

LA CURA DEL SIDA QUIZÁS MUY CERCA

Carolina Valle

Responsable del centro de enseñanza Academia Maestranza, Estepona (Málaga).
academiamaestranza@yahoo.es

50

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) causante del SIDA es capaz de llevar a la muerte del paciente en pocos años si no se lleva tratamiento alguno. En 1987 surgieron los primeros tratamientos capaces de reducir la progresión de la enfermedad en los afectados mediante la aplicación de determinadas sustancias antivirales. A día de hoy las personas afectadas pueden llevar una vida prácticamente normal siempre y cuando no dejen de tomar la medicación, que ha quedado reducida a la toma diaria de una pastilla en la que se concentran diversos componentes activos, como los HAART (highly active antiretrovirals) los cuales, aunque no supongan una cura definitiva, al menos impiden el desarrollo de la enfermedad (1).

No obstante, todavía queda mucho que hacer pues lo deseable es conseguir la cura definitiva de manera que los afectados no tengan que depender de por vida de una medicación diaria no exenta en absoluto de efectos secundarios (diarreas, vómitos, diabetes, daños permanentes en hígado, alteraciones del corazón, etc.). Además, dada la alta capacidad de mutación del virus, hay que estar continuamente investigando para encontrar nuevos antivirales conforme el virus va mutando (2).

Estos inconvenientes requieren la utilización de nuevos tratamientos que se puedan aplicar combinados o no a los actuales. En este sentido, hay investigadores que están apostando por la terapia génica la cual contiene en potencia un abanico de posibilidades en teoría tan simples que hacen pensar cómo que no se ha avanzado antes en esa dirección.

La terapia génica consiste básicamente en la introducción de un gen controlado por un promotor en células somáticas, de tal modo que debe transcribirse en las células diana en niveles adecuados. Según esto, si introdujéramos un gen que hace a las células resistentes a la infección por VIH podríamos controlar o curar la enfermedad.

Para entender un poco mejor lo que se acaba de proponer hagamos un breve recordatorio del modo de actuar del virus del SIDA: Éste, se introduce en los linfocitos CD4 (también llamados T helper o T4), provocando una disminución lenta, pero progresiva de los mismos. Estos linfocitos se encargan de defendernos de diversos tipos de infecciones, sobre todo de aquellas en que los microbios se introducen dentro de nuestras células. El virus presenta en su superficie la glucoproteína gp120, que interacciona perfectamente con la proteína CD4, permitiendo de este modo la conexión con el linfocito seguida de incorporación en él. Cuando el número de las células CD4 es inferior a 200 por mm³, la situación se vuelve muy grave para el paciente.

Por otro lado, conviene recordar que las células de nuestro cuerpo proceden de otras presentes en nuestra médula ósea, concretamente las células madres (también llamadas stem cells o madres de todas las células) que pueden dividirse y diferenciar para dar un amplio rango de tipos celulares en nuestro orga-

nismo, entre ellos, linfocitos T CD4, los principales afectados por los VIH. Teniendo en cuenta lo hasta ahora dicho, si inyectamos un gen que confiera resistencia al VIH en las células madre habría muchos tipos celulares con resistencia a la infección.

No obstante, el éxito de la terapia génica depende de varias presunciones. La primera es que el sistema inmune del paciente esté en buenas condiciones y responda a la repoblación con células madre transformadas. En este sentido, algunos investigadores sospechan que hay enfermos de SIDA que presentan alterado el timo por el virus, pudiendo impedir ello el desarrollo de células CD4 sanas (ya que se diferencian en el timo). Por eso, estos investigadores apuestan por transformar directamente las células CD4. (3)

Otro requisito para el éxito de la terapia génica es encontrar un gen que convierta a las células en resistentes al virus del SIDA. En referencia a ello, ha habido algunos avances habiéndose encontrado proteínas que son capaces de crear dicha resistencia (4)(5). Después sería necesario inyectar el gen deseado de manera eficiente en el genoma de las células. Pero esto no parece difícil gracias a los vectores virales, habiendo experimentos en los que se ha demostrado su efectividad y seguridad. Así por ejemplo los mejores vectores candidatos podrían ser OZ1 (un virus modificado de ratón) o incluso versiones de VIH (virus de la subfamilia lentivirinae dentro de la familia retroviridae). (3)(6)

Pues bien, a pesar de las presunciones indicadas, hay un grupo de investigación, dentro de los pocos grupos que en la actualidad parecen estar abordando la cura del SIDA apoyándose en las herramientas de la terapia génica, que en 2009 ha publicado resultados esperanzadores tras haber realizado sus estudios en más de 100 voluntarios (6). Pasemos a resumir brevemente el citado trabajo:

Primero trataron a los pacientes con unos factores de crecimiento que estimulan la producción de leucocitos. Una vez conseguido esto, extrajeron sangre del paciente y se separaron las células madre, las cuales se colocarían en placas de cultivo.

Estando ahí, estas células fueron infectadas con el vector OZ1, portador del transgén que en este caso codifica para una ribozima (Rz2) capaz de detener la replicación de virus en cinco puntos de su ciclo de replicación.

Una vez que las células madre quedaron equipadas con el gen antiviral, fueron reinyectadas en el paciente. La idea era que estas células se dirigieran a la médula ósea, la poblaran y se diferenciaron en linfocitos T4 resistentes al VIH. Mientras el resto de linfocitos T4 envejecieran y murieran o fueran destruidas por el virus, estas nuevas células T las irían reemplazando creando una resistencia al VIH permanente en el organismo.

En la segunda fase de la experimentación, 74 pacientes fueron tratados con la células madre portadoras del transgén mientras que 36 pacientes control

recibieron placebos. Todos los pacientes estaban infectados de SIDA y tenían controlada la infección con medicamentos antiretrovirales (combinación de drogas HAART)(1).

El primer gran logro fue que nadie resultó dañado. Incluso tras 100 semanas de estudio nadie empeoró a consecuencia del tratamiento y no hubo señales de que el VIH creara resistencia frente a la ribozima. Además, a pesar de las presunciones y de que las dosis de células madre que se inyectaron fueron mínimas, se consiguieron efectos anti-HIV: Durante las 100 semanas de observación, los pacientes que recibieron el transgén habían aumentado su población de linfocitos CD4, por lo que hay que presuponer que hubo

células madres que se dirigieron a la médula y que los linfocitos T se pudieron diferenciar en el timo. También se vio que estos pacientes podían permitirse dejar de tomar los medicamentos antivirales durante periodos de tiempo mayores que los que recibieron el placebo, poseyendo además una menor carga vírica que los pacientes control.

Ahora que hay resultados que muestran que este tipo de terapia puede funcionar, habría que diseñar futuros tratamientos similares en los que se puedan aumentar las dosis, utilizar secuencias antivirales más potentes o solventar los posibles efectos secundarios derivados de una respuesta inmune al producto del transgén, etc. Una vez conseguidos estos retoques tendríamos posiblemente una cura definitiva para el SIDA.

Bibliografía citada:

- (1) Munderi P. When to start antiretroviral therapy in adults in low- and middle-income countries: science and practice. *Curr Opin HIV AIDS*, 5(1):6-11, 2010
- (2) Pozniak AL. Investigational agents for salvage. *Curr Opin HIV AIDS*, 4(6):524-30, 2009
- (3) Wang GP, Levine BL, Binder GK, Berry CC, Malani N, McGarrity G, Tebas P, June CH, Bushman FD. Analysis of lentiviral vector integration in HIV+ study subjects receiving autologous infusions of gene modified CD4+ T cells. *Mol Ther*, 17(5):844-50, 2009
- (4) Rossi JJ. Ribozyme therapy for HIV infection. *Adv Drug Deliv*, 44:71-8, 2000
- (5) Li M, Li H, Rossi JJ. RNAi in combination with a ribozyme and TAR decoy for treatment of HIV infection in hematopoietic cell gene therapy. *Ann N Y Acad Sci*, 1082:172-9, 2006
- (6) Mitsuyasu RT, Merigan TC, Carr A, Zack JA, Winters MA, Workman C, Bloch M, Lalezari J, Becker S, Thornton L, Akil B, Khanlou H, Finlayson R, McFarlane R, Smith DE, Garsia R, Ma D, Law M, Murray JM, von Kalle C, Ely JA, Patino SM, Knop AM, Wong P, Todd AV, Haughton M, Fuery C, Macpherson JL, Symonds GP, Evans LA, Pond SM y Cooper DA. Safety and Efficacy of Autologous CD34+ Hematopoietic Progenitor Cells Transduced with an Anti-Tat Ribozyme in a Multi- Center, Randomized, Placebo-Controlled, Phase II Gene Therapy Trial for the Human Immunodeficiency Virus. *Nat Med*, 15(3): 285-292, 2009

51

Instrucciones para los autores

La revista **Encuentros en la Biología** es una publicación que pretende difundir, de forma amena y accesible, las últimas novedades científicas que puedan interesar tanto a estudiantes como a profesores de todas las áreas de la biología. Además de la versión impresa, la revista también se puede consultar en línea en <http://www.encuentros.uma.es/>. **Cualquier persona puede publicar en ella** siempre que cumpla las siguientes normas a la hora de elaborar sus originales:

- 1 Todos los manuscritos deberán ser inéditos o contarán con la autorización expresa del organismo que posea los derechos de reproducción. Además, deben tener alguna relación con el objetivo de la revista —los que simplemente reflejen opiniones se rechazarán directamente—.
- 2 El formato del documento puede ser RTF, SXW/ODT (OpenOffice) o DOC (Microsoft Word). Debido a las restricciones de espacio, la extensión de los mismos no debe superar las 1600 palabras; en caso contrario, el editor se reserva el derecho de dividirlo en varias partes que aparecerán en números distintos.
- 3 Cada contribución constará de un título, autor o autores, y su filiación (situación académica; institución u organismo de afiliación; dirección postal completa; correo electrónico; teléfono). Para diferenciar la afiliación de diferentes autores utilice símbolos (*, #, ¶, †, ‡) después del nombre de cada autor.
- 4 Los nombres de las proteínas se escribirán en mayúsculas y redondilla (ABC o Abc). Los de los genes y las especies aparecerán en cursiva (ABC, *Homo sapiens*). También se pondrán en cursiva aquellos términos que se citen en un idioma que no sea el castellano.
- 5 En esta nueva etapa, contemplamos aceptar que aquellos autores que no tengan el castellano como lengua materna puedan remitir sus manuscritos en inglés. Una vez aceptado, un resumen del mismo en castellano sería elaborado por el propio equipo editorial.
- 6 Las tablas, figuras, dibujos y demás elementos gráficos, en blanco y negro puros, escalas de grises o color, deberán adjuntarse en ficheros independientes. Las figuras, las fórmulas y las tablas deberán enviarse en formatos TIFF, GIF o JPG, a una resolución de 300 dpi y al menos 8 bits de profundidad.
- 7 Cuando sean necesarias, las referencias bibliográficas (cuatro a lo sumo) se citarán numeradas por orden de aparición entre paréntesis dentro del propio texto. Al final del mismo, se incluirá la sección de Bibliografía de acuerdo con el estilo del siguiente ejemplo:
Einstein Z, Zwestein D, DReistein V, Vierstein F, St. Pierre E. Saptial integration in the temporal cortex. *Res Proc Neurophysiol Fanatic Soc* 1: 45-52, 1974.
En caso de citar un libro, tras el título deben indicarse la editorial, la ciudad de edición y el año.
Si el texto principal no incluye referencias bibliográficas, se ruega a los autores que aporten 3-4 referencias generales "para saber más" o "para más información".
- 8 Aquellos que quieran contribuir a la sección **La imagen comentada** deberán remitir una **imagen original** en formato electrónico con una resolución mínima de 300 dpi y, en documento aparte, un breve comentario (de no más de 300 palabras) de la misma. Dicho comentario describirá la imagen, destacará la información relevante que aporta y/o especificará los procedimientos técnicos por los que se consiguió.
- 9 Los co-editores considerarán cualesquiera otras contribuciones para las diferentes secciones de la revista.
- 10 Envío de contribuciones: el original se enviará por correo electrónico a los co-editores (medina@uma.es, jmperezp@uma.es) o a cualquier otro miembro del comité editorial que consideren más afín al contenido de su contribución. Aunque lo desaconsejamos, también se pueden enviar por correo ordinario (Miguel Ángel Medina, Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Universidad de Málaga, 29071 Málaga, España) acompañados de un CD. No se devolverá ningún original a los autores.