estudiar la dinámica de la infección por VIH, por lo que las pruebas de desafío vacuna-patógeno son inexistentes, debiendo pasar directamente a las pruebas en humanos. Como es lógico suponer, estas pruebas deben realizarse con voluntarios pertenecientes a grupos de riesgo, que en general son prostitutas, drogadictos usuarios de drogas endovenosas o parejas de infectados (un individuo seropositivo y el otro negativo). Estos individuos, al igual que cualquiera de nosotros, no desean ser «conejos de indias», sobre todo luego de haber visto el fracaso rotundo de varias pruebas. Así, se han producido situaciones de ética cuestionable, que implican el reclutamiento de individuos pobres del África Negra por parte de empresas de la industria farmacéutica, con el fin de evaluar la eficacia de nuevas formulaciones de vacunas.

Queda claro, después de todo, que la mejor arma que tenemos para combatir la pandemia es la información. Es indispensable educar a los chicos desde edades tempranas, para que las conductas que adopten en su juventud sean naturales y no forzadas. Y para lograr estos objetivos, el primer paso es saber qué transmitirles.



VOLVER AL INDICE

Glosario

VIH. Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Es el virus causal del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

VHB. Virus de la hepatitis B. Es un virus que afecta específicamente a las células del hígado.

Quimioquinas. Son moléculas solubles que constituyen el sistema de señales con el que se comunican las células entre sí.

CD4. Molécula de superficie de células T. Las letras CD significan «racimo de diferenciación (en inglés, «differentiation cluster»), y designan a todas las moléculas que se utilizan para distinguir a los diferentes linajes celulares humanos. Por ejemplo, todos los linfocitos T poseen la molécula CD3; los linfocitos T colaboradores poseen, además, CD4. Los linfocitos T citotóxicos, por su lado, poseen además CD8.

Célula blanco. Son todas aquellas células que poseen en su superficie las moléculas receptoras que el virus necesita reconocer para poder infectar.

Células permisivas. Son células que expresan en su superficie los receptores y co-receptores necesarios para permitir el reconocimiento e infección de un virus dado, pero que además poseen toda la maquinaria metabólica que el virus necesita, así como también carecen de factores que inhiban la replicación de dicho patógeno. Es decir, una célula permisiva para un virus es cualquier célula capaz de ser infectada por ese virus. Por ejemplo, los hepatocitos humanos son permisivos para el virus de la hepatitis B, y los linfocitos humanos para el VIH.

Vía parenteral. Este término se aplica a la transmisión por vía sanguínea, por ejemplo una transfusión. Durante este tipo de intercambio, se transfieren sales, moléculas y células. En particular, esta vía es importante en la transmisión del VIH, porque en una transfusión puede infectarse al receptor con el propio virus, o con células infectadas.

Bibliografía general

Barré-Sinoussi, F. y otros. 1983. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. May 20; 220(4599): 868-71.

Balter, M. 1996. A second coreceptor for HIV in early stages of infection. *Science*. Jun 21; 272(5269): 1740.

Benetucci, J. A. 2008. *SIDA y enfermedades asociadas*. 3ra edición, Editado por FUNDAI.

Deng, H. y otros. 1996. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature*. Jun 20; 381(6584): 661-6.

Esté, José A. y Bonaventura Clotet (editores). 2003. *Viral entry and the pathogenesis of AIDS*. Editó Laboratorios Roche.

Fauci, A. S. 1996. Resistance to HIV-1 infection: it's in the genes. *Nat Med*. Sep;2(9):966-7.

HIV/AIDS annual update 2009. Based in the proceedings of the 19th annual clinical care options symposium. <http://www.clinicaloptions.com/HIV/Annual%20Updates/2009%20Annual%20Update.aspx>

HIV/SIV. Vaccine trials database 2009. Los Alamos National Laboratory. www.hiv.lanl.gov/content/vaccine/home.html

Knipe, David M. (editor). 2007. *Fields Virology*. Fifth edition. Lippincott Williams & Wilkins.

Liu, R. y otros. 1996. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell*. Aug 9; 86(3): 367-77.

Créditos de las figuras: Fig 1: http://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:LucMontagnier1995_065.jpg - http://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Fran%C3%A7oise_Barr%C3%A9-Sinoussi-press_conference_Dec_06th,_2008-1.jpg - Fig 2: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:RobertGalloMontreal1995_064.jpg - Fig 3: Cortesía del CDC/C (Goldsmith, P. Feorino, E. L. Palmer, W. R. McManus). Fig 4: Confeccionada ad-hoc.