

La cura funcional de la infección por VIH mediante terapia génica, más cerca

Investigadores estadounidenses van a evaluar la seguridad y eficacia de una única inyección de terapia génica en primates no humanos que podría lograr que el organismo produjera su propio tratamiento antirretroviral de forma permanente. Se evitaría así la necesidad de medicación crónica que hoy tienen los 38,4 millones de personas que viven en el mundo con el virus causante del sida.

Aser G. Rada

1/11/2022 08:00 CEST



Según la OMS, en la actualidad hay 38,4 millones de personas que viven en el mundo con el VIH, el virus causante del sida. / Adobe Stock

En la actualidad, la [terapia antirretroviral \(TAR\)](#) es el tratamiento convencional de quienes viven con VIH. Consiste en una combinación de fármacos que limita la multiplicación del virus en la sangre cuyo objetivo final es reducir la carga viral hasta un nivel indetectable, lo que impide la transmisión y eventualmente acabaría con la pandemia del VIH y el sida. No obstante, no es curativa y ha de mantenerse de forma crónica.

Ahora, un nuevo **estudio preclínico** de la Universidad de Salud y Ciencia de Oregón (OHSU), en EE UU, se dispone a evaluar el potencial de un **fármaco experimental**, el anticuerpo monoclonal leronlimab, administrado como [terapia génica](#) para evitar que los 38,4 millones de personas que, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), viven en el mundo con VIH tengan que tomar medicamentos antivirales a diario durante toda la vida.

Mediante estas técnicas de terapia génica, los investigadores buscan introducir en el organismo de quien esté infectado material genético que permita al individuo sintetizar su propio leronlimab de forma permanente, un proyecto prometedor que atajaría las eventuales dificultades de adhesión a la TAR, pero de **resultados aun inciertos y no exento de riesgos**.

Como paso previo a ensayos en humanos, la investigación inicial evaluará su seguridad y eficacia en primates no humanos infectados por el virus de inmunodeficiencia en simios (VIS) —emparentado con el VIH, causante del sida— y será financiada con hasta 5 millones de dólares del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID), que forma parte de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) estadounidenses.

"Esta subvención financiará el desarrollo y el estudio inicial de leronlimab como **posible terapia génica de una sola inyección**", afirmaba **Jonah Sacha**, investigador principal, profesor del Instituto de Vacunas y Terapia Génica y del Centro Nacional de Investigación de Primates de Oregón, centros ambos adscritos a la OHSU, en un [comunicado](#).

“ *Si este enfoque [de terapia génica] funciona como se espera, podría proporcionar una cura funcional para el VIH, lo que significa que podría suprimirlo lo suficiente como para que los pacientes ya no necesitaran tomar medicación antiviral diaria durante el resto de sus vidas* ”

Jonah Sacha, investigador principal del estudio

"Si este enfoque funciona como se espera, podría proporcionar una cura funcional para el VIH, lo que significa que podría suprimirlo lo suficiente como para que **los pacientes ya no necesitaran tomar medicación antiviral**

diaria durante el resto de sus vidas", añadía este especialista en microbiología médica e inmunología, que también es asesor científico de [CytoDyn](#), la empresa de biotecnología enfocada en la medicina personalizada y de precisión que está desarrollando el fármaco.

Su equipo ha recibido asimismo otra subvención del NIAID de 450.000 dólares para estudiar otro posible uso del leronlimab: [evitar la transmisión de la infección desde madres con VIH a sus bebés durante la lactancia](#).

Los investigadores de la OSHU ya habían demostrado en 2019 en [Nature Communications](#) que inyecciones bisemanales de leronlimab impedían que un tipo de macacos se infectaran con el VIS, equivalente en simios a la infección por VIH en humanos.

En **ausencia de una vacuna**, ese resultado apunta también al potencial del leronlimab como posible [profilaxis preexposición o PrEP](#), para prevenir la infección humana por el virus que causa el sida, como apunta a SINC **Javier Martínez-Picado**, profesor de investigación ICREA en el Instituto de Investigación del Sida IrsiCaixa de Barcelona. Su equipo también tiene abierta desde hace años una línea de trabajo para encontrar estrategias que curen la infección por VIH.

Virus indetectable en sangre

"Por curar entendemos que no tengas que tomar **medicamentos de por vida** y que el virus en sangre sea indetectable para que no pueda ser transmisible", aclara Martínez-Picado. "Hablamos de curación funcional cuando tu sistema inmunitario es capaz de controlar la replicación del virus o de erradicación, cuando conseguimos eliminar completamente el virus del cuerpo", añade.

Todas esas estrategias están relacionadas con lo abordado por esta nueva investigación, señala este investigador, que colabora con frecuencia con la OHSU, aunque no participe en este nuevo estudio.

Como explica este experto, el leronlimab forma parte del grupo de medicamentos denominados **inhibidores o antagonistas del correceptor CCR5**, una de las cerraduras que el VIH debe abrir para infectar los linfocitos

T CD4 —las células inmunitarias que son su objetivo prioritario—, pero que está implicado también en otras patologías, como la esclerosis múltiple, la covid-19 o el cáncer metastásico.

Así, entre las otras aplicaciones terapéuticas potenciales del leronlimab se encuentra un tipo de cáncer de mama que también presenta CCR5 y la prevención de la enfermedad injerto contra huésped, una complicación grave de los trasplantes de médula ósea.

Los anticuerpos monoclonales (o mAB, del inglés *monoclonal antibody*), como el leronlimab, son **proteínas artificiales producidas por linfocitos B** que actúan como los anticuerpos humanos: fijándose a una proteína específica (antígeno) que el sistema inmune o los investigadores quieren neutralizar. Ya se utilizan para tratar enfermedades como [diversos tipos de cáncer](#) o incluso la [covid-19 grave](#) y han sido probados como [terapia crónica alternativa a la TAR](#) en ciertas personas con VIH.

El antígeno diana del leronlimab es el citado CCR5, una proteína presente en la superficie de las células humanas, como los linfocitos T CD4. Como explica a SINC **Santiago Moreno Guillén**, jefe de servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Ramón y Cajal, el VIH identifica el receptor CD4 presente en su superficie que les da nombre y lo usa como cerradura principal para acceder a ellas. Pero para lograrlo precisa abrir una segunda cerradura o correceptor, que en la mayoría de las personas es el CCR5.

Contra los reservorios del virus

Una vez infectados, **el VIH transforma los linfocitos T CD4 en fábricas de infinidad de copias de sí mismo** que, al morir la célula, se liberan al torrente sanguíneo para dispersar la infección en el cuerpo. Pero algunos T CD4 infectados se mantienen latentes durante incluso décadas y pueden reactivarse en cualquier momento para formar virus adicionales. Son esas células, consideradas reservorios del virus, a donde la terapia convencional no puede acceder, lo que hoy en día hace necesario el tratamiento de por vida.

El leronlimab actúa introduciendo su propia llave en todas las cerraduras del

correceptor CCR5 disponibles, bloqueándolas e impidiendo que estén libres para el VIH. De esta forma, la célula no deja entrar al virus y se impide la infección. Como recuerda Moreno Guillén, es un mecanismo similar al del maraviroc, antirretroviral usado de forma habitual como parte de la TAR en personas con VIH y que también se engloba entre los antagonistas del CCR5.

El leronlimab actúa introduciendo su propia llave en todas las cerraduras del correceptor CCR5 disponibles, bloqueándolas e impidiendo que estén libres. De esta forma, la célula no deja entrar al virus y se impide la infección

Ya en la década de 1990 se descubrió que las personas con una **mutación protectora de origen natural** en el gen que codifica la CCR5 no contraían el VIH cuando se exponían a él. En ese principio se basó en 2018 el científico chino **He Jiankui**, que mediante la técnica de edición genética [CRISPR](#) alteró el genoma de dos bebés gemelas para hacerlas resistentes al VIH, un experimento éticamente reprobable y ampliamente criticado por la comunidad científica que no solo podría no cumplir su supuesta finalidad, sino que incluso puede acabar [limitando su esperanza de vida](#).

Moreno Guillén es cauto sobre las posibilidades de éxito del estudio de OHSU, que cree “muy limitadas”. Dice que “la terapia génica ya se ha utilizado, pero con un éxito parcial y este estudio es muy preliminar”, recalca. “Los únicos individuos que se han curado de verdad son aquellos a los que se les ha puesto un trasplante de médula ósea con células que no tienen el correceptor CCR5, con lo que el virus no puede entrar”, señala este infectólogo.

En efecto, **Timothy Brown** en 2009, denominado el paciente de Berlín, y **Adam Castillejo** en 2019, conocido como el [paciente de Londres](#), han sido las únicas personas en la historia del VIH cuya curación ha sido descrita. Ambos hitos ocurrieron tras someterse a un **trasplante de células madre hematopoyéticas** (trasplante de médula ósea) procedente de un donante con deficiencia natural de CCR5 para tratar la leucemia que también les tocó

padecer.

“El receptor CD4 es esencial para la vida, pero el CCR5 no lo es”, aclara Martínez-Picado, amigo del hematólogo alemán **Gero Huetter**, promotor del trasplante del paciente de Berlín. “Eso indica que esta proteína se puede manipular médicamente sin que se afecte la salud de la persona”, subraya Moreno Guillén.

En torno al 1 % de la población europea tiene una **mutación genética natural** que les hace carecer de esta proteína y ser resistentes a la infección por VIH, “pero aun así viven una vida normal”, explica este experto cuyo grupo participa en el consorcio internacional [IciStem](#), que ya ha trasplantado a unas 50 personas con VIH en Europa, entre ellos al paciente de Londres.

Para lograrlo, han buscado entre cinco millones de potenciales donantes de cordón umbilical o médula ósea. “Con esa base de datos, hoy un hematólogo de Australia puede saber si tenemos un donante compatible con esa mutación para su paciente de Sídney en Barcelona”, destaca.

Este especialista, que ha realizado parte de su carrera como investigador del VIH/sida en la [Facultad de Medicina de Harvard](#), relata una anécdota que leyó en la prensa durante su época en EE UU: a finales de los 80 y principios de los 90, cuando casi todo el mundo que se infectaba moría de sida, un hombre homosexual que hizo pública su identidad y tuvo numerosos encuentros de riesgo con personas que en algunos casos fallecían por sida, nunca se infectó. “Con el tiempo se descubrió que esta persona carecía del CCR5”, recalca.

Si ya es difícil encontrar un donante de médula ósea compatible, encontrar uno que además no presentase CCR5 es como encontrar una aguja en un pajar. Pero el equipo de Martínez-Picado, ya ha contribuido a encontrar varias y en breve participará en la publicación del tercer caso de **curación o remisión prolongada de la infección** por el VIH: el paciente de Düsseldorf, quien también vivía con VIH y recibió un trasplante de un donante con la mutación CCR5 para tratar una leucemia. Pero la complejidad y los riesgos de esta terapia hacen que no sea viable extenderla a la población general que vive con VIH y los investigadores buscan enfoques alternativos, advierte Martínez-Picado.

Terapia génica, un paso más allá

Y es aquí donde entra la terapia génica, que busca ir un paso más allá y acabar con los tratamientos crónicos. Así, el estudio de la OSHU pretende ensayar esta forma innovadora de administrar leronlimab que evite sus inyecciones periódicas al ser el propio organismo el que sintetice su tratamiento.

La terapia génica aborda las patologías mediante la introducción en las células humanas de secuencias de material genético (moléculas de ADN o ARN) que corrijan o mejoren los factores hereditarios o las nuevas mutaciones subyacentes de algunas enfermedades

El conjunto de técnicas que engloba la terapia génica aborda las patologías mediante la introducción en las células humanas de secuencias de material genético (moléculas de ADN o ARN) que corrijan o mejoren los factores hereditarios o las nuevas mutaciones subyacentes de algunas enfermedades.

Aunque ha sido estudiada sobre todo para tratar diversos tipos de cáncer y algunas enfermedades genéticas, desde hace más de una década la infección por VIH también es su objetivo, como relataba una revisión en [Current Topics in Microbiology and Immunology](#).

Riesgos y limitaciones

Para transferir dicho material genético, suelen utilizarse como vectores ciertos virus que han sido alterados genéticamente para no ser patógenos y portar genes de otros organismos. En concreto, el equipo de la OHSU estudiará cómo contener la secuencia codificadora del fármaco experimental dentro de una forma de [virus adenoasociado \(AAV, por sus siglas en inglés\)](#) específico para los linfocitos T y B creado en el laboratorio.

Los AAV –denominados así porque precisan coinfectar junto con

adenovirus para replicarse— constituyen un grupo de virus muy sencillo presente en la naturaleza, pero no asociado con enfermedades conocidas. La terapia resultante se inyectaría en una única dosis y el material genético sintético integrado en el genoma permitiría a las células musculares producir leronlimab a largo plazo.

En el contexto de lo que se ha llamado medicina personalizada y de precisión y según detallan los investigadores en su [descripción del proyecto](#), estos novedosos vectores AAV “facilitarán la expresión in vivo de leronlimab, pero lo más importante es que apoyarán el uso futuro de otros enfoques contra el VIH mediante la entrega de terapias al tipo de célula inmune pertinente”.

En cualquier caso, Martínez-Picado indica varios riesgos o limitaciones de este nuevo trabajo: “no sabemos qué efectos tiene en el organismo la producción de un anticuerpo monoclonal a largo plazo si no tenemos forma de detener su producción. Además, en ocasiones el propio sistema inmune genera como respuesta otro anticuerpo que bloquee al anterior”.

Otros riesgos derivan del uso de vectores, como el AAV, que “introducen los genes nuevos de forma aleatoria en el genoma humano y eso puede tener **efectos secundarios**”. No interesa, por ejemplo, que interrumpan genes clave, como los [supresores de tumores](#). Además, algunas variantes del VIH no usan el CCR5 como correceptor para acceder a los linfocitos, sino el CXCR4, caso en que el leronlimab resultaría infectivo, explica el experto.

A la terapia génica se unen las posibilidades que abre la [terapia celular](#), consistente en **modificar genéticamente en laboratorio células extraídas de un paciente** para que, al infundírselas de vuelta, cumplan una función que resultaba deficitaria o era necesaria para abordar una enfermedad, así como las técnicas mixtas.

Martínez-Picado relata algunas posibilidades que están estudiando: “podemos sacar linfocitos CD4 de la persona e inactivar el gen CCR5, de forma que dejarían de producir la proteína. Esas células las podemos reinfundir en la persona y serían refractarias a la infección viral”. Como vía alternativa, también están colaborando con equipos estadounidenses en un proyecto que persigue “usar un gen dentro de un virus para bloquear la molécula que le permite al VIH unirse al CCR5”.

“ *Los pacientes con VIH han pasado a ser el paradigma de personas con buena adhesión al tratamiento. No se trata tanto de mejorar esta, sino la calidad de vida*

Santiago Moreno Guillén, infectólogo en el Hospital Universitario Ramón y Cajal

”

Pero, aunque aun no se haya encontrado una cura generalizable a todas las personas ya infectadas ni una vacuna preventiva, los avances resultan esperanzadores. “Los pacientes con VIH han pasado a ser el paradigma de personas con buena adhesión al tratamiento. No se trata tanto de mejorar esta, sino la calidad de vida”, destaca Moreno Guillén.

“Por eso —añade— se están proponiendo tratamientos que se administren a intervalos más prolongados, como las **inyecciones intramusculares** de los nuevos antirretrovirales cabotegravir y rilpivirina, [primera terapia inyectable aprobada para tratamiento del VIH], que se administran cada dos meses. Ya están comercializadas en EEUU, Canadá, Reino Unido o Alemania y en España estarán disponibles a finales de año o principios del que viene”, destaca el infectólogo. “Y están en investigación otros productos que se administran por vía subcutánea [más sencilla y menos dolorosa], que podrán administrarse hasta incluso cada seis meses”, concluye el investigador.

Fuente: [SINC](#)

Derechos: **Creative Commons**

TAGS

TERAPIA GÉNICA | VIH | SIDA | ANTIRRETROVIRALES |

Creative Commons 4.0

Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. [Lee las condiciones de nuestra licencia](#)

