



1 de abril de 2017 | Vol. 18 | Núm. 4 | ISSN 1607 - 6079

ARTÍCULO

Un nuevo camino hacia la eliminación del VIH

<http://www.revista.unam.mx/vol.18/num4/art29>

*Carlos Gutiérrez Cirlos-Madrid
(Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición "Salvador Zubirán")*

Un nuevo camino hacia la eliminación del VIH

Resumen

Un grupo de investigadores franceses identificaron un marcador que hace posible diferenciar las células infectadas por el VIH “inactivas” de las células sanas. Este descubrimiento permitirá aislar y analizar las células de los reservorios. Un reservorio se refiere a linfocitos CD4 u otras células en reposo (localizadas en la sangre o en otros tejidos), infectadas por el VIH pero que no producen activamente. Se establecen durante la etapa más temprana de infección y, aunque el tratamiento antirretroviral (TAR) puede reducir la concentración del VIH en la sangre a un nivel indetectable, los reservorios del virus latente (en reposo), sobreviven al tratamiento. Cuando se reactiva una célula con

infección latente (por ejemplo, al ser interrumpido el tratamiento), los reservorios comienzan a producir de nuevo el virus. Por esa razón, el tratamiento antirretroviral no puede curar la infección por el VIH.

Los reservorios alojan silenciosamente al virus y son responsables de que la infección continúe incluso entre los pacientes que reciben TAR. El descubrimiento del marcador CD32a de dichos reservorios en los linfocitos CD4+ ofrece nuevas estrategias terapéuticas para dirigir el tratamiento a las células infectadas. Esta investigación forma parte del programa estratégico *Réservoirs du VIH* de la Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS) y es el resultado de una colaboración entre el Centre national de la recherche scientifique (CNRS), la Universidad de Montpellier, el Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), el Institut Pasteur, el Hospital Henri-Mondor AP-HP de Créteil, el Hospital Gui de Chauliac (CHU de Montpellier) y el Vaccine Research Institute (VRI), y se publicó en la revista *Nature* el 15 de marzo de 2017 (doi:10.1038/nature21710).

“
El pasado 14 de marzo de 2017 el Instituto Nacional de la Salud y de la Investigación Médica de Francia comunicó a la prensa el descubrimiento de un marcador de los reservorios del VIH en células humanas, lo que podría abrir un nuevo camino para la eliminación del virus.
”

Palabras clave: VIH, linfocitos CD4+, Sida, reservorios.

A new path to HIV elimination

Abstract

A group of French researchers have identified a marker that makes possible to differentiate "inactive" HIV-infected cells from healthy cells. This discovery will allow the isolation and analysis of reservoir cells. A reservoir refers to CD4 lymphocytes or other resting cells (located in blood or other tissues), infected with HIV but not actively producing HIV. They are established during the earliest stage of infection and, although antiretroviral therapy can reduce HIV concentration in the blood to an undetectable level, latent (resting) virus reservoirs survive treatment. When a cell with latent infection is reactivated (for example, upon discontinuation of treatment), the reservoirs begin to produce the virus again. For that reason, antiretroviral treatment can not cure HIV infection.

The reservoirs quietly host the virus and are responsible for its continued infection even among patients receiving antiretroviral therapy. The discovery of the CD32a marker of these reservoirs in CD4+ lymphocytes offers new therapeutic strategies for targeting the treatment to infected cells. This research is part of the Réservoirs du VIH strategic program of the Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS) and is the result of a collaboration between the Centre national de la recherche scientifique (CNRS), the University of Montpellier, Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), Institut Pasteur, Henri Hospital -Mondor AP-HP of Créteil, Gui de Chauliac Hospital (CHU de Montpellier) and Vaccine Research Institute (VRI), and published in the journal Nature on March 15, 2017 (doi: 10.1038 / nature21710).

Keywords: HIV, AIDS, CD4+ lymphocytes, reservoirs.

Un nuevo camino hacia la eliminación del VIH

Al Dr. Juan Rull
In memoriam.

El descubrimiento del marcador CD32a en los reservorios del VIH

El pasado 14 de marzo de 2017 el Instituto Nacional de la Salud y de la Investigación Médica de Francia (INSERM por sus siglas en francés), comunicó a la prensa el descubrimiento de un marcador de los reservorios del VIH en células humanas, lo que podría abrir un nuevo camino para la eliminación del virus. Este formidable descubrimiento fue publicado en la revista *Nature* el 15 de marzo de 2017 (doi:10.1038/nature21710) y constituye el fruto del trabajo del equipo encabezado por Benjamin Descours y Gaël Petitjean y sus colaboradores José Luis López-Zaragoza, Timothée Bruel, Raoul Raffel, Christina Psomas, Jacques Reynes, Christine Lacabartz, Yves Levy, Olivier Schwartz, Jean Daniel Lelievre y Monsef Benkirane.

Este logro confirma el liderazgo de Francia en la investigación sobre el VIH, ya reconocido mundialmente desde 2008 cuando Françoise Barré-Sinoussi y Luc Montagnier recibieron el Premio Nobel de Medicina por el descubrimiento del virus de la inmunodeficiencia humana (La Fundación Nobel, 2008). El alto galardón también reconoció, ese mismo año, a Harald zur Hausen por descubrir que el virus del papiloma humano causa el cáncer cérvico-uterino.

La investigación de un marcador de los reservorios del VIH fue comentada de inmediato en las principales revistas de investigación del mundo como *New England Journal of Medicine* (Gandhi, 2017), *Scientific American* (Maxmen, 2017), *Med Page Today* (Smith, 2017) e *International Business Times* (Riotta, 2017), además de toda la prensa francesa y en pocas horas se convirtió en *trending topic* en el buscador PubMed, el más utilizado por investigadores de todo el mundo para acceder a la información científica médica.

La importancia del trabajo radica en abrir un posible camino para eliminar el VIH del cuerpo humano, pues, si bien con la terapia antirretroviral se logra detener su reproducción a niveles indetectables en la sangre, el virus se oculta en reservorios en varias partes del cuerpo, y si la terapia antirretroviral se suspende o sus niveles en sangre no son los idóneos, el virus se reproduce nuevamente de forma inmediata. El diferenciar linfocitos CD4+, reservorios del virus —aquellos con el marcador CD32a— de otros linfocitos, puede dirigir nuevas opciones terapéuticas para la erradicación del virus del cuerpo.

¿Qué hay detrás de un trabajo de tal impacto en el que se combinan la investigación básica, a nivel celular y molecular, y la investigación clínica donde participan pacientes? Sin duda, condiciones idóneas en cuanto a recursos y el infatigable esfuerzo por crear y mantener la empatía con los pacientes participantes; pero hay algo más, pues

no es el único grupo de especialistas en el planeta que desde hace mucho tiempo buscaban realizar este hallazgo y que cuentan con recursos similares o quizá mayores, donde también se reúnen equipos de tenaces investigadores de primer nivel. Sin embargo, sólo este equipo en Francia alcanzó la meta. Estas reflexiones entran en el campo de la Epistemología y la Filosofía de la Ciencia: ¿Por qué un grupo logra llegar a un descubrimiento de gran importancia antes que otro? Es difícil saber la respuesta.

Veamos otro aspecto determinante en este feliz hallazgo que tiene que ver con quiénes son los protagonistas. Me refiero al segundo autor de la publicación en *Nature* (Benjamin Descours y Gaël Petitjean contribuyeron con el mismo peso en la investigación por lo que son *primeros autores*), el Dr. José Luis López Zaragoza nació en México y su *alma mater* es la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), en donde estudió la licenciatura de médico cirujano, la especialidad en Medicina Interna con sede en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ) y la maestría en Ciencias. Fue contratado por el entonces Director de Medicina del INCMNSZ, el Dr. Juan Rull, como médico del departamento de Medicina Interna, en donde además del trabajo clínico, se dedicó a la docencia del pregrado y del posgrado. Aguilar Camín nos lo describe agradecido por recomendarle la hospitalización de su madre:

Su joven médico, el doctor José Luis López Zaragoza, un Chejov nativo, moreno, delgado, lampiño, que gusta de la literatura francesa, la medicina pública, y lleva el pelo cubierto de gel y el alma transida de un exquisito pudor mexicano (Aguilar Camín, 2009).

Al poco tiempo buscó abrir sus horizontes y con el apoyo del Dr. Juan Rull, partió a Francia en 2006 para continuar con los estudios de Infectología, Medicina del Viajero y Vacunación en el Adulto. Gracias a su sólida formación médica y a su indiscutible vocación clínica, fue aceptado de inmediato y sin cuestionamiento alguno para realizar dichos estudios en el Instituto Pasteur, en París. Al terminarlos, la Dra. Barré-Sinoussi, laureada con el Nobel de Medicina, lo recomendó con el Profesor Yves-Levy del Servicio de Inmunología Clínica y Enfermedades Infecciosas del Centro Hospitalario Universitario Henri Mondor, en Creteil, Francia, uno de los hospitales más importantes de la Asistencia Pública de los Hospitales de París. En dicho hospital, continuó la atención de pacientes con enfermedades infecciosas con la nada fácil tarea del diagnóstico y tratamiento inicial de pacientes con exposiciones de riesgo a enfermedades como la infección por el VIH o el virus de la Hepatitis C, entre muchas otras.





El dialogar con un enfermo al que se le diagnostica una enfermedad para la que tendrá que tomar tratamiento toda la vida, como la infección por el VIH, o comunicarle el diagnóstico de Hepatitis C e iniciar el tratamiento que le salvará la vida (en Francia, los pacientes tienen acceso a estos tratamientos, sin costo), abre la posibilidad a crear una relación médico-paciente que quizá dure toda la vida, sea por la curación, como sucede actualmente con la hepatitis C, o por el seguimiento de una enfermedad crónica, como pasa con la infección por el VIH. ¿Cuántos pacientes habrá atendido en estos años el Dr. López Zaragoza? Seguramente cientos, pero no importa la cantidad, sino la forma de hacerlo, de buen ánimo, con el respeto y el esmero habituales en él, siempre esforzándose para que cada paciente entienda su enfermedad, viendo a su paciente a los ojos y no dejarlo ir hasta que todo haya quedado claro.

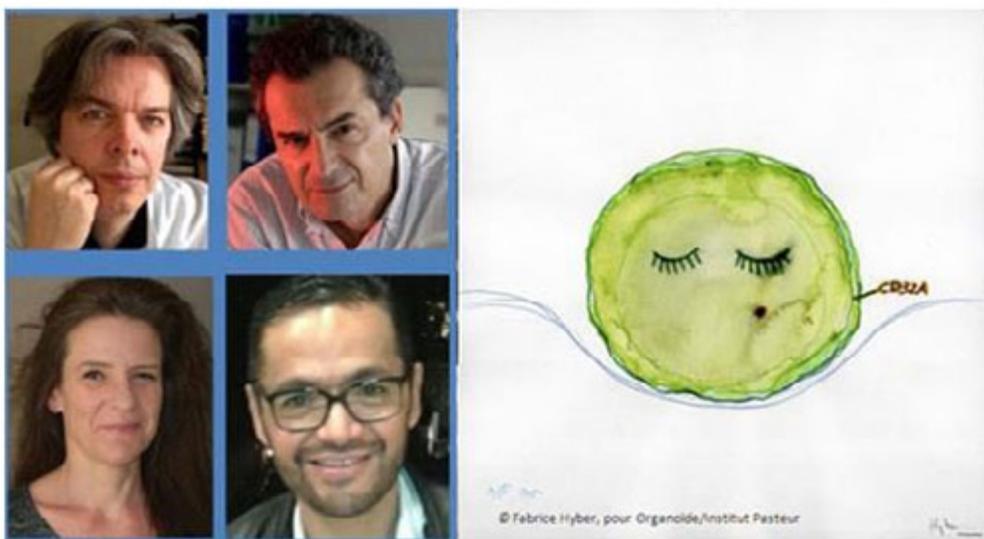
La historia podría llegar hasta aquí, pero es importante que los que inician su formación como investigadores médicos, básicos y clínicos, vean que para colaborar en una investigación trascendente, no siempre se necesita el dinero de la industria farmacéutica ni proyectos hechos por terceros —como también son los de la industria farmacéutica—. Se puede afirmar que este caso es un ejemplo de la verdadera investigación básica y clínica, cuyo propósito central es el beneficio de los pacientes, desprovista de los intereses mercantilistas. Los investigadores que trabajan a nivel celular y molecular tenían la idea de cómo buscar un marcador que les permitiera distinguir a los linfocitos CD4+ de los reservorios del VIH, pero no tenían a los pacientes. Ahí es donde entró la participación del médico clínico. El tipo de pacientes necesarios para este estudio publicado en *Nature* eran enfermos con infección por el VIH con niveles indetectables del virus y con adecuados niveles de linfocitos CD4+. Gracias a dos casos iniciales y con la colaboración del Dr. López Zaragoza, en poco tiempo los investigadores básicos tuvieron 10 pacientes más con las características ideales para realizar el estudio. Esas características particulares sólo las puede distinguir el clínico conocedor de sus enfermos, quien sabe “de memoria” sus estudios, los interpreta y por lo tanto sabe que su colaboración será fundamental para una labor como esta.

¿Cómo convencer a los pacientes para que, sin compensación alguna —a diferencia de lo que sucede con los estudios de la industria farmacéutica— colaboren en un estudio? Es aquí donde entra la imprescindible cooperación del médico clínico: convencer al paciente y conseguir su participación. Evidentemente, lo anterior resulta casi imposible si no hay una relación médico-paciente en la que el humanismo, la responsabilidad empática y el conocimiento del enfermo brillan por su ausencia.

Por todo lo anterior, en los agradecimientos del artículo, en primer lugar, se reconoce a los pacientes que aceptaron participar en el estudio y unas líneas más adelante, a Françoise Barré-Sinoussi “por su apoyo continuo”. Quiero terminar este texto con una frase escrita más arriba: “si las condiciones son ideales, los resultados muy probablemente también lo serán”. En ese camino ¿Cuántos buscan estar en un lugar en donde las condiciones van a ser las ideales, para que el trabajo genere, en lo cotidiano, resultados ideales? Sin duda alguna, el Dr. López Zaragoza es un ejemplo de ello.



En la imagen, de arriba a abajo y de izquierda a derecha: Pr. Jean Daniel Lelievre, Pr. Yves Levy, Pr. Christine Lacabaratz y Dr. José Luis López Zaragoza, todos ellos trabajan en Vaccine Research Institute, Université Paris-Est, Faculté de Médecine, INSERM U955, y Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Groupe Henri-Mondor Albert-Chenevier, Service d'Immunologie Clinique, Créteil, France. 3Inserm, U955, Equipe 16, Créteil, France. 4AP-HP, Hôpital Henri-Mondor Albert-Chenevier, Service d'Immunologie Clinique et Maladies Infectieuses 94000 Créteil, France. El dibujo de la derecha fue realizado por Fabrice Hyber ©, del Instituto Pasteur.



Comunicado de Prensa Nacional, París

14 de marzo de 2017

Un grupo de investigadores franceses ha identificado un marcador que diferencia las células "latentes" infectadas por el VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana) de las células sanas. Este descubrimiento ayudará a aislar y a analizar estos reservorios de las células que acogen de forma silenciosa al virus y que son responsables de que el virus continúe infectando a los pacientes bajo tratamiento con medicamentos antirretrovirales, cuya carga viral es indetectable. El presente descubrimiento, abre el camino de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a las células infectadas. El trabajo forma parte del programa estratégico de la ANRS (Agencia Nacional para la Investigación sobre el SIDA y las Hepatitis, creada en 1988) denominado "Reservorios del VIH" y forma parte de una colaboración entre

el CNRS (Centro Nacional de Investigación Científica de Francia), el INSERM (Instituto Nacional de la Salud y de la Investigación Científica de Francia), la Universidad de Montpellier, el Instituto Pasteur, el Hospital Henri-Mondor AP-HP de Créteil, el Hospital Gui de Chauliac (Centro Hospitalario Universitario de Montpellier) y del VRI (Instituto de Investigación de las Vacunas) y fue publicado en la revista *Nature* el 15 de marzo de 2017 (<http://www.nature.com/news/hidden-hiv-reservoirs-exposed-by-telltale-protein-1.21639>).

Desde 1996, la comunidad científica está de acuerdo en que, para poder curar la infección por el VIH es necesario tener como objetivo los reservorios de las células que albergan el virus en los pacientes con triple terapia anti-retroviral. El VIH latente, puede esconderse en estos reservorios durante varias décadas (lo que se denomina latencia), más allá de la respuesta inmune y de la respuesta al tratamiento antirretroviral, aparentemente sin la expresión de ninguna proteína antirretroviral.

Pero si se detiene el tratamiento, el virus se multiplica de forma masiva y la enfermedad progresa otra vez. Por lo anterior, los pacientes necesitan de forma forzosa, un tratamiento de por vida. Por lo que, para considerar eliminar el virus latente, un primer paso es distinguir los reservorios de células infectadas por el VIH de sus células homólogas que son saludables y que son muy similares. En relación con lo anterior, un equipo de investigadores franceses identificó un marcador de los reservorios de la célula: una proteína que se encuentra solamente en la superficie de las células infectadas.

Suponiendo que el VIH pudiese dejar una huella en la superficie de la célula huésped, el grupo de investigadores del Instituto de Genética Humana (CNRS/Universidad de Montpellier) primero trabajó un modelo de infección *in vitro* desarrollado en su laboratorio y realizó una comparación entre las células infectadas y las células sanas (1), lo que los llevó a observar una proteína específica, codificada por un gen entre los expresados de forma particular por las células infectadas: la proteína CD32a cumplió con los criterios de un marcador para las células reservorio estudiadas *in vitro* y confirmado por experimentos en muestras clínicas de 12 pacientes (2) en tratamiento que viven con el VIH. Los investigadores aislaron las células que expresan el marcador, el cual se encuentra presente en casi todos los enfermos por el VIH. *In vitro*, la activación de estas células induce la producción de virus capaces de volver a infectar células sanas, mientras que su eliminación provocó un retraso de la reproducción viral.

En la lucha contra el VIH, este descubrimiento abre el camino a una comprensión fundamental de los reservorios virales, que ahora pueden ser fácilmente aislados y analizados directamente. En un plazo más largo, debe conducir a estrategias terapéuticas para eliminar el virus latente del cuerpo.

Este trabajo recibió el apoyo de la ANRS, MSD Avenir, la Comisión Europea, la Fundación Bettencourt Schueller, la Fundación para la Investigación Médica y el Instituto de Investigación de las Vacunas (VRI).

(1) Las células estudiadas son los linfocitos T-CD4, cuya infección por el VIH conduce a su reducción gradual. El número de estas células es utilizado por

los médicos para seguir la progresión de la enfermedad y la eficacia de los tratamientos.

(2) Doce pacientes seguidos por el Servicio de Inmunología Clínica y Enfermedades Infecciosas (10) en el Hospital Henri-Mondor AP-HP en Créteil y el Departamento de Enfermedades Infecciosas y Tropicales, (2) del Hospital Gui de Chauliac (CHU de Montpellier). (Communiqué de Presse National, 2017).*



Descripción tentativa de la revelación de CD32A como un marcador de las células reservorio del VIH1 por Hyber. © Fabrice Hyber, pour Organoïde/Institut Pasteur.

Bibliografía

Aguilar Camín, Héctor, "Reencuentro" [en línea], *Nexos*, 1 abril 2009, <http://www.nexos.com.mx/?p=13044> [Consulta: 20 de marzo 2017].

_____, *Adiós a los Padres*, México, Random House, 2014, pp. 344.

Communiqué de Presse National, "Découverte d'un marqueur du réservoir du VIH: une nouvelle piste pour éliminer le virus", 14 de marzo 2017, INSERM, http://www2.cnrs.fr/sites/communiqué/fichier/cp_reservoir_vih_ok.pdf [Consulta: 20 de marzo 2017].

- Descours, Benjamin, Gaël Petitjean, José-Luis López-Zaragoza, Timothée Bruel, Raoul Raffel, Christina Psomas, Jacques Reynes, Christine Lacabaratz, Yves Levy, Olivier Schwartz, Jean Daniel Lelievre y Monsef Benkirane, "CD32a is a marker of a CD4 T-cell HIV reservoir harbouring replication-competent proviruses" [en línea], *Nature*, 15 de marzo 2017, Vol. 543, pp. 564-567, doi:101038/nature21710, <http://www.nature.com/nature/journal/v543/n7646/full/nature21710.html> [Consulta: 20 de marzo 2017].
- Gandhi, Rajesh T., "Has a Marker for the HIV Reservoir Been Found?" [en línea], *New England Journal of Medicine*, 15 de marzo 2017, <http://www.jwatch.org/na43716/2017/03/15/has-marker-hiv-reservoir-been-found> [Consulta: 15 de marzo 2017].
- La Fundación Nobel, "The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2008" [en línea], *Nobelprize.org*, 2008, http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2008/ [Consulta: 20 de marzo 2017].
- Maxmen, Amy, "Hidden HIV Reservoirs Exposed by Telltale Protein. The discovery may help doctors identify elusive infected cells in the body" [en línea], *Scientific American*, 16 de marzo 2017, <https://www.scientificamerican.com/article/hidden-hiv-reservoirs-exposed-by-telltale-protein/> [Consulta: 20 de marzo 2017].
- Maxmen, Amy, "Hidden HIV reservoirs exposed by telltale protein. The discovery helps to identify dormant infected cells and could one day lead to a cure" [en línea], *Nature*, 15 de marzo 2017, <http://www.nature.com/news/hidden-hiv-reservoirs-exposed-by-telltale-protein-1.21639> [Consulta: 20 de marzo 2017].
- PubMed, "Trending articles" [en línea], *PubMed*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/trending/> [Consulta: 20 de marzo 2017].
- Riotta, Chris, "Cure For HIV, AIDS Found? Scientists Discover 'Holy Grail' Biomarker Capable Of Eliminating Virus Reservoirs" [en línea], *International Business Times*, 16 de marzo 2017, <http://www.ibtimes.com/cure-hiv-aids-found-scientists-discover-holy-grail-biomarker-capable-eliminating-2509716> [Consulta: 20 de marzo 2017].
- Smith, Michael, "Biomarker Opens New Door in HIV Cure Research. Molecule could be first step to eradicating virus 'reservoir'" [en línea], *Med Page Today*, 16 de marzo 2017, <https://www.medpagetoday.com/hiv/aids/hiv/aids/63894> [Consulta: 20 de marzo 2017].

