

## Bases moleculares de la terapia anti-SIDA

Luis Benítez-Bribiesca\*

No parece haber duda de que el mejor ejemplo de interacción entre la biología molecular y la clínica se ha dado en la pandemia del SIDA. Vale la pena hacer una mención sintética de la forma en que esas disciplinas se estimularon la una con la otra. Primero los clínicos definieron una nueva entidad nosológica, el "Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida"; luego los epidemiólogos demostraron que era una enfermedad transmisible sexualmente en "grupos de alto riesgo"; la sospecha de que el agente transmisor fuera un virus, estimuló a los virólogos hasta descubrir a un retrovirus, el VIH como el causante del padecimiento. Los biólogos moleculares disecaron rápidamente su genoma y su estructura molecular. Con ello se pudo entender su ciclo intracelular y se encontró una explicación clara de los mecanismos patogénicos que conducen al deterioro inmunológico de los pacientes. Fue posible diseñar pruebas de diagnóstico preciso como las de ELISA, Western Blot y ahora PCR y carga viral. Con ello, clínicos y epidemiólogos pudieron entender mejor a la enfermedad y su diseminación de tipo pandémico.

Los farmacólogos idearon estrategias antivirales que culminaron en la fabricación de medicamentos antitranscriptasa inversa.<sup>1</sup> Los inmunólogos propusieron el uso de vacunas tanto moleculares como de virus completos pero inactivados y en todo el orbe, las instituciones de salud han promovido campañas preventivas. A pesar de este éxito sin precedentes de la medicina biomolecular, los resultados prácticos para curar la enfermedad y detener la pandemia han sido decepcionantes.<sup>2</sup> Pero a partir de hace un par de años, muchas

piezas faltantes y sueltas del complejo rompecabezas del SIDA han sido finalmente puestas en su lugar y parece que ahora ya se cuenta con estrategias terapéuticas de gran efectividad que prometen incidir en el control de los pacientes y quizás en la limitación de su diseminación.<sup>3</sup>

Estos nuevos descubrimientos pueden agruparse en tres áreas diferentes: a) la replicación y mutabilidad del virus en los pacientes infectados, b) el conocimiento preciso de las moléculas necesarias para integrar los nuevos viriones en las células infectadas y c) el descubrimiento de receptores de quimiocinas como cofactores de unión del virus con la célula blanco, el linfocito T-CD-4.<sup>4</sup>

a) La replicación viral en el paciente no había podido ser medida con precisión hasta hace pocos años, en que se contó con una técnica cuantitativa para determinar la presencia de RNA en el plasma o suero. Así se sabe que en los períodos asintomáticos de la infección por VIH, contrario a lo que se había supuesto, diariamente se generan entre  $10^8$  y  $10^9$  viriones y se destruyen alrededor de  $10^9$  linfocitos T-CD4. El individuo infectado mantiene su equilibrio inmune mientras tenga capacidad de reponer la enorme pérdida diaria de linfocitos y entra en rápido deterioro, manifestando el síndrome clínico, cuando las células afectadas ya no pueden ser sustituidas. Esto indica que la carga viral y su ritmo de replicación, así como los niveles de células CD-4<sup>+</sup> son factores pronósticos importantes; pero quizás la consecuencia más impactante de la gran capacidad de replicación viral es su gran mutabilidad. Los virus con genomas de RNA y transcriptasas reversas son particularmente susceptibles a errores de transcripción lo que permite

\*Académico numerario. Jefe de la Unidad de Investigación en Enfermedades Oncológicas Hospital de Oncología IMSS CMN Siglo XXI

Correspondencia y solicitudes sobre el Dr. Luis Benítez Bribiesca Hospital de Oncología IMSS CMN Siglo XXI Avenida Cuauhtémoc 330 w on a  
Códigos C6725 México D F

generar rápidamente en el paciente infección, una gran variedad de subpoblaciones virales genéticamente diferentes. Tal diversidad genética es la razón que explica la gran cantidad de mutaciones preexistentes resistentes a fármacos que mediante una evolución posterior bajo presión selectiva, sustituyen a las variedades no resistentes. Esto es lo que ocurre en la mayoría de los pacientes tratados con inhibidores de la transcriptasa inversa como el AZT, particularmente cuando se inicia con dosis bajas. En este escenario, hay una respuesta inicial que destruye las variedades sensibles, pero selecciona aquellas resistentes, mismas que finalmente son refractarias al tratamiento aun aumentando la dosis. Por ello es necesario recurrir a dosis óptimas lo más tempranamente posible.

De todo esto resulta, que para evitar la formación de mutaciones fármaco-resistentes es indispensable detener la replicación viral y aunque los estudios de genética y biología molecular sugieren varias formas de lograrlo, la mayoría han sido ineficaces en el paciente en forma de monoterapia. Pero la posibilidad de usar multitterapia combinando dos o más fármacos que impidan la replicación viral por diversos mecanismos ha rendido resultados espectaculares particularmente después del descubrimiento de las antiproteasas.<sup>4,5</sup>

b) Los mecanismos moleculares de replicación de un retrovirus como el VIH-1 son complejos, pero existen dos sitios críticos. El primero es la transcripción del RNA a DNA mediante la enzima transcriptasa reversa y la segunda es el ensamblaje de proteínas para formar el virión mediante otra enzima, una proteasa que corta los fragmentos proteicos adecuados. Desde hace por lo menos diez años se han usado los inhibidores de la transcriptasa inversa en diferentes versiones, aunque con resultados más bien paliativos, ya que finalmente los pacientes desarrollan resistencia por su gran capacidad de mutación.<sup>1</sup> A pesar de que ya se había supuesto que la inhibición de la proteasa específica sería un buen objetivo para detener la replicación viral,<sup>2,6</sup> no fue sino hasta 1995 que se contó con un medicamento aplicable a los pacientes.<sup>4</sup> Aunque los primeros resultados parecieron alentadores, usado como monoterapia, también se encontró que se desarrollaba resistencia, particularmente con dosis subóptimas.<sup>5</sup> La

combinación de fármacos parecía la mejor opción para inhibir la replicación viral. Así, varios grupos probaron primero la combinación de inhibidores de transcriptasa inversa, obteniendo resultados mejores en la reducción de carga viral y mejoría clínica.<sup>7</sup> Sin embargo, los resultados más espectaculares y que han merecido la atención de biólogos, farmacólogos y clínicos moleculares, se han obtenido combinando dos inhibidores de la transcriptasa reversa con inhibidores de proteasas. En esta forma ha sido posible reducir la carga viral en los pacientes a niveles no detectables (debajo de 500 copias/ml al menos en el 85% de pacientes tratados con terapia combinada). Con esto se logra una mejoría clínica sostenida, se evita la aparición de variantes virales fármaco-resistentes y se permite la recuperación del aparato inmune. La experiencia es todavía limitada pero tal parece que con este esquema terapéutico ya es posible detener la enfermedad aunque no curarla.<sup>8</sup> Un problema formidable que debe solucionarse es su costo anual que oscila alrededor de los 12 mil dólares.<sup>3,4,5</sup>

c) El otro descubrimiento molecular novedoso, que también fue estimulado por acuciosas observaciones clínicas, es la caracterización de un segundo receptor o cofactor de unión del virus con la célula CD4. Médicos y epidemiólogos sabían desde tiempo atrás que algunos sujetos infectados con el HIV-1 no manifestaban la enfermedad. Los inmunólogos y biólogos moleculares supusieron que habría un factor producido por alguna célula inmune como la CD8 capaz de inhibir la replicación viral. Ahora se sabe que por lo menos tres diferentes quimiocinas pueden ejercer dicha acción.<sup>4</sup> Por otra parte se había observado que algunos sujetos en contacto con el virus no se infectaban, lo cual hizo suponer que además el receptor CD4 de los linfocitos T debería existir otro coreceptor. Recientemente se encontró una proteína receptora llamada "fusina" o CXCR-4 y otra conocida como CCR, que actúan como coreceptores del virus. Lo que resulta más alentador es saber que estas proteínas membranales son receptores de quimiocinas y que cuando están ocupadas con sus ligandos, el virus no puede fijarse a la célula. Aún más, los individuos con receptores genéticamente defectuosos son precisamente los que no pueden ser infectados con el

HIV.<sup>4,8</sup> En esta forma se resuelven los misterios clínicos y moleculares de resistencia a la infección y de los estados refractarios al SIDA, pero al mismo tiempo se abre una nueva ruta para el tratamiento y quizás para la prevención de la infección por VIH. Sería posible lograr saturar los receptores de quimiocinas con sus ligandos específicos o con anticuerpos para impedir la entrada del virus a la célula blanco.

Es indudable que el matrimonio de las ciencias médicas con la biología molecular las ha fortalecido a ambas y es en el caso del SIDA donde los resultados han sido más rápidos y más visibles. Debe, sin embargo, aceptarse que aun a pesar de los enormes avances en el estudio de la patogénesis y de la terapéutica de esta enfermedad, todavía se desconoce la forma de curar a los pacientes y de erradicar la epidemia de SIDA.

## Referencias

1. Benítez-Bribiesca L. La terapéutica del SIDA. Un reto formidable para la investigación biomédica. *Rev Med IMSS* 1990;28:9-21.
2. Benítez-Bribiesca L. ¿Son en verdad los VIH los agentes causales del SIDA? *Gac Méd Méx* 1991;127:75-84.
3. Bloom FE. Breakthroughs of the Year, 1996. *Editorial. Science* 274:1987, 1996.
4. Balter M. New Hope in HIV Disease. *Science* 1996;274:1988-1989.
5. Emini EA, Condra JH. Preventing HIV-1 Drug Resistance. *Science and Medicine*. Jan/Feb, 14-23, 1997.
6. Miller M, Schneider J, Sathayanarana BK, Toth MV y col. Structure of complex of synthetic HIV-1 protease with a substrate-based inhibitor at 2.3 Å resolution. *Science* 1989;246:1149.
7. Delga Coordinating Committee, *Lancet* 1996;348:283-291.
8. Lapham Ch K et al. Molecular Action of Coreceptor. *Science* 1996;274:502-605.