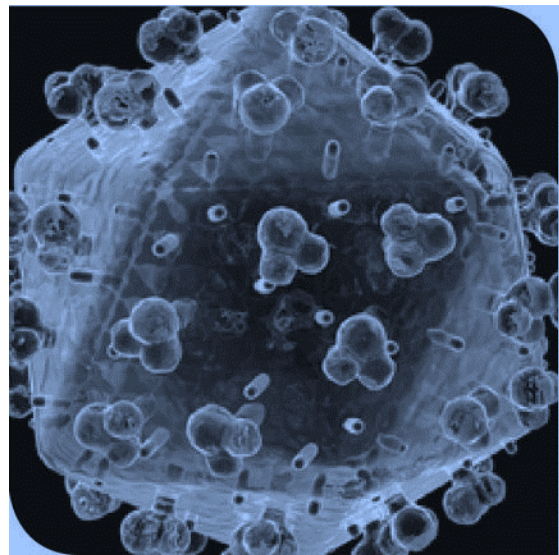
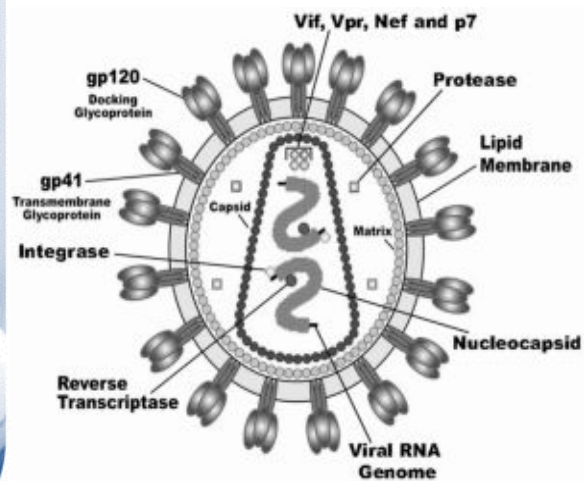


# Introducción a la Investigación sobre la Cura para el VIH/SIDA – 2017





# Introducción a la Investigación sobre la Cura para el VIH/SIDA - 2017

Este documento está diseñado para presentar los asuntos relacionados con la investigación sobre la cura de la infección con el VIH. Para entender adecuadamente la mayor parte de este material es esencial saber qué son el VIH, el ADN y un virus, y es muy conveniente haber tomado aunque sea un curso introductorio de biología en la escuela secundaria.

## Notas para el lector:

- COLOR DE LOS TÍTULOS:** Las definiciones tienen títulos (encabezamientos) que están codificados por color para indicar a qué áreas pertenecen de la siguiente manera:
  - Las definiciones sobre ciencias y biología básicas tienen títulos en **verde**.
  - Las que tienen que ver con el VIH en sí, es decir las que no están relacionadas específicamente con la investigación para la cura, tienen títulos en **azul**.
  - Las definiciones sobre la edición genética tienen títulos en **violeta**.
  - Las definiciones relacionadas con los reservorios del VIH, la inversión de la latencia, la estrategia de “ataque y muerte” y el silenciamiento de la latencia tienen títulos en **rojo**.
  - Las definiciones relacionadas con individuos y grupos tienen títulos en color **naranja**.
  - Las definiciones relacionadas con asuntos sociales y “consideraciones prácticas” tienen títulos en **marrón**.
- ENLACES:** Los términos que tengan un hiperenlace están definidos en alguna otra parte de este documento. Para usar un hiperenlace tanto en la versión en PDF como en la versión de la página web, simplemente haga clic en el enlace. A fin de disminuir la confusión, para las referencias cruzadas entre los términos que ocurren más de una vez en una misma definición, el término solo se subraya la primera vez que aparece.
- HIV, VIH-1 y VIH-2:** Las referencias al VIH son a lo que más específicamente se conoce como VIH-1, el cual es el responsable de la pandemia. También existe una variedad denominada VIH-2 que está confinada a partes del África Occidental y a unos pequeños sectores de Europa poblados con inmigrantes del África Occidental. Es muy probable que cualquier estrategia de cura para el VIH-1 también funcione para el VIH-2.
- RESPONSABILIDAD:** Este documento es un Proyecto de la Junta Asesora Comunitaria (Community Advisory Board) de Delaney AIDS Research Enterprise (DARE) to Cure HIV, la cual es responsable por su contenido, con contribuciones de varios investigadores de DARE.
- FORMAS Y DISPONIBILIDAD DE ESTA INTRODUCCIÓN:** Esta Introducción está disponible en línea en el sitio web de DARE en formato de PDF y como página web, a los cuales se puede tener acceso desde la página <http://daretofindacure.org/cab/introduction>.
- EDICIÓN EN ESPAÑOL:** Este documento ha sido traducido al español y se encuentra disponible en formato de PDF en el sitio web de DARE, <http://daretofindacure.org/cab/introduccion>.
- CÓMO COMUNICARSE CON EL AUTOR:** El autor tendrá mucho gusto en recibir sugerencias, correcciones y adiciones a este documento en [hivcureglossary@gmail.com](mailto:hivcureglossary@gmail.com). También puede enviarle sus preguntas al editor acerca de artículos de este documento, pero por favor tenga en cuenta que aunque se hará un esfuerzo por contestar todas las preguntas correspondientes, no todas pueden ser contestadas con prontitud debido a limitaciones de tiempo.

## Resumen

Aunque hay tratamientos eficaces disponibles que cambian lo que es vivir con el VIH de una

sentencia de muerte casi segura a una duración de vida relativamente normal, siempre y cuando se

mantenga el tratamiento, existen varias razones por las cuales es esencial encontrar una cura, como las siguientes:

1. A pesar de que el tratamiento reduce la carga viral del VIH a un nivel indetectable en casi todas las personas que aguantan el tratamiento y que lo cumplen diariamente, todos —incluyendo a casi la totalidad de los controladores élite, quienes logran la indetectabilidad sin tratamiento— sufren los efectos de una inflamación sistémica crónica que es un factor en el desarrollo de la diabetes, el cáncer, y otras enfermedades que acortan la duración de la vida. La infección con el VIH a largo plazo hace que las personas mayores sean biológicamente diez años más viejas de lo que son cronológicamente.
2. A pesar de tener una carga viral indetectable, todavía existe una muy pequeña posibilidad de transmitirle el VIH a una pareja sexual.

Note que estas razones hacen que sea esencial poder curar el VIH lo más pronto posible después de haber adquirido la infección.

En este momento se están investigando dos tipos de cura para el VIH. La más ambiciosa es la esterilizante, la cual remueve todo el VIH del cuerpo, o por lo menos todo el VIH que pueda reproducirse. Este es el tipo de cura que se logra en la mayoría de las enfermedades. Cada vez hay una mayor creencia de que este tipo de cura quizás no sea posible para el VIH, o por lo menos en un futuro inmediato. La más realista es la cura funcional, también conocida como remisión, cuya meta es hacer que el cuerpo sea capaz de controlar la enfermedad sin necesidad de una terapia antiretroviral (ART) durante un periodo de tiempo, preferiblemente medido en años, y que esta remisión pueda repetirse.

Las investigaciones están explorando cinco enfoques para curar el VIH, a saber:

- **Trasplante de células madre hematopoyéticas:** El trasplante de células madre hematopoyéticas (es decir, que producen sangre) que carezcan de un factor que es esencial para la mayoría de las infecciones con el VIH fue el enfoque que se utilizó para curar a la única persona que ha sido curada hasta el momento, conocido como el paciente de Berlín (Timothy Ray Brown). Sin embargo, este enfoque es muy poco práctico, ya

que requiere un acondicionamiento del cuerpo, desactivando al sistema inmunitario de manera que el trasplante no sea rechazado, lo que deja a la persona vulnerable a una serie de infecciones hasta que el trasplante pueda repoblar al sistema inmunitario. Este acondicionamiento y la serie de otras intervenciones médicas que implica hacen que este procedimiento tarde mucho tiempo, y además sea muy costoso y arriesgado. En consecuencia, a pesar de ser eficaz, este enfoque está lejos de poder generalizarse para todas las personas que viven con el VIH, bien sea ahora o en un futuro próximo, aunque ya hay investigadores trabajando en lograr un “trasplante en una caja”.

- **Edición genética:** Una de las razones por las cuales el VIH es tan difícil de curar es que, a diferencia de la mayoría de los otros virus, este integra muchas copias de su material genético en el ADN de las células humanas que infecta. La edición genética es una estrategia para modificar el ADN del VIH en las células huésped, tal como removerlo por completo o alterar uno o más de los factores que hacen que esa célula sea susceptible a la infección con el VIH. Existen numerosas técnicas experimentales de edición genética que están siendo investigadas. Sin embargo, la más precisa y eficaz se denomina CRISPR o CRISPR/Cas9. Un estudio de modelo matemático reciente sobre las estrategias de edición genética para la cura del VIH ha mostrado que para lograr resultados positivos se requiere un mejoramiento importante de algunos de los componentes clave de esta estrategia.
- **Atacar y matar:** La estrategia de “atacar y matar” se enfoca en un tipo de células del sistema inmunitario llamadas células T auxiliares o T CD4+, que son las células que constituyen el objetivo principal de la infección con el VIH. De hecho, no sería muy equivocado decir que el VIH es una enfermedad de las células T auxiliares ya que preferencialmente las infecta, y en el proceso de reproducción de los viriones del VIH (partícula individual del virus), las destruye. Después de ser infectadas con el VIH, las células T CD4+ quedan en un estado llamado latente en algunos

órganos del cuerpo, particularmente en los ganglios linfáticos. En ese estado no están produciendo viriones nuevos, están fuera de la sangre, y son inaccesibles a los medicamentos contra el VIH.

El objetivo de atacar y matar es reactivar las células T auxiliares infectadas en estado latente y matarlas. Este es, obviamente, un proceso de dos pasos. El paso del ataque utiliza unos fármacos llamados agentes de reversión de la latencia (la mayoría son desarrollados para tratar cánceres) para despertar las células T infectadas en estado de latencia. El segundo paso utiliza otros fármacos para matarlas. Actualmente existen dos problemas muy importantes con la estrategia de atacar y matar: (1) no hay una manera completamente exacta de medir la cantidad de células infectadas en estado latente en el cuerpo; existen varios métodos, pero cada uno arroja resultados diferentes; y (2) a pesar de la variación en las mediciones, está claro que todas las estrategias de reactivación fallan en reactivar la totalidad de las células T auxiliares infectadas en estado latente, y ya se han presentado varios casos de personas que creían estar curadas y que luego el VIH les ha reaparecido rápida o eventualmente.

“Atacar y matar” (shock and kill) también se conoce como “despertar y matar” (kick and kill).

- **Silenciamiento de la latencia:** El

### ADN Proviral

El ADN proviral (VIH) es el ADN que resulta del material genético del ARN del VIH que está integrado al ADN celular. Este resulta de la infección del VIH y es el *sine qua non* de la producción de nuevos viriones; puesto de manera sencilla, sin este no habría transmisión de la infección del VIH de una persona a otra.

### Alelos y mutaciones

Un alelo es una variante de un gen en una posición particular dentro de un cromosoma. Los humanos y otros organismos vivos tienen dos imágenes reflejas de cada gen acoplados entre sí en las dos hebras que conforman la hélice doble del ADN. El

silenciamiento de la latencia es lo contrario de atacar y matar. En lugar de reactivar las células latentes para matarlas, el objetivo es mantener en estado de latencia las células T auxiliares y otras células infectadas para que nunca sean activadas. Esto es especialmente importante en el sistema nervioso central (el cerebro y la médula espinal) en el que una reactivación podría provocar una tormenta de efectos desastrosos. Se están explorando varios enfoques incluyendo el uso de edición genética para que el VIH deje de ser peligroso o infeccioso, utilizando fármacos que inhiben importantes proteínas del VIH, y utilizando una proteína para bloquear la integración del VIH al ADN celular.

- **Terapias basadas en la inmunidad:** Las terapias basadas en la inmunidad utilizan fármacos para alterar alguna parte del proceso de reproducción del VIH o para aumentar los efectos de otras estrategias. Un ejemplo es el uso de los fármacos denominados agonistas de TLR7 (fármacos que hacen que otra sustancia lleve a cabo una acción) para suprimir la replicación del VIH. Otra terapia basada en la inmunidad incluye las vacunas terapéuticas que fortalecen la respuesta del sistema inmunitario al VIH en las personas infectadas, las células asesinas naturales (NK), y los fármacos relacionados con el sistema inmunitario que mejoran la estrategia de atacar y matar.



acoplamiento de los genes a lo largo de las hebras provee un mecanismo de revisión que disminuye grandemente la ocurrencia de errores (llamadas mutaciones) que pueden provocar enfermedades y particularmente la replicación acelerada que caracteriza al cáncer.

El VIH posee dos hebras de ARN como material genético, pero las hebras no están acopladas entre sí a diferencia de la doble hélice del ADN. Las dos ocurrencias de un gen están en cada una de las hebras. Puesto que las hebras no están conectadas no hay una revisión de error, lo que hace que la ocurrencia de mutaciones sea mucho más común que en otros seres vivos. Esto puede resultar

en viriones (partículas individuales del virus) que no son infecciosos, pero también puede llevar a lo que se llama variantes de escape del VIH que no son susceptibles a la terapia antiretroviral (ART) actual.

### Antígenos y anticuerpos

Un antígeno es un patógeno que induce una respuesta inmunitaria en el cuerpo, particularmente la producción de un anticuerpo.

Un anticuerpo es un mecanismo que posee el cuerpo para combatir las infecciones y otras sustancias foráneas (antígenos). Es una proteína específica producida por una célula B en la sangre como respuesta y para contrarrestar a un antígeno. Forma una combinación química con el antígeno que la vuelve inerte.

### ARN

ARN es la sigla de ácido ribonucleico. A diferencia del ADN, el cual existe solo como una sola hebra en algunos virus o en la bien conocida estructura de hélice doble que se encuentra en todos los seres vivos, existen más de 30 formas de ARN con distintas funciones. Una forma sirve como las dos hebras sin acoplar de material genético en el VIH.

### “Atacar y Matar” (Shock and Kill)

La estrategia de “atacar y matar” combina “atacar” al ADN proviral latente del VIH contenido en las células T CD4+ en los reservorios latentes para que salga de la latencia y “matarlo”. Algunos investigadores llaman a esta estrategia “activar y matar” (kick and kill).

### Carga viral

La carga viral del VIH mide la cantidad de viriones del VIH que circulan en la sangre. Por lo general se reportan como copias del virus por mililitro de sangre (abreviado c/ml). Es importante en la cura del VIH porque activar las células que contienen

VIH latente de los reservorios latentes aumenta la carga viral de una manera medible.

### CCR5Δ32/Δ32

Los CCR5 Δ32/ Δ32 indican una mutación que elimina 32 pares básicos del ácido nucleico del gen que codifica al co-receptor CCR5 de la célula. La ausencia de estos pares básicos restringe la capacidad de las células T CD4+ de formar el co-receptor CCR5; este co-receptor es necesario para que la mayoría de las cepas del VIH entren e infecten dichas células. Notablemente, los trasplantes alogénicos al sistema inmunitario que resultaron en una cura esterilizante de la infección del VIH en el Paciente de Berlín (Timothy Ray Brown) tenían esta mutación en ambas hebras de ADN incluidas en el trasplante.

Desafortunadamente, solo cerca del 10 al 15% de los caucásicos (personas de raza blanca) tienen esta mutación, y casi nadie más la tiene, lo que hace esta estrategia casi que inútil para curar la infección del VIH a no ser que se puedan crear más casos de esta mutación mediante la edición genética, que es uno de los principales focos de atención en la investigación sobre la cura del VIH. Tenga en cuenta que la “Δ” es la letra griega “delta” en mayúscula y simboliza la eliminación.

### CCR5

El CCR5 es un co-receptor en la superficie de las células T CD4+ y de otras células que, durante la mayor parte del curso de la infección con el VIH, es esencial para la entrada del VIH a estas células. El VIH se adhiere tanto al CD4 como al CCR5 para lograr la entrada. (Algunas variantes del VIH utilizan un co-receptor llamado CXCR4 en vez del CCR5; estas variantes casi siempre ocurren solo en etapa tardía de la infección con el VIH sin tratar; el VIH transmitido de una persona a otra casi siempre utiliza el co-receptor CCR5. Sin embargo, algunas cepas raras del VIH utilizan tanto el co-receptor CCR5 como el CXCR4.) La figura 1 fue adaptada de <https://en.wikipedia.org/wiki/CCR5>.

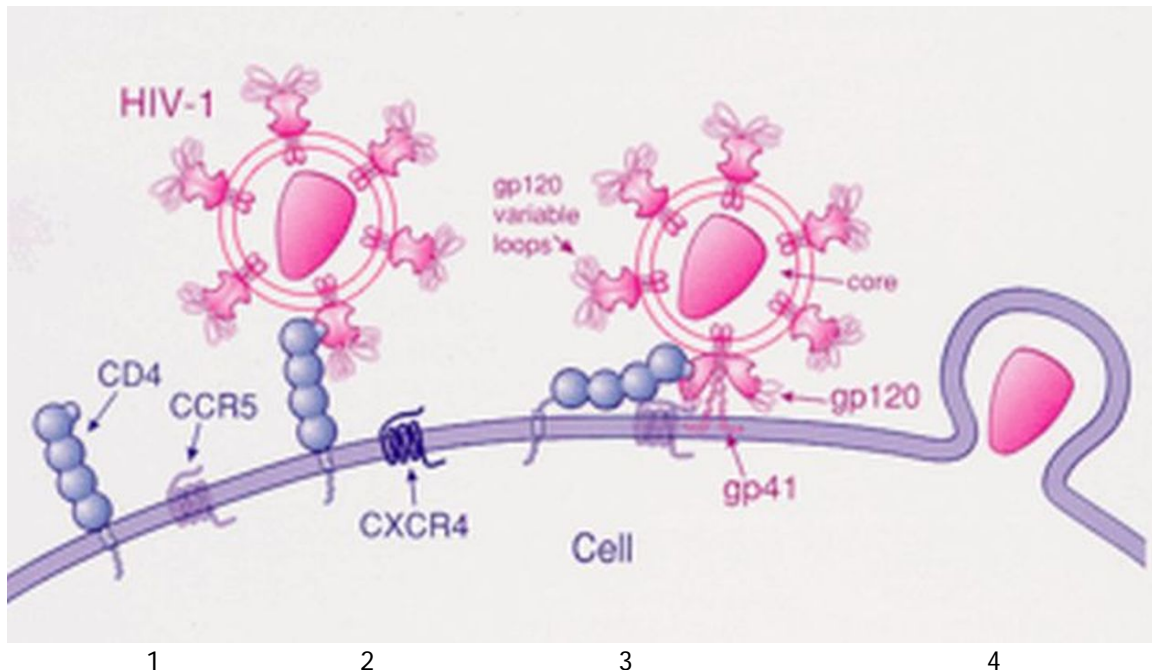


Figura 1. Esta secuencia muestra al VIH uniéndose a un receptor CD4, y luego a un co-receptor CCR5, y finalmente liberando su material genético en una célula T CD4+ en cuatro pasos: (1) el receptor CD4 y el co-receptor CCR5 en la superficie de la célula; (2) la proteína del VIH llamada gp120 se une al CD4; (3) la gp120 se une al CCR5 y libera el gp41 del VIH, el cual perfora la superficie de la célula causando la apertura de un poro en el recubrimiento de la célula; (4) la cápside, que contiene la parte más importante del virus para su replicación entra a la célula T CD4+ a través del poro.

#### CD4

CD4 es un receptor que es necesario, junto con un co-receptor como el CCR5 o el CXCR4, para la adherencia de los viriones del VIH a las células T CD4+. CD4 es uno de los cientos de receptores conocidos como conglomerados de diferenciación que se encuentran en la superficie de varios tipos de células y que facilitan la adherencia de los viriones, las sustancias químicas y otras células. El CD8 es otro. Tenga en cuenta que, además de las células T CD4+, los CD4 también se encuentran en otros tipos de células del sistema inmunitario.

#### CD8

CD8 es un receptor que es necesario para la adhesión de los viriones, las sustancias químicas y otras células a las células T CD8+. CD8 es uno de los cientos de receptores conocidos como conglomerados de diferenciación que se encuentran en la superficie de varios tipos de células. El CD4 es otro ejemplo. Tenga en cuenta que además de responder a las células T CD4+ específicas al VIH, las células T CD8+ también responden a otras células T CD4+, y los CD8 se encuentran en otros tipos de células del sistema inmunitario.

#### Células asesinas naturales (NK)

Las células asesinas naturales (NK) son glóbulos blancos que se hacen cargo de matar a las células infectadas y las células cancerosas. Son uno de los componentes más antiguos del sistema inmunitario celular. Desde hace mucho tiempo se cree que son puramente "naturales" en el sentido de que no son programadas para responder a un tipo particular de células infectadas o discapacitadas, a diferencia de las células T CD4+ y las células T CD8+, las cuales deben ser entrenadas para responder a los patógenos que son su objetivo. Sin embargo, las evidencias recientes sugieren que existen subconjuntos de células asesinas naturales en los ratones. Hay en curso una investigación con respecto a que si estas células asesinas naturales tipo memoria pueden jugar un papel en la cura de la infección del VIH.

#### Célula B

Una célula B es una variedad de célula inmunitaria que se origina en la médula ósea (de ahí la "B", por "blood" [sangre] en inglés). Esta produce anticuerpos en respuesta a un antígeno presentado por un célula encargada de hacer la presentación ante estos antígenos, como una célula dendrítica.

### Célula dendrítica

Una célula dendrítica es una célula cuya principal función es presentar antígenos que se encuentran en la superficie externa de las células B o las células T CD4+ en el cuerpo. Estas se encuentran en la piel y en otras áreas que están fuera del cuerpo y por lo tanto en contacto con el entorno, como la boca, la nariz, los pulmones, el estómago y los intestinos.

### Células madre hematopoyéticas

Las células madre hematopoyéticas son células sanguíneas que pueden diferenciarse para producir todos los tipos de células sanguíneas.

### Células T CD4+

Estas son primordialmente glóbulos blancos del sistema inmunitario; también son conocidas como células "auxiliares". Estas células actúan, en parte, como "directoras" del sistema inmunitario impartiendo señales a las otras células del sistema sobre cómo y cuándo combatir las infecciones. Las células T CD4+ son preferencialmente infectadas por el VIH, que causa que su propio material genético sea convertido de ARN al correspondiente ADN y que este sea integrado al ADN de la célula. Las células T CD4+ infectadas por el VIH, cuando son activadas, producen copias del VIH en lugar de reproducir otras células o conducir otras funciones inmunitarias.

Las células T CD4+ que pueden desarrollarse atacan específicamente partes de un agente infeccioso como respuesta a ese patógeno. Una vez que se sane o controle la infección se convierten en células T CD4+ de memoria inactivas las cuales quedan a la espera de ocurrencias futuras del patógeno para entrar en acción. Se cree que estas células T CD4+ de memoria inactivas constituyen la mayor parte de los reservorios latentes del VIH. Las células T CD4+ tienen el receptor CD4 en sus superficies externas.

### Células T CD4+ de memoria inactivas

Existen por lo menos cinco tipos de células T CD4+ de memoria inactivas que se encuentran en reservorios latentes en el cuerpo. Las células T CD4+ de memoria reconocen los patógenos a los que ya han estado expuestas anteriormente y los convierten en objetivos para que sean eliminados por las células CD8+. Cada uno de estos tipos puede estar infectado latentemente con el VIH; las células T CD4+ de memoria central similares a las células madre (T<sub>SCM</sub>) son los componentes más pequeños, pero se cree que son muy importantes

ya que sirven como fuente para los otros tipos (excepto las células T CD4+ ingenuas) y viven durante mucho tiempo. De manera que encontrar las células T<sub>SCM</sub> para su activación y eliminación se cree que es esencial para la reversión de la latencia de las células infectadas con el VIH que se encuentran en los reservorios latentes.

### Células T CD8+

Las células T CD8+ son primordialmente glóbulos blancos del sistema inmunitario que matan a las células infectadas o discapacitadas siguiendo las direcciones de las células T CD4+. Las células T CD8+ pueden ser creadas específicamente para el VIH. Todas las células T CD8+ tienen el receptor CD8 en su superficie. Estas células también son llamadas linfocitos T citotóxicos o CTL.

Las investigaciones recientes sugieren fuertemente que aprovechar el poder de matar de las células T CD8+ va a ser clave tanto para la cura funcional como para la cura esterilizante. (Ver Cura del VIH (Funcional) y Cura del VIH (Esterilizante)).

### Co-Receptor

Un co-receptor es una sustancia química como CCR5 o CXCR4 que funciona con un receptor para lograr la adherencia de un virión u otra sustancia a la célula.

### Controladores élite

Los controladores élite son una serie rara de individuos que viven con el VIH, quienes mantienen cargas virales indetectables —en la mayoría de los casos— en ausencia de la terapia antiretroviral. En cerca de  $\frac{2}{3}$  de los casos conocidos, ellos poseen mutaciones particulares en sus sistemas inmunitarios que parecen aumentar el reconocimiento y la eliminación del VIH. Sin embargo, existen evidencias de que algunos controladores élite sufren de inflamación al igual que las otras personas que viven con el VIH, de manera que también tienen probabilidades de sufrir de sus efectos a largo plazo.

### Controladores posterapia

Los controladores posterapia son un pequeño grupo de individuos que viven con el VIH, hasta ahora más importantemente la cohorte del estudio VISCONTI (**V**iro-**I**mmunologic **S**ustained **C**ONTrol after **T**reatment **I**nterruption) realizado en Francia, quienes iniciaron la terapia antiretroviral (ART) a las pocas semanas de su infección, se mantuvieron bajo terapia por un promedio de cuatro años, y luego, por distintos motivos, suspendieron la terapia. Puesto que no hubo un repunte del VIH



importante o duradero, estos individuos pudieron estar fuera de terapia durante largos períodos, hasta el momento, unos 10 años. A diferencia de la mayoría de los controladores élite estos controladores postterapia por lo general carecían las mutaciones ventajosas del sistema inmunitario. Se cree que las células asesinas naturales (NH) son las principales responsables de controlar el VIH en este cohorte.

### Cura del VIH (Funcional)

Este tipo de cura permite que algunas células infectadas persistan en el cuerpo de una persona infectada con el VIH, pero implica que la terapia antirretroviral ya no sea necesaria, al menos durante un largo período de tiempo. Con este enfoque, el sistema inmunitario debe estar en capacidad de manejar el virus que aún permanece en el cuerpo. Puesto que estos individuos por lo general tendrían un nivel muy bajo de VIH, es menos probable que puedan transmitirlo a otros que la mayoría de las otras personas infectadas con el VIH, pero aún serían vulnerables a una reinfección con otras cepas del VIH diferentes a aquellas con las que ya están infectados. A esta cura también se le llama remisión.

### Cura del VIH (Esterilizante)

Este tipo de cura elimina por completo el VIH del cuerpo de una persona infectada, lo que probablemente requerirá la activación y eliminación de todas las células T CD4+ infectadas, además de eliminar o silenciar otras células contenidas en los reservorios latentes. Dependiendo de la estrategia que se utilice, dicho individuo puede o no volverse resistente a la reinfección con el VIH. Este enfoque implica que no quedan en el cuerpo virus del VIH capaces de reproducirse, de manera que la persona no podrá transmitir el VIH a otras personas. Sin embargo, probar que el VIH ha sido completamente eliminado del cuerpo de una persona es un gran reto y no es posible hacerse con las estrategias actuales, excepto en el caso del Paciente de Berlín (Timothy Ray Brown), quien ya ha permanecido VIH negativo durante 10 años.

### CXCR4

El CXCR4 es un co-receptor en la superficie de las células T CD4+, que durante las etapas tardías de la infección con el VIH sin tratar, es esencial para la entrada del VIH a algunas de estas células. (Algunas variantes del VIH utilizan un co-receptor llamado CCR5 en lugar del CXCR4; estas variantes casi siempre ocurren en las últimas etapas de la infección con el VIH; el VIH transmitido de una persona a otra casi siempre utiliza el co-receptor

CCR5, aunque en raros casos se utiliza el receptor CXCR4.) Aún más, algunas cepas raras del VIH utilizan tanto el co-receptor CCR5 como el CXCR4. Además, a diferencia del CCR5, el CXCR4 no es un buen candidato para la edición genética porque se presente en varios tipos de células diferentes a las células T CD4+ y es esencial para su funcionamiento.

### Diversidad e inclusividad en la investigación de la cura

No es un secreto que el VIH/SIDA es una pandemia, sin embargo, la investigación relacionada con el VIH y con la cura en particular, tiende a estar fuertemente concentrada en el mundo desarrollado (particularmente en los Estados Unidos, Canadá, Europa Occidental y Australia) además de algunos puestos de avanzada en Tailandia y Sudáfrica. Existen problemas de sexo, género, sexualidad, edad, raza, economía, conveniencia y parcializaciones por parte de los investigadores que cuando menos son responsables de esto. A continuación se dan algunos hechos relevantes y recursos que dejan claros algunos de los problemas y posibles enfoques para lidiar con algunos de ellos:

- De los numerosos estudios no queda aún claro si la eficacia del sistema inmunitario disminuye o aumenta con la edad. Esto se refiere a qué tan bien puede el cuerpo lidiar con la infección del VIH, aunque es algo que actualmente se desconoce, en mucha parte debido a que la mayoría de los estudios de investigación sobre el VIH, además de otras investigaciones sobre este tema, tienen límites superiores en cuanto a la edad de los participantes.
- Similarmente, los cambios hormonales y otros cambios en el desarrollo que ocurren durante la adolescencia y los asuntos legales involucrados en obtener consentimientos informados para la investigación, con mucha frecuencia excluyen a los adolescentes de los estudios de investigación sobre el VIH. Un notablemente desarrollo positivo en esta área es en Sudáfrica, el país con la más alta proporción de jóvenes y adultos jóvenes VIH positivos.
- Existen barreras para incluir las mujeres en la investigación sobre la cura, cuando menos debido a que no se conocen las interacciones con el embarazo, tanto para la madre como para el feto con las estrategias actuales para la búsqueda de la cura.
- La salud de las personas transgénero es aún un campo en desarrollo, pero hasta ahora, no

se conoce virtualmente nada acerca del impacto en el tratamiento de la terapia hormonal de las estrategias para la cura y viceversa.

Vea también la definición de [Involucramiento de las mujeres en los estudios sobre la investigación de la cura](#).

### Edición genética

La edición genética es una estrategia para modificar la información genética en las células, como la remoción de [ADN proviral del VIH](#) del ADN en ellas o la alteración del receptor CD4, el co-receptor CCR5 o cualquier otra cosa para hacer que las células T CD4+ sean resistentes a la infección del VIH. En este momento se están investigando numerosas técnicas experimentales de edición genética (muchas dirigidas hacia el gen que codifica los CCR5). A continuación describimos la más importante, llamada CRISPR. Un estudio de modelo matemático reciente de edición genética para la cura del VIH ha mostrado que es posible lograr resultados positivos solo bajo un estrecho rango de condiciones y que probablemente van a requerir modificaciones para mejorar los resultados.

La edición genética basada en CRISPR es una combinación de dos fármacos; CRISPR (una secuencia de ADN originalmente derivada de una bacteria) y, por lo general, una proteína Cas (la proteína más comúnmente asociada con CRISPR es Cas9), que es el método de edición genética más eficiente, eficaz y fácil de usar. Un reporte reciente discutió comparaciones de laboratorio entre los métodos más antiguos, y el uso de CRISPR/Cas9 para realizar las mismas tareas, y mostró que se presentaban resultados erróneos en un número significativo de los casos que utilizaban los métodos antiguos.

*Science*, la revista científica más prestigiosa de los EE.UU. declaró que CRISPR era “el descubrimiento del año” para 2015 debido a su amplia aplicabilidad y facilidad de uso, y *Nature*, la revista científica británica más prominente, la eligió como uno de los diez descubrimientos más importantes en el 2015. Más aún, a principios de 2016, dos equipos de investigadores reportaron que la tecnología CRISPR, una utilizando a Cas9 y otra utilizando una proteína diferente, había sido utilizada para remover completamente ADN proviral del VIH de células T CD4+ latentemente en tubos de ensayo y, esto reportado más recientemente, de organismos vivientes. Sin

embargo, todavía quedan problemas para aplicar a nivel general esta tecnología al uso en personas. De , otro estudio reciente sobre esto reportó que CRISPR/Cas9 resultó en que el sistema inmunitario respondió a la proteína Cas9 como si fuera una sustancia foránea en el cuerpo (un patógeno).

### Enfermedad injerto contra huésped (GVHD)

La enfermedad injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), también llamada rechazo, es una reacción natural del sistema inmunitario del cuerpo a un injerto o trasplante que por lo general resulta en la eliminación del injerto o el trasplante a no ser que se administre un medicamento inmunodepresor, como la ciclosporina. La reacción es llevada a cabo predominantemente por células T CD8+. Sin embargo, en el caso del [Paciente de Berlín](#) (Timothy Ray Brown), la enfermedad injerto contra huésped puede haber jugado un papel importante en destruir sus células T CD4+ infectadas originalmente con el VIH.

### Ensayos clínicos

Los ensayos clínicos son el proceso estándar para probar los medicamentos, los dispositivos médicos y los procedimientos médicos en los humanos. Por lo general son precedidos por ensayos realizados en animales no humanos (algunas veces llamada “Fase 0”) para descartar los que no valen el esfuerzo y los costos de los ensayos clínicos. Existen tres fases en los ensayos clínicos, como sigue (utilizamos medicamentos para representar estas tres categorías):

- Fase I: Un estudio clínico de fase I involucra a un pequeño número de voluntarios saludables (por lo general no más de unos 20) para probar la seguridad del procedimiento médico y cualquier efecto secundario indeseado que pudiera tener. Si se determina que el medicamento es seguro y solo tiene efectos secundarios aceptables, puede proceder a la fase II.
- Fase II: Un estudio clínico de fase II involucra a varios cientos de voluntarios. Su objetivo depende de lo que se esté probando. Se continúan las pruebas de seguridad y de efectos secundarios, y también se incorpora averiguar su eficacia.
- Fase III: Un estudio clínico de fase III puede involucrar varios miles de voluntarios y su fin es confirmar la eficacia del medicamento, monitorear los efectos secundarios y comparar el medicamento con otros similares, si es que ya existen, además de seguir recolectando información para determinar si el

medicamento es seguro. Solo después de un estudio exitoso de fase III, el medicamento pasa ante un panel de la Administración de Medicamentos y Alimentos de los EE.UU. (FDA) o de una agencia similar en otra parte del mundo para su aprobación para ser distribuido.

También hay lo que a veces se llama “Fase IV”, que es una fase post-mercado, en la cual el medicamento o el procedimiento es utilizado en diversas poblaciones y continúa siendo monitoreado por efectos secundarios.

En algunos casos, los ensayos clínicos tienen fases que se numeran con números romanos seguidos por la letra “A” o “B” para indicar si es la parte temprana o tardía de la fase, respectivamente. Estas letras por lo general se usan en combinaciones con números de fase para indicar que el ensayo clínico abarca dos fases consecutivas; un ejemplo de esto puede ser un ensayo de Fase IB/IIA.

Todo ensayo clínico realizado en los Estados Unidos requiere tener un protocolo del ensayo por escrito que describa por lo menos:

- un plan detallado de lo que se va a hacer,
- por qué se va a hacer,
- su justificación basada en investigaciones anteriores,
- riesgos y beneficios conocidos e hipotéticos,
- criterios de inclusión y de exclusión para los participantes potenciales, y
- un programa de lo que va a hacerse (por ejemplo, exámenes físicos, toma de muestras de sangre, y monitoreo de los efectos secundarios).

También debe haber un formulario de consentimiento informado (ICF, por sus siglas en inglés) que explique el ensayo a los voluntarios, les informe acerca de los hechos en lenguaje común, y les notifique que pueden retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que explicar por qué, y que requiera su firma de consentimiento con un testigo para su participación antes de que comiencen los procedimientos del estudio. Todo protocolo de estudio clínico y los ICF son revisados y aprobados por una junta institucional revisora (Institutional Review Board) y una o más de varias agencias gubernamentales (las cuales dependerán de la naturaleza del estudio) antes de que se proceda a reclutar a los voluntarios.

A los estudios clínicos realizados fuera de los Estados Unidos se les requiere seguir los mismos o muy similares planes y procesos rigurosos.

### Enzima

Una enzima es una molécula orgánica, en la mayoría de los casos una proteína o un péptido (pero en unos pocos casos un ARN) actúa como un catalizador, es decir, facilita el proceso bioquímico sin modificarse ella misma de manera que pueda utilizarse de nuevo. Casi todas las proteínas son enzimas con nombres que terminan en “asa”.

### Ganglio linfático

Un ganglio linfático es un pequeño órgano que contiene células del sistema inmunitario, es decir, un sitio donde se recolectan dichas células a fin de que entren en contacto con antígenos y otras células inmunitarias, como las células T CD8+ que han reconocido un patógeno presentado por una célula T CD4+. Conglomerados prominentes de estas células se encuentran en las axilas, las ingles y el cuello. Ver la definición de [sistema linfático y tejidos linfoides](#) para más información acerca de ellos.

### Ganglios linfáticos de deposición de colágeno (Fibrosis)

Cuando las células funcionales mueren en el cuerpo, algunas veces son reemplazadas por tejido cicatricial, el cual está compuesto de colágeno. Este proceso es llamado fibrosis. Cuando los ganglios linfáticos están inflamados por la replicación viral del VIH, pueden depositar tejido cicatricial. Esto puede comenzar a los pocos días de la infección del VIH y completarse en buena parte dentro de los primeros meses después de la infección. Los expertos actualmente creen que cuando los ganglios linfáticos se cicatrizan de esta manera, puede ser difícil que recuperen su capacidad de responder al VIH y a otras infecciones tan eficazmente como lo hacían antes de que ocurriera la deposición del colágeno, causando potencialmente un daño duradero al sistema inmunitario que quizás la cura no *podiera* revertir.

### Genoma

Un genoma es la colección de todos los genes en un organismo vivo o en un [virión](#).

### Genoma del VIH

El núcleo del VIH contiene dos hebras únicas separadas de ARN que almacenan el material genético del VIH o genoma. Comprende nueve genes y las dos terminales repetidas largas (LTR).

Los segmentos superpuestos en el diagrama corresponden a lo que se conoce como marcos abiertos de lectura. (Note que los marcos abiertos de lectura en el genoma del VIH *nunca* son transcritos directamente y traducidos a proteínas: el genoma del VIH primero debe estar integrado al ADN huésped de una célula como ADN proviral que es, a su vez, transcrito o traducido a proteínas.) En total cada hebra tiene aproximadamente 9,750 bases (ácidos nucleicos), aunque esto varía un poco con la replicación defectuosa del ARN del VIH.

### Glándula Timo

La glándula timo está localizada en el pecho justo debajo del cuello. Es el origen de todas las células T (incluidas específicamente las células T CD4+ y T CD8+) las cuales luego migran a la médula ósea. Por lo general la glándula timo se encoge al máximo durante la adolescencia.

### Inflamación

Las células del sistema inmunitario inflamadas pueden enviar señales a otras células del sistema inmunitario para que se reproduzcan o respondan a un patógeno. Los glóbulos blancos clave en la inflamación son los macrófagos. Los macrófagos pueden ensamblar dentro de ellos mismos unas plataformas llamadas inflamomas que producen las sustancias que promueven la inflamación. Estas plataformas son ensambladas cuando sea necesario, lo que por lo general es útil.

Sin embargo, se sabe que la infección crónica del VIH, incluso en aquellos en que el virus se ha disminuido bien sea naturalmente (controladores elite) o por la terapia antiretroviral (ART), causa una inflamación crónica, la cual puede llevar a una enfermedad cardiovascular, cánceres y otros problemas de salud serios. Las células activadas también pueden producir cicatrización (también llamada fibrosis) en los ganglios linfáticos, que son una parte crítica del sistema inmunitario. Para la mayoría de los propósitos se podría decir que la activación inmune equivale a la inflamación. (i.e., toda inflamación lleva a una activación inmune y viceversa).

### Interrupción analítica del tratamiento

Una interrupción analítica del tratamiento (ATI, por sus siglas en inglés) es una interrupción médicamente supervisada de la terapia antiretroviral (ART) como parte de un estudio de investigación. La supervisión casi siempre es realizada por los investigadores que están conduciendo el estudio o por los profesionales

clínicos que trabajan con ellos. El propósito de la interrupción es determinar el efecto de la intervención utilizada en el estudio en una o más mediciones, por ejemplo, en la reactivación del reservorio latente o en la población de células T CD4+. La interrupción analítica del tratamiento plantea importantes problemas éticos, como la posibilidad de que la carga viral de los participantes se eleve hasta el punto en el que él o ella infecten a una o más personas, o que su población del virus se vuelva resistente a todos los medicamentos antiretrovirales disponibles.

### Involucramiento de las mujeres en los estudios sobre la investigación de la cura

Un artículo de opinión reciente de acceso libre sobre el involucramiento de las mujeres en la investigación sobre la cura sugiere seis maneras de aumentar su participación:

1. La posibilidad de un embarazo y el desconocido, o no claro aún, impacto de la investigación de todo tipo relacionada con el VIH, es una barrera *mu*y frecuente, especialmente para los estudios sobre el tratamiento. El diseño de los estudios puede ser modificado para facilitar esta barrera, o hasta eliminarla.
2. Las percepciones sobre los investigadores y los coordinadores clínicos puede afectar el reclutamiento de mujeres.
3. El involucramiento de las mujeres interesadas en el asunto y el mejoramiento de las percepciones sobre los hombres también interesados en este asunto puede aumentar el reclutamiento de mujeres.
4. Superar las barreras estructurales, como la falta de guarderías para el cuidado infantil en los sitios de investigación, e incluso en las organizaciones comunitarias focalizadas en las mujeres en donde son reclutadas para los estudios, podría mejorar la participación de las mujeres en dichos estudios.
5. Las políticas de intervención en la financiación de la investigación podrían promover una mayor equidad de sexo y género.
6. El estudio "Gender, Race, and Clinical Experience (GRACE)" (del cual se puede descargar una descripción en <http://online.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/apc.2013.0015>) es un excelente ejemplo que específicamente incluye el reclutamiento de mujeres, el cual puede servir como modelo para otros estudios.

### Involucramiento de los interesados

El involucramiento de los interesados se refiere al involucramiento de personas y organizaciones esenciales, incluidos los gobiernos, las fundaciones, los grupos de investigación, las compañías, y *especialmente* los individuos para promover el entendimiento de la investigación sobre la cura, y particularmente de los ensayos clínicos, tanto de las ciencias básicas y los procesos potencialmente curativos, como del desarrollo de las expectativas apropiadas y el involucramiento sostenido de las personas en dichos ensayos.

### Medición del reservorio latente

La medición del reservorio latente del VIH es un paso vital para determinar la eficacia de las estrategias tanto de reversión de la latencia como de silenciamiento de la latencia. En la reversión de la latencia puede usarse para determinar el número de células T CD4+ infectadas por el VIH además de su obvio rol de medición básica.

Se estima que un reservorio latente por lo general contiene desde 1 millón hasta más de 50 millones de células T CD4+ infectadas con el VIH. El objetivo principal de medir los reservorios latentes es contar todos y únicamente las células que pueden ser reactivadas para producir nuevos viriones, lo cual hasta ahora no ha sido posible con ninguna herramienta de medición. Existen varias estrategias para medir el número de células T CD4+ infectadas con el VIH en los reservorios latentes, y hay más siendo diseñadas continuamente.

El "criterio de referencia" con el cual se comparan todas las estrategias es el ensayo sobre crecimiento viral cuantitativo (QVOA), el cual intenta contar los provirus aptos para replicarse. Este es complejo y costoso y tiene la desventaja adicional de que *muy probablemente subestima el tamaño real del reservorio latente*. Sin embargo, algunos estudios muestran una correlación significativa entre los resultados del QVOA y el ADN total del VIH.

### Modelos animales

Los modelos animales, como los monos macacos, son particularmente útiles en la investigación de la cura de VIH porque:

- Pueden hacer posible que el investigador haga con ellos lo que desean;
- Los asuntos éticos con su uso son más sencillos que los relacionados con el uso de personas;
- *Podrían* ser modelos más fieles de lo que

ocurre en los humanos; y

- Pueden ser "sacrificados" en la etapa final de la investigación y analizarse sus tejidos de maneras que casi nunca son posibles en los estudios clínicos en los humanos.

Se han realizado numerosos estudios sobre monos utilizando el llamado virus de inmunodeficiencia simia (SIV, por sus siglas en inglés), una variedad desde la cual se desarrolló el VIH, o el virus de inmunodeficiencia simia-humana (SHIV, por sus siglas en inglés), una combinación genética del SIV y el VIH creada en el laboratorio, antes de que se probaran en estudios clínicos con humanos. Desafortunadamente, ninguno de estos modelos es fiel al VIH en los humanos como sería preferible.

### Paciente de Berlín (Timothy Ray Brown)

El Paciente de Berlín es la única persona que hasta ahora ha logrado una cura esterilizante de su infección con el VIH. Su cura ocurrió después de haber sido diagnosticado con una leucemia aguda que afecta los glóbulos blancos los cuales son esenciales para combatir las infecciones. Es muy probable que la leucemia hubiera sido fatal, de manera que sin tener nada que perder ensayó un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas CCR5 Δ32/Δ32 a su médula ósea que lo haría resistente a la infección con la mayoría de los tipos de VIH. De hecho, él necesitó dos trasplantes (uno en el 2006 y otro en el 2007) para que la cura fuera exitosa. Una infección muy seria después del segundo trasplante estuvo a punto de causarle la muerte, pero se recuperó y ahora permanece libre del VIH según las pruebas más sensibles que hay disponibles. Reproducir este tipo de cura sigue siendo una importante prioridad en la investigación de la cura, preferiblemente sin requerir la quimioterapia (llamada de acondicionamiento) que necesitó Timothy para eliminar por completo su leucemia y preparar su médula ósea para los trasplantes.

### Patógeno

Un patógeno es una sustancia foránea, una bacteria, o un virus que puede invadir a un organismo viviente.

### Receptor

Un receptor, en el contexto de la investigación de la cura del VIH, es una sustancia química (como CD4 y CD8).

### Remisión

Remisión es un término preferido por muchos investigadores para a cura del VIH (funcional)

debido a que las curas funcionales, como las curas de muchos tipos de cánceres, es muy probable que sean de corta duración, aunque también es probable que se repitan.

### Reservorio latente

Reservorio latente es utilizado en la investigación de la cura del VIH en dos sentidos íntimamente relacionados:

- (1) *Un* reservorio latente del VIH es una parte anatómica del cuerpo de una persona que puede ser células o un tejido que es alcanzable por el VIH. En el contexto de la infección del VIH, es una parte del cuerpo que, por lo general se cree, que no está afectada tan eficazmente por la terapia antiretroviral, si es que acaso lo está, como en la sangre. Los reservorios latentes proveen un hogar para el VIH de larga vida desde el cual reemergen si se suspende la terapia. Entre los ejemplos de reservorios latentes confirmados o probables está un segmento de las células T CD4+ llamada células T CD4+ de memoria inactivas, los glóbulos blancos llamados macrófagos y monocitos y partes de los intestinos.
- (2) *El* reservorio latente del VIH es la totalidad de todos los reservorios latentes individuales del tipo (1). El tamaño del reservorio latente se estima que esté entre 1 millón a más de 50 millones de células T CD4+ de memoria inactivas.

Un artículo investigativo del 2011 disponible gratuitamente (Richman D "Introduction: challenges to finding a cure for HIV infection" Current Opinion in HIV and AIDS 6, January 2011, p. 1; puede descargarse de la página web <http://journals.lww.com/co-hivandaids/toc/2011/01000>) anota lo que sabemos sobre los reservorios latentes como sigue (ligeramente editado):

- a) Las células T CD4+ de memoria inactivas son las que mejor pueden caracterizarse como reservorios latentes para el VIH.
- b) Menos de 1 célula por millón de células T CD4+ de memoria inactivas de una persona en terapia antiretroviral potente alberga ADN proviral que puede ser usado por las células T CD4+ infectadas para crear nuevos viriones.
- c) Otros reservorios sensibles a los medicamentos, incluyendo el sistema nervioso central, también pueden existir.

- d) La información genética en los provirus latentes no evoluciona —porque es producida porque el cuerpo crea un clon de una sola célula infectada —lo que sugiere una replicación viral continua dentro de las células que los contiene. La suspensión de la terapia antiretroviral permite el reinicio de la replicación viral que se origina del reservorio latente.
- e) Los pacientes tratados de manera exitosa con terapia antiretroviral durante una década o más no exhiben una disminución apreciable del tamaño del reservorio latente.
- f) La persistencia del reservorio latente excluye su eliminación por la terapia antiretroviral durante el lapso de vida del paciente.
- g) Probablemente la latencia es establecida por numerosos pasos de la replicación del VIH, lo que potencialmente complica las estrategias de erradicación.

Por lo general se acepta que los reservorios latentes de por lo menos las células T CD4+ de memoria inactiva infectadas que contienen ADN proviral y casi con certeza otros tipos de células infectadas con el VIH se establece dentro de los pocos días siguientes a la infección.

### Retrovirus

Un retrovirus es un virus, como el VIH, cuyo material genético es ARN en lugar de ADN. Los retrovirus son especiales en cuanto a que son capaces de invadir células huésped e integrar su material genético en el ADN de la célula huésped como ADN proviral el cual capacita la creación de nuevos viriones.

### Reversión de la latencia

La reversión de la latencia es fundamental para activar el ADN proviral del VIH adherido a las células T CD4+ en los reservorios en el cuerpo para hacerlas susceptibles a la destrucción. Esto es considerado por muchos de los investigadores como algo esencial para la cura del VIH. Existen por lo menos 16 tipos de sustancias y sustancias individuales que están siendo probadas como medicamentos para la reversión de la latencia.

### Silenciamiento de la latencia

El silenciamiento de la latencia es un término utilizado para describir una estrategia para detener completamente la reactivación de las células T CD4+ latentemente infectadas en reservorios

latentes, impidiendo así que puedan producir otros viriones del VIH. El silenciamiento de la latencia es esencial para curar el VIH en áreas tales como el sistema nervioso central, en las que se cree que tendría consecuencias desastrosas. En este momento se están explorando por lo menos cinco estrategias diferentes, y los institutos nacionales para la salud (NIH) están estudiando la financiación de otro estudio mientras se está escribiendo este documento.

### Singularidad del VIH

El VIH es único entre los patógenos humanos en cuanto a varios aspectos, como sigue (adaptado en parte de la diapositiva creada y provista por el ganador del Premio Nobel, David Baltimore, PhD):

- Preferiblemente ataca a las células T CD4+, que son las “directoras” del sistema inmunitario adaptativo.
- Elude ser controlado por los anticuerpos.
- Recubre de azúcar casi la totalidad de su superficie accesible. La única excepción notoria es el sitio de adherencia al CD4, pero ese sitio se encuentra profundamente adentro del recubrimiento de proteína y no puede ser alcanzado por la mayoría de los anticuerpos.
- Emplea un sorprendente mecanismo de entrada de dos partes, utilizando el CCR5 o el CXCR4 además del CD4, que solo se lleva a cabo después de que la gp120 se ha unido al sitio del CD4 (ver la definición de CCR5). En consecuencia, muy pocos anticuerpos antivirales pueden neutralizarlo, y menos aún tienen una acción amplia y potente.
- Destruye el tejido linfático asociado al intestino (GALT) muy temprano en la infección, alterando el la comunidad bacteriana del intestino.
- También ataca al sistema nervioso central (SNC) muy tempranamente.

Todos estos aspectos de la singularidad del VIH lo convierten en un objetivo mucho más difícil de lograr en la investigación sobre la cura que la mayoría de los otros patógenos.

### Sistema inmunitario

El sistema inmunitario es el sistema corporal que protege contra los procesos de enfermedad. Consiste en dos partes principales, el sistema inmunitario innato y el sistema inmunitario adaptativo.

El sistema inmunitario innato comprende tres partes: las barreras biológicas, las células asesinas

naturales (NK), y los receptores tipo inmunoglobulina de las células NK (KIR). Las barreras biológicas en la superficie del cuerpo pueden ser eficaces en detener los patógenos, como las sustancias foráneas, las bacterias y los virus que reconocen como no ser parte del cuerpo. Los patógenos que logran atravesar la barrera biológica pueden ser reconocidos por los componentes de los KIR para los cuales están preparados. Si un componente de un KIR reconoce un patógeno, activa las células asesinas naturales.

El sistema inmunitario adaptativo comprende las células B, las células T, los anticuerpos producidos por las células B, y el complejo de antígeno leucocitario humano (HLA), el cual consiste en genes que codifican las proteínas de las células de la superficie que se distinguen en propias y no propias de la superficie de las células, como los CD4 y los CD8, que regulan el sistema inmunitario adaptativo en los humanos; es la versión humana de un sistema denominado complejo de histocompatibilidad mayor (MHC) que se encuentra en todas las vértebras. Las células T, a su vez, son una gran familia de variedades, incluyendo por lo menos a las células T CD4+, las células T CD8+, y más de media docena de otros tipos. Ver las definiciones de los tipos de células subrayados para ver la descripción de su rol en la función inmunitaria.

### Sistema linfático y tejidos linfoides

Un tejido linfoide es un componente individual del sistema linfático. El sistema linfático está constituido por ganglios linfáticos, células inmunitarias locales y muchos otros tejidos linfoides, como el tejido linfoide asociado al intestino (GALT), las placas de Peyer, el bazo, las amígdalas y las adenoides; y los vasos linfáticos van desde los tejidos linfoides hasta el corazón. El sistema linfático es esencial para combatir las infecciones.

### Sistema nervioso central (SNC)

El sistema nervioso central (SNC) consiste en el cerebro y la médula espinal. Es importante para curar el VIH por al menos cuatro razones:

- (1) es un reservorio latente para el VIH que es afectado por la inflamación crónica que se establece desde muy temprano en la infección del VIH;
- (2) solo una pequeña minoría de medicamentos antiretrovirales para el VIH pueden llegar hasta el SNC;
- (3) la glucoproteína gp120 del VIH afecta la función de las neuronas; y

- (4) puesto que el cerebro es tan esencial, existen preocupaciones entre los investigadores de la cura de que las estrategias diferentes a “atacar y matar”, tales como el silenciamiento de la latencia de reactivación completa, que van a ser necesarias para lograr una cura, vayan a tener graves efectos tóxicos en el funcionamiento del sistema nervioso central.

Además, varias proteínas del VIH que flotan libremente han mostrado entrar a las neuronas y tener funciones patogénicas.

#### Tejido linfoide asociado al intestino (GALT)

El tejido linfoide asociado al intestino (GALT, por sus siglas en inglés) consiste en un recubrimiento del intestino con células inmunitarias las cuales son un componente crítico de la respuesta inmunitaria a los patógenos. Por lo general se deteriora y se disminuye severamente en las etapas tempranas de la infección del VIH. Se cree que esa disminución puede ser mayormente irreversible.

#### Terapia antiretroviral (ART)

La terapia antiretroviral (ART, por sus siglas en inglés) involucra el uso de varios (por lo general tres) medicamentos antiretrovirales para detener o disminuir notablemente la producción de nuevos viriones. Los medicamentos de la ART pueden tener como objetivo cualquiera de varias enzimas virales, como la transcriptasa inversa, la proteasa o la integrasa. Otros medicamentos pueden en cambio tener como objetivo partes esenciales de la célula infectada, como los que bloquean el CCR5. Algunos investigadores creen que la ART va a ser necesaria en la estrategia de atacar y matar para detener la reproducción del VIH, en lo que respecta a la parte de matar las células reactivadas mediante la reversión de la latencia.

#### Trasplante alogénico

Un trasplante alogénico, dentro del contexto de la cura de la infección del VIH, involucra el trasplante de células madre hematopoyéticas de un donante diferente al recipiente del trasplante. Como se describió anteriormente, esto está siendo estudiado como una posible manera de realizar una cura esterilizante de la infección con el VIH. Ver la definición de trasplante autólogo como una alternativa.

Los trasplantes alogénicos, hasta ahora (y ocurre lo mismo con los trasplantes autólogos) resultan muy costosos y requieren una intensa supervisión médica, lo que hace que esta estrategia simplemente no sea viable desde el punto de

tecnológico. Lo que se necesita ha sido llamado tecnología de “trasplante en una caja”, análogo a lo que se ha logrado con las pruebas caseras para detectar el VIH, y aunque en este momento hay investigadores trabajando en esto, su logro aún está en un futuro muy lejano.

#### Trasplante autólogo

Un trasplante autólogo, específicamente para curar el VIH, es un trasplante de células madre hematopoyéticas que pueden diferenciarse en varios tipos de células sanguíneas que han sido provistas por el receptor mismo y que han sido modificadas para remover el ADN que codifica el VIH, o por ejemplo, el gen que codifica el co-receptor CCR5 para el VIH. Esto está siendo estudiado como una posible manera de llevar a cabo una cura esterilizante de la infección del VIH. Se ha argumentado que un trasplante autólogo es significativamente mucho más probable que sea más fácil de escalar a una población bastante más grande de pacientes que un trasplante alogénico, al menos por dos razones, específicamente, (1) porque este evita el problema de tener que encontrar un donante muy compatible, puesto que el receptor es el mismo donante; y (2) porque reduce grandemente el riesgo de una enfermedad injerto contra huésped, de nuevo debido a que el donante es el mismo receptor.

Sin embargo, los trasplantes autólogos tienen sus propios problemas, de los cuales los más importantes son:

1. Las células que van a ser trasplantadas (presumiblemente células madre hematopoyéticas) deben ser modificadas por algún método para hacerlas resistentes a la infección del VIH (más bien que ser seleccionadas como resistentes, es decir, seleccionar las que tengan la mutación CCR5 Δ32/Δ32);
2. No existe aún un método seguro y eficaz que sea claramente seguro para seleccionar las células genéticamente modificadas, aunque varios han sido probados;
3. Debe haber un número suficiente de células trasplantadas para “inundar” las células madre ya infectadas en el receptor.

Los trasplantes autólogos hasta el momento (y lo mismo ocurre con los trasplantes alogénicos), son demasiado costosos y requieren una supervisión médica intensa, haciendo que este enfoque sea tecnológicamente impracticable. Lo que se necesita ha sido denominado tecnología de “trasplante en



una caja", análogo a lo que se ha logrado en las pruebas de detección del VIH caseras, y desde luego, en este momento hay investigadores trabajando en esto, aunque el logro de los objetivos probablemente todavía se encuentra lejos en el futuro.

### Virión

Un virión es una partícula completa de un virus que consiste en un centro de ARN o ADN con un recubrimiento de proteína, y frecuentemente envuelto en una funda externa, que es la forma infectante extracelular de un virus.

### Virión defectuoso

Un virión defectuoso del VIH es el que contiene un genoma del ARN que lo hace incapaz de la replicación viral. Esto resulta de la naturaleza de una sola hebra del ARN del VIH. Todos los organismos vivos poseen un ADN de dos hebras que conforman la bien conocida doble hélice que provee un mecanismo inherente autorevisor el cual previene las mutaciones frecuentes; por supuesto, las mutaciones *sí* ocurren en los organismos vivos y son uno de los mecanismos que provocan el cáncer. Sin embargo, las hebras únicas separadas del ARN del VIH no tienen ese mecanismo autorevisor y las mutaciones ocurren muy frecuentemente.

Calculemos con qué frecuencia la base de un ácido nucleico típico muta todos los días en una persona que no está tomando terapia antiretroviral (ART). Note que, a pesar de la extremadamente alta frecuencia de las mutaciones, ¡esto no tiene en absoluto la posibilidad de eliminar el VIH del cuerpo en el transcurso de una vida humana!

1. El mejor cálculo actual para la tasa general de mutaciones es uno por 34 ciclos de replicación viral.
2. Dado que cerca de 10 billones de viriones nuevos son creados (es decir, que esos tantos ciclos de replicación viral ocurren) cada día, aproximadamente unos 300 millones de nuevos viriones tendrán al menos una mutación.
3. Con unas 9,750 bases de ácido nucleico en cada hebra o 19,500 a lo largo de ambas hebras, ¡esto es una mutación en cada posición de base aproximadamente 16,000 veces cada día!

En comparación con la tasa de mutación de los organismos vivos, ¡esto es absolutamente asombroso! No se requieren muchas mutaciones

en los genes que codifican las proteínas críticas, como la transcriptasa inversa o la integrasa, para volver a un virión incapaz de ser eficaz, es decir, para volverlo defectuoso. Incluso en las personas con terapia antiretroviral supresora (ART), la acumulación de mutaciones que hacen a los viriones defectuosos son asombrosamente comunes.