



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO:  
VIH, SHOCK AND KILL**

Autor: Claudia Denebola González Fraga

Tutor: Luis Miguel Bedoya del Olmo

Convocatoria: Junio 2018

## ÍNDICE

1. RESUMEN .....	3
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES .....	3
3. OBJETIVOS .....	5
4. METODOLOGÍA.....	6
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	6
5.1. Limitaciones de la terapia anti-retroviral. Latencia del VIH .....	6
5.2. Casos de remisión .....	8
5.3. Shock and kill .....	9
5.3.1. Interleucinas .....	9
5.3.2. Agonistas de TLR.....	9
5.3.3. Activadores de PKC .....	10
5.3.4. Inhibidores de HDAC.....	10
5.3.5. Anticuerpos monoclonales .....	12
5.3.6. Limitaciones .....	12
6. CONCLUSIONES.....	13
7. BIBLIOGRAFÍA .....	14

## 1. RESUMEN

La infección por VIH ha dejado de ser una enfermedad mortal gracias a los avances en las terapias anti-retrovirales, que permiten al paciente recuperar niveles adecuados de linfocitos T CD4+ y por tanto restaurar la función inmune. Sin embargo, sigue siendo una enfermedad crónica que requiere terapia de por vida; esto se debe a que el VIH permanece latente en distintas células, principalmente linfocitos T CD4+ de memoria central<sup>3 4</sup>. Un nuevo enfoque terapéutico consistiría en provocar la salida del virus de estos reservorios, induciendo la transcripción del genoma de las células infectadas, mediante agentes reactivadores de latencia (interleucinas, agonistas de TLR, activadores de PKC, inhibidores de HDAC, anticuerpos monoclonales), mientras los fármacos anti-retrovirales impiden que el virus infecte nuevas células, es lo que se conoce como “Shock and Kill”. Las células infectadas podrían ser destruidas mediante la estimulación de linfocitos CD8<sup>45</sup> o células NK<sup>46</sup>.

## 2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El VIH es un virus que pertenece a la familia *Retroviridae*, los cuales llevan a cabo su replicación mediante retrotranscripción. Es del género *Lentivirus* y por tanto su periodo de incubación es largo, pudiendo manifestarse la infección pasados años desde el momento de contagio. Distinguimos dos tipos de VIH, el VIH-1 es el más frecuente y da lugar a una sintomatología más grave que el VIH-2, epidémico en África. Es un virus con envoltura que se transmite por contacto sexual, parenteral o vertical.

Centrándonos en el VIH-1, en su envoltura procedente de la membrana plasmática de la célula infectada y modificada por proteínas víricas, destacamos dos glicoproteínas importantes por su papel en el ciclo de multiplicación del virus: gp 120 en la superficie y gp 41 transmembranal. El ciclo comienza a través de la glicoproteína gp 120 que reconoce el marcador CD4 de macrófagos y linfocitos Th, uniéndose a ellos. A continuación se da el reconocimiento del correceptor de quimocinas, CCR5 en cepas R5 o CXCR4 en cepas X4, dándose el cambio conformacional de gp 120, que permite que gp 41 desencadene la fusión de la membrana citoplasmática con la envoltura vírica. De esta forma se produce la entrada de la nucleocápsida en la célula infectada, y replicación por transcripción inversa mediada por la retrotranscriptasa, que transforma el RNA monocatenario en DNA

bicatenario, que es el que realmente se integra en la célula. En este proceso se da una alta tasa de errores dando lugar a cepas mutantes y resistentes a distintos fármacos. El DNA vírico entra en el núcleo de la célula infectada y se integra en el genoma humano con ayuda de la integrasa.

El DNA vírico integrado puede quedarse latente o expresarse dándose la multiplicación vírica, transcripción y traducción del RNA, seguidos del ensamblaje y salida de la partícula vírica inmadura adquiriendo la envoltura a partir de la membrana citoplasmática de la célula infectada. Para que la partícula vírica sea madura e infectiva, tiene que sufrir un procesamiento por la proteasa vírica, que rompe poliproteínas y lleva a cabo la maduración del virus (Figura 1).

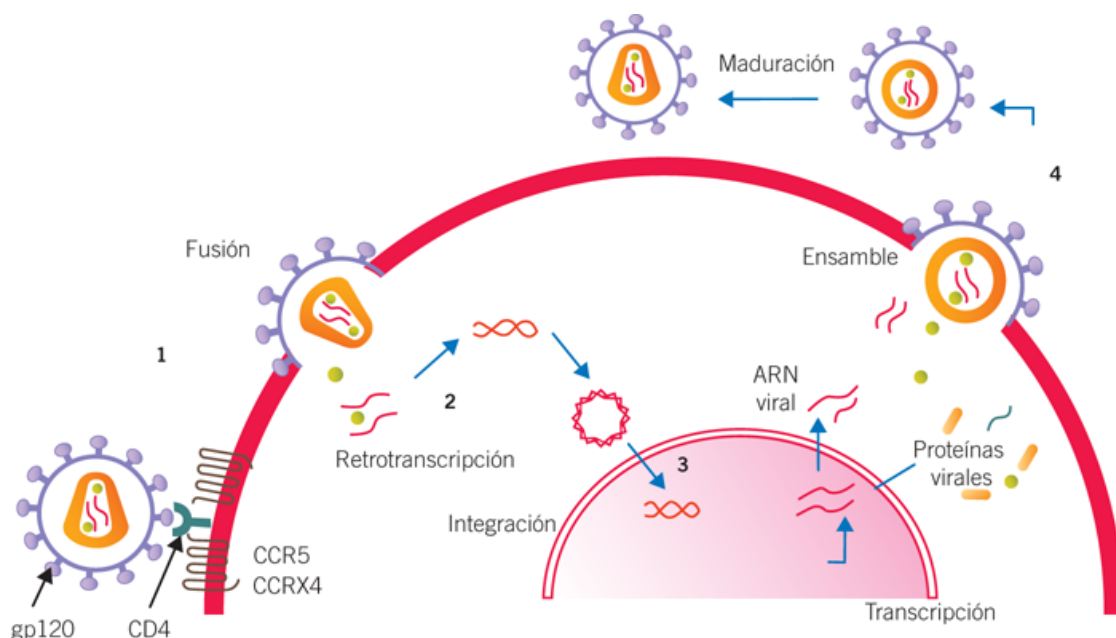


Figura 1. Salazar Montes AM, Sandoval Rodríguez AS, Armendáriz Borunda JS. Biología molecular. Fundamentos y aplicaciones en las ciencias de la salud, 2009. Tomado de: [www.accessmedicina.com](http://www.accessmedicina.com).

Tras el contagio se produce la infección de células T CD4+ y macrófagos, como consecuencia de la multiplicación vírica en estas células se da la participación de la respuesta inmune y muerte de las mismas. Todo ello se traduce en un descenso de linfocitos T CD4+ e inmunodeficiencia. Como consecuencia, se produce la reactivación de infecciones latentes (herpes, tuberculosis); infecciones oportunistas, de leves a sistémicas graves; y tumores (sarcoma de Kaposi, linfoma de Burkitt). La inmunosupresión profunda puede tardar años; sin embargo, en el caso del SIDA neonatal es de 5-11 meses por tener un sistema inmune inmaduro.

El objetivo principal del tratamiento anti-retroviral es mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con infección por VIH. Ello se puede conseguir suprimiendo al máximo la replicación del VIH, que permita la recuperación del sistema inmune de forma constante e independiente del deterioro que hubiera alcanzado. Debe tenerse en cuenta la imposibilidad de erradicar el VIH con los tratamientos anti-retrovirales actuales y que no se ha evidenciado la posibilidad de recuperar capacidad de respuesta inmuno-específica frente al VIH.

Actualmente, el tratamiento anti-retroviral consiste en una terapia combinada de al menos 3 fármacos que actúan sobre las principales enzimas que intervienen en el ciclo de multiplicación del virus. Diversos trabajos han evidenciado que retrasa la progresión clínica y aumenta significativamente la supervivencia <sup>1 2</sup>.

La combinación de distintos fármacos reduce el riesgo de selección de mutantes durante la infección, y proporciona un efecto antiviral sinérgico o aditivo. Todas estas combinaciones incluyen un factor común de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (Tenofovir/Abacavir + Emtricitabina/Lamivudina), junto a un tercer fármaco que suele ser un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosídico (Efavirenz, Rilpivirina) o un inhibidor de la integrasa (Dolutegravir).

Con la supresión viral prolongada, el recuento de linfocitos T CD4 + generalmente aumenta, lo que se acompaña de una restauración de la función inmune específica. Para la mayoría de los pacientes, esto resulta en una reducción en el riesgo de morbilidad y mortalidad asociadas al VIH. La terapia antirretroviral ha conseguido que esta enfermedad tradicionalmente mortal pase a ser una enfermedad crónica y bien tolerada.

### **3. OBJETIVOS**

- 1) Revisar las limitaciones de la terapia anti-retroviral actual.
- 2) Comprender la naturaleza de la cronicidad de la infección por VIH.
- 3) Revisar la estrategia terapéutica en investigación “Shock and Kill” contra el VIH y sus limitaciones.

## 4. METODOLOGÍA

Para realizar esta revisión bibliográfica se han empleado como bases de datos PubMed, Scielo, Medscape y Scholar Google. Las palabras clave empleadas han sido “shock and kill”, “HIV latency”, “latency-reversing agents” (LRA), “HIV reservoirs”. Las fuentes consultadas se citan en la bibliografía.

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1. Limitaciones de la terapia anti-retroviral. Latencia del VIH

A pesar de la alta eficacia de estas terapias, siguen existiendo ciertas limitaciones a abordar. Los pacientes deben tomar los medicamentos diariamente de por vida, derivando en una toxicidad acumulada; la inflamación y la disfunción inmune persisten incluso cuando se suprime la replicación viral; finalmente, faltan los recursos globales necesarios para dar regímenes de medicamentos complejos, durante muchas décadas, a todas las personas necesitadas. Requerimos una estrategia terapéutica en la que se pueda lograr un estado libre de enfermedad permanente después de una intervención más limitada.

La necesidad del tratamiento anti-retroviral durante toda la vida del paciente se debe a que el virus permanece latente en las células, y en caso de suspender el tratamiento el VIH se reactivaría a expensas de sus reservorios. El virus latente se encuentra integrado en el genoma de la célula en forma de provirus. Cuando la célula está en reposo no expresa sus genes, debido a que su transcripción se encuentra silenciada o disminuida por diversos factores celulares que varían dependiendo del tipo de célula que esté sirviendo como reservorio. Las principales células que actúan como tales son mayoritariamente los linfocitos T CD4+ en reposo, porque tienen una vida media muy larga (aproximadamente 44 meses); y en menor medida los monocitos/macrófagos, aunque su función como reservorio es objeto de debate por su corta vida media, y las células dendríticas.

Los linfocitos T CD4+ en reposo pueden ser de dos tipos: linfocitos T CD4+ vírgenes (TV) y linfocitos T CD4+ de memoria (TM). Los linfocitos T CD4+ de memoria se dividen a su vez en TM central (TMC) y TM efectoras (TME). La expresión de las isoformas de la proteína CD45 puede diferenciar ambos grupos celulares, pues en los

TV predomina la isoforma CD45RA, y en los TMC la isoforma CD45RO. Varios estudios han demostrado que el VIH-1 infecta preferentemente a los linfocitos TME, en comparación con los TV y los TMC. El linfocito T CD4+ infectado se destruye en 24 horas al completar el virus un ciclo infeccioso, sin embargo unas pocas células infectadas no son destruidas y pueden revertir a TMC después de la infección albergando al virus latente durante periodos muy prolongados, en lo que se conoce como reservorios <sup>3 4</sup>.

La evidencia relacionada con el establecimiento de latencia en los TV y los TM es controvertida. Se ha observado *in vitro* que en los TMC existe una mayor integración del ADN proviral en el genoma de la célula, con 4 a 10 veces más copias de ADN proviral en comparación con los TV <sup>5</sup>. Esta aparente preferencia del VIH-1 por infectar a los TMC puede estar relacionada con la baja expresión de CCR5 en los TV, lo que puede dificultar la entrada del virus a este grupo de células <sup>6</sup>.

Este reservorio de células latentemente infectadas tiene una vida media de más de 4 años y es el obstáculo principal para la erradicación del virus. Debido a las limitaciones técnicas para trabajar con cantidades tan pequeñas de células infectadas, prácticamente toda la información sobre la latencia se refiere exclusivamente a sangre periférica, no pudiendo excluir la posibilidad de la existencia de algún reservorio latente en otras localizaciones no accesibles hasta el momento. Una posibilidad sería que el reservorio se encontrase en células con características de célula madre, con vida larga y capacidad de auto-renovación, tal y como sugiere un estudio que demostró presencia de ADN viral integrado en células CD34, que son células madre precursoras de la hematopoyesis, utilizando un ensayo de PCR en tiempo real en células recién aisladas de donantes con cargas virales indetectables durante más de 6 meses <sup>7</sup>. Aun así, se necesitan más estudios para demostrar que las células madre CD34 per sé estén infectadas.

Se barajan tres hipótesis para explicar los mecanismos implicados en el mantenimiento del reservorio celular, no siendo completamente excluyentes entre sí: la larga vida media de las células latentemente infectadas, la proliferación y expansión de algunas células del reservorio, o bien la persistencia de ciclos de replicación de muy bajo nivel.

Mediante técnicas especiales capaces de detectar una sola copia de ARN de VIH ha sido posible comprobar que en la mayoría de los pacientes en tratamiento y con carga viral

plasmática estándar indetectable (< 50 copias/ml) existe una muy pequeña cantidad de partículas circulantes, generalmente 3-15 copias/ml, denominada viremia residual. La mayor parte de las evidencias experimentales indican que esta viremia residual es el producto de la liberación de partículas de forma estocástica por un pequeño número de células latentemente infectadas. La presencia de concentraciones efectivas de anti-retrovirales impediría que infectasen nuevas células susceptibles. Las dos evidencias principales que soportan esta hipótesis son: la ausencia de selección de mutantes resistentes, siendo las secuencias de la viremia residual más representativas de secuencias ancestrales presentes en el reservorio celular <sup>8 9</sup>, y en segundo lugar, el hecho de que la intensificación del tratamiento anti-retroviral añadiendo nuevos compuestos no parezca modificar el nivel de la viremia residual en la mayoría de los estudios realizados <sup>10 11 12</sup>.

## 5.2. Casos de remisión

El único caso de remisión completa conocido hasta el momento es el caso del "paciente de Berlín", en 2009, que proporcionó pruebas de que es posible la eliminación del VIH-1 <sup>13</sup>. Después de recibir irradiación de todo el cuerpo y un trasplante exitoso de médula ósea de un donante homocigoto CCR5  $\Delta$ 32, no se encontraron virus residuales varios años después de la interrupción de la terapia anti-retroviral <sup>14</sup>.

A este le siguió el caso de los "pacientes de Boston", dos pacientes con SIDA y linfoma recibieron un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas de tipo salvaje CCR5 (+) en Boston. Aunque los niveles de ARN vírico plasmático y el ADN proviral en células mononucleares de sangre periférica permanecieron indetectables después del trasplante, los virus aparecieron nuevamente en su sangre tras las 12 o 32 semanas, respectivamente, de la interrupción de la terapia anti-retroviral <sup>15</sup>.

El caso del "bebé Mississippi" también fue una decepción. Este bebé, cuya madre padecía una infección por VIH-1 no tratada, recibió terapia anti-retroviral a las 30 horas de edad. La niña dejó de recibir tratamiento a los 18 meses de edad. Sorprendentemente, el ADN proviral en las células mononucleares de sangre periférica, el ARN viral plasmático y los anticuerpos contra el VIH-1 permanecieron indetectables en su cuerpo cuando se volvió a someter a prueba a los 30 meses <sup>16</sup>. Desafortunadamente, el ARN viral en plasma y los anticuerpos del VIH-1 se detectaron en su sangre a los 4 años de edad <sup>17</sup>.



### **5.3. Shock and kill**

La aparición de casos como estos ha inspirado muchas estrategias terapéuticas para el VIH dirigidas a los esfuerzos de curación. Sin embargo, la erradicación de la latencia viral y la recuperación de la respuesta inmune específica del VIH son desafíos importantes para lograr dicha curación. El estudio de los reservorios del VIH y de los mecanismos de latencia plantea nuevas opciones en el desarrollo de fármacos novedosos con capacidad de reactivar el virus en estas células, para que sean eliminadas por las células citotóxicas o por el propio virus, mientras las nuevas infecciones son bloqueadas por la acción de la terapia anti-retroviral. Este nuevo enfoque terapéutico potencial se conoce como “Shock and Kill”.

#### **5.3.1. Interleucinas**

Entre las estrategias contra la latencia está el tratamiento con IL-2 o IL-7, citocinas que tienen la capacidad de reactivar los linfocitos T CD4+ en reposo; sin embargo, esta estrategia no ha sido exitosa, pues se ha visto que al reactivarlos se crea un ambiente óptimo para que el VIH-1 se replique e infecte nuevas células <sup>18</sup>.

#### **5.3.2. Agonistas de TLR**

Actualmente se está estudiando el efecto de varios agonistas de los receptores TLRs, que tienen la capacidad de promover la replicación viral activando el factor NF-κB, todos ellos tienen la capacidad de reactivar el virus latente sin activar las células: los oligodesoxinucleótidos CpG, empleados como adyuvantes en vacunas<sup>19</sup>; la flagelina procedente del flagelo bacteriano <sup>20</sup>; y el Resiquimod, medicamento huérfano empleado en el tratamiento de linfoma cutáneo de células T <sup>21</sup>.

Un reciente estudio demostró que el agonista de TLR MGN1703, fármaco en investigación para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico, induce respuestas antivirales potentes mediante la activación de células natural killer, además de promover la transcripción de VIH en células T CD4+, y posee además un perfil de tolerabilidad y seguridad significativamente mejorado frente a los oligodesoxinucleótidos CpG <sup>22</sup>.

### 5.3.3. Activadores de PKC

También se ha estudiado el efecto de los activadores de la proteína quinasa C (PKC), que inducen la replicación viral activando el NF- $\kappa$ B. El activador de la PKC más estudiado es la Prostratina, pero aunque se ha demostrado que tiene la capacidad de inducir la transcripción del virus latente es una droga muy citotóxica, por lo que su uso terapéutico es limitado <sup>18</sup>.

El Ingenol B, derivado del éster del Ingenol, es otro activador de la PKC con toxicidad celular relativamente baja, que demostró además un efecto sinérgico con JQ1, un inhibidor de proteínas de la familia BET empleado en distintos tipos de cáncer <sup>23</sup>.

Mehla y colaboradores demostraron la capacidad de Briostatina 1, activador de la PKC, de bloquear la infección por el VIH-1 en un modelo celular, y que su capacidad para reactivar el virus es mil veces mayor que la del Vorinostat y el Ácido valproico <sup>24</sup>, los cuales comentaremos a continuación.

### 5.3.4. Inhibidores de HDAC

La latencia se mantiene en parte por la actividad de la histona desacetilasa (HDAC), una enzima que elimina los grupos acetilo de las proteínas de histona unidas al ADN y, al hacerlo, afecta la expresión génica, jugando un papel fundamental en el mantenimiento de la latencia al promover un estado de hipercondensación de la cromatina. Por ello, se ha estudiado el efecto de varios inhibidores de HDAC en la reactivación del VIH-1, siendo este quizá el grupo de agentes reactivadores de la latencia más estudiado.

Archin et al. se propusieron probar la actividad anti-latencia de Vorinostat, un inhibidor de la histona desacetilasa aprobado para el tratamiento de ciertos cánceres. Los investigadores administraron Vorinostat a 8 sujetos y extrajeron las células T CD4+ en reposo de los pacientes para medir la concentración de ARN del VIH asociado a las células, detectando un aumento en los niveles de ARN del VIH en una media de 4,8 veces. Sin embargo, no presentaron un aumento en la concentración de partículas víricas en plasma ni tampoco presentaron disminución aparente del reservorio del VIH <sup>25</sup>.

Varios estudios han demostrado que el Ácido valproico no es muy eficiente en la reactivación del virus latente en linfocitos T CD4+ en reposo de pacientes infectados con VIH-1 <sup>26 27 28</sup>. Es posible que el Ácido valproico tenga una actividad inhibidora de HDAC débil y/o inespecífica *in vivo*.

Actualmente se están desarrollando nuevos inhibidores de HDAC que tienen mayor capacidad que el Ácido valproico y Vorinostat como el NCH-51, un derivado del Vorinostat diseñado para tener mejor farmacocinética y menor toxicidad <sup>29</sup>. El Givinostat es un fármaco antiinflamatorio y antitumoral que también tiene acción inhibidora de HDAC; Matalon y colaboradores demostraron que el Givinostat tiene la capacidad de reactivar el VIH-1 en líneas celulares; además, también disminuye los niveles de CCR5 y CXCR4 en monocitos y linfocitos T CD4 <sup>30</sup>.

Por último, se ha estudiado el efecto del Panobinostat, un fármaco experimental para el tratamiento de varios tipos de cáncer, en la reactivación del VIH-1. Un estudio en líneas celulares demostró que el Panobinostat reactiva el VIH-1 en mayor proporción que el Ácido valproico, el Vorinostat y el Givinostat; también se demostró que disminuye la expresión de CCR5 en monocitos y de CXCR4 en linfocitos <sup>31</sup>. En conjunto, estos resultados destacan la importancia que tienen los inhibidores de HDAC como reactivadores del virus latente; no obstante, se requieren más estudios y ensayos clínicos para confirmar su utilidad *in vivo*.

Varios estudios sugieren que la combinación de agonistas de PKC, tales como Briostatina 1 o Prostatina, con inhibidores de HDAC induce con fuerza la transcripción del VIH y producción vírica, demostrando que esta combinación tiene un efecto sinérgico sobre los reservorios víricos <sup>32 33 34</sup>. Por ejemplo, la combinación de Ácido valproico o Vorinostat con Prostratina demostró reactivar la transcripción de provirus de manera más eficiente que estos compuestos de manera aislada <sup>34</sup>.

A pesar de estos progresos, la estrategia de "shock and kill" que utiliza inhibidores de HDAC presenta varios desafíos. Los estudios han demostrado que como los inhibidores de HDAC son inespecíficos, ya que pueden causar la transcripción activa de genes celulares <sup>35 36</sup>. Además, los hallazgos indicaron que los inhibidores de HDAC, a pesar de

poder reactivar el VIH-1 latente de las células T en reposo infectadas, podrían no reducir el tamaño del reservorio viral <sup>37</sup>.

### 5.3.5. Anticuerpos monoclonales

Otro enfoque para lidiar con el reservorio viral es el uso de anticuerpos contra las proteínas de bloqueo de immune checkpoints (ICBs). Estas proteínas actúan como reguladores negativos del sistema inmune, por tanto, su inhibición detendría la regulación negativa de la señalización dependiente del NF- $\kappa$ B y así potencialmente mejorar la transcripción viral <sup>38</sup>. Durante la infección por VIH, particularmente durante la fase aguda, se produce un aumento en la expresión de ICBs, y tras el comienzo del tratamiento anti-retroviral la regulación al alza de las ICBs disminuye <sup>39</sup>. Un reciente estudio mostró un aumento en el ARN del VIH en células T CD4+ en un paciente infectado que recibió Ipilimumab como tratamiento de melanoma metastásico <sup>40</sup>.

Los anticuerpos contra ICBs se han utilizado con éxito en el tratamiento del cáncer y, en general, se consideran seguros. Cuando se utilizan para el tratamiento de enfermedades infecciosas, varios estudios han sugerido que proporcionan beneficios clínicos más allá de la inversión de latencia porque también pueden mejorar la eliminación inmunomediada de las células infectadas a través de la recuperación de células T CD8+ específicas del VIH-1 <sup>41</sup>. Sin embargo, un posible inconveniente de este enfoque es que, dado que las células T infectadas de forma latente también expresan ICBs, la administración de estos anticuerpos puede conducir a la expansión del grupo de células infectadas por VIH-1 latentemente.

### 5.3.6. Limitaciones

Los estudios hasta la fecha indican que pocas de estas estrategias funcionan bien *ex vivo* con células de pacientes infectados por VIH. En los ensayos clínicos de agentes reactivadores de latencia (LRA), se han observado aumentos en el ARN del VIH plasmático y asociado a las células, aumento del tamaño del reservorio y sin detección de células infectadas siendo eliminadas <sup>42</sup>. En cuanto a la parte de "matar" de la estrategia, varios estudios han demostrado que ni el virus ni el sistema inmune son efectivos para despejar las células infectadas después de la reversión de la latencia; en un modelo *in*

*in vitro*, las células T CD4+ en reposo infectadas sobrevivieron a pesar de los efectos citopáticos virales <sup>43</sup>. Además, debido a que la mayoría de virus han mutado para escapar de la respuesta inmune, las variantes mutantes del VIH dominan en el reservorio latente de personas con infección crónica <sup>44</sup>.

Se están barajando estrategias para mejorar la función inmune para permitir el reconocimiento y eliminación de células infectadas con VIH después de la inversión de latencia. Un estudio muestra que después de la reversión de la latencia en un modelo *in vitro* las células T CD4+ en reposo sobrevivieron a pesar de los efectos citopáticos virales, pero la estimulación específica de los linfocitos T CD8+ de los pacientes condujo a la eliminación eficiente de las células infectadas. Estos resultados demuestran que la estimulación de las células T citotóxicas específicas del VIH-1 antes de la reactivación del VIH-1 latente puede ser esencial para los esfuerzos de erradicación y debe considerarse en futuros ensayos clínicos <sup>45</sup>.

Las células natural killer (NK), principales efectoras del sistema inmune innato, son capaces de reconocer y eliminar las células diana utilizando mecanismos diferentes a los de las células T CD8+, ofreciendo un enfoque alternativo o complementario para las estrategias de eliminación del VIH. Un estudio evalúa el impacto del tratamiento con IL-15 en la función de las células NK y el potencial de las células NK estimuladas para eliminar el reservorio del VIH. Todas las funciones de las células NK se mejoraron uniformemente con el uso de IL-15 y pudieron eliminar las células infectadas por VIH latentemente después de la exposición a Vorinostat <sup>46</sup>.

## 6. CONCLUSIONES

- 1) La terapia anti-retroviral actual logra la recuperación de la función inmune en los pacientes en la mayoría de casos, mejorando notablemente la morbilidad y mortalidad de la infección por VIH; sin embargo, los tratamientos son de por vida, suponiendo ello altos costos y posible toxicidad acumulada derivada del uso continuado de estos fármacos. La latencia del VIH explica la imposibilidad de curación de estos pacientes con los tratamientos actuales.

- 2) Se ha demostrado que el VIH-1 infecta preferentemente a linfocitos T CD4+ de memoria efectores, pudiendo revertir estos a linfocitos T CD4+ de memoria central y albergar el virus latente durante años constituyendo su reservorio<sup>3 4</sup>. El tamaño del reservorio se puede reducir con la terapia antirretroviral temprana, pero la importancia clínica de dicha reducción sigue siendo incierta<sup>47</sup>. Se ha logrado una mayor comprensión del tamaño, la ubicación y el mantenimiento del reservorio del VIH y es probable que ello ayude al desarrollo de estrategias destinadas a curar la infección.
  
- 3) Los agentes de reversión de latencia empleados en la estrategia “Shock and Kill” han mostrado una pobre reactivación del virus, que mejora cuanto se combinan distintos tipos de LRA<sup>32 33 34</sup>, y ninguna reducción en el tamaño del reservorio<sup>42</sup>, que podría ser lograda mediante la estimulación de linfocitos CD8<sup>45</sup> y células NK<sup>46</sup>. A pesar de ser un enfoque prometedor, se necesitan más avances para lograr de forma efectiva la salida del virus de su reservorio y la muerte de las células infectadas.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- 
1. <sup>1</sup> Alonso Socas, M, Gómez Sirvent, JL, Santolaria Fernández F, Rodríguez Moreno, F, Essardas, H, Rodríguez Rodríguez, E, Rodríguez Gaspar, M, Durán Castellón, C, Alemán Valls, R, González Reimers, E. *Eficacia del tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Estudio de 807 pacientes.* Med Clin 2000;115:481-6.
  
  2. <sup>2</sup> Siciliano Sabatela, L, Graciela López, M. *Beneficios del tratamiento antirretroviral de alta eficacia en pacientes pediátricos con infección por VIH.* Arch Venez Puer Ped 2011; v.74 n.3.
  
  3. <sup>3</sup> Siciliano RF, Greene WC. *HIV latency.* Cold Spring Harb Perspect Med. 2011;1(1):a007096
  
  4. <sup>4</sup> Pace MJ, Agosto L, Graf EH, O'Doherty U. *HIV reservoirs and latency models.* Virology. 2011;411(2):344–54
  
  5. <sup>5</sup> Schnittman SM, Lane HC, Greenhouse J, Justement JS, Baseler M, Fauci AS. *Preferential infection of CD4+ memory T cells by human immunodeficiency virus type 1: evidence for a role in the selective T-cell functional defects observed in infected individuals.* Proc Natl Acad Sci U S A. 1990;87(16):6058–62.

6. <sup>6</sup> Bleul CC, Wu L, Hoxie JA, Springer TA, Mackay CR. *The HIV coreceptors CXCR4 and CCR5 are differentially expressed and regulated on human T lymphocytes*. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997;94(5):1925–30.
7. <sup>7</sup> Carter CC1, Onafuwa-Nuga A, McNamara LA, Riddell J 4th, Bixby D, Savona MR, Collins KL. *HIV-1 infects multipotent progenitor cells causing cell death and establishing latent cellular reservoirs*. Nat Med. 2010 Apr;16(4):446-51. doi: 10.1038/nm.2109. Epub 2010 Mar 7.
8. <sup>8</sup> Kieffer TL, Finucane MM, Nettles RE, Quinn TC, Broman KW, Ray SC, et al. *Genotypic analysis of HIV-1 drug resistance at the limit of detection: virus production without evolution in treated adults with undetectable HIV loads*. J Infect Dis. 2004;189:1452–65.
9. <sup>9</sup> Nettles RE, Kieffer TL, Simmons RP, Cofrancesco Jr J, Moore RD, Gallant JE, et al. *Genotypic resistance in HIV-1-infected patients with persistently detectable low-level viremia while receiving highly active antiretroviral therapy*. Clin Infect Dis. 2004;39:1030–7.
10. <sup>10</sup> Dinoso JB, Kim SY, Wiegand AM, Palmer SE, Gange SJ, Cranmer L, et al. *Treatment intensification does not reduce residual HIV-1 viremia in patients on highly active antiretroviral therapy*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106:9403–8.
11. <sup>11</sup> Gandhi RT, Zheng L, Bosch RJ, Chan ES, Margolis DM, Read S, et al. *The effect of raltegravir intensification on low-level residual viremia in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: a randomized controlled trial*. PLoS Med. 2010;7:e1000321.
12. <sup>12</sup> McMahon D, Jones J, Wiegand A, Gange SJ, Kearney M, Palmer S, et al. *Shortcourse raltegravir intensification does not reduce persistent low-level viremia in patients with HIV-1 suppression during receipt of combination antiretroviral therapy*. Clin Infect Dis. 2010;50:912–9.
13. <sup>13</sup> Hutter G, Nowak D, Mossner M, Ganepola S, Mussig A, Allers K, et al. *Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation*. N Engl J Med. 2009;360(7):692–8.
14. <sup>14</sup> Allers K, Hutter G, Hofmann J, Loddenkemper C, Rieger K, Thiel E, et al. *Evidence for the cure of HIV infection by CCR5Delta32/Delta32 stem cell transplantation*. Blood. 2011;117(10):2791–9.
15. <sup>15</sup> Henrich TJ, Hanhauser E, Marty FM, Sirignano MN, Keating S, Lee TH, et al. *Antiretroviral-free HIV-1 remission and viral rebound after allogeneic stem cell transplantation: report of 2 cases*. Ann Intern Med. 2014;161(5):319–27.

- 
16. <sup>16</sup> Persaud D, Gay H, Ziemniak C, Chen YH, Piatak M, Jr, Chun TW, et al. *Absence of detectable HIV-1 viremia after treatment cessation in an infant.* N Engl J Med. 2013;369(19):1828–35.
  17. <sup>17</sup> Siliciano JD, Siliciano RF. *AIDS/HIV. Rekindled HIV infection.* Science. 2014;345(6200):1005-6.
  18. <sup>18</sup> Rasmussen TA, Tolstrup M, Winckelmann A, Østergaard L, Søgaaard OS. *Eliminating the latent HIV reservoir by reactivation strategies: advancing to clinical trials.* Hum Vaccin Immunother. 2013;9(4):790–9.
  19. <sup>19</sup> Scheller C, Ullrich A, McPherson K, Hefele B, Knöferle J, Lamla S, et al. *CpG oligodeoxynucleotides activate HIV replication in latently infected human T cells.* J Biol Chem. 2004;279(21):21897–902.
  20. <sup>20</sup> Thibault S, Imbeault M, Tardif MR, Tremblay MJ. *TLR5 stimulation is sufficient to trigger reactivation of latent HIV-1 provirus in T lymphoid cells and activate virus gene expression in central memory CD4+ T cells.* Virology. 2009;389(1-2):20–5.
  21. <sup>21</sup> Schlaepfer E, Speck RF. *TLR8 activates HIV from latently infected cells of myeloid-monocytic origin directly via the MAPK pathway and from latently infected CD4+ T cells indirectly via TNF- $\alpha$ .* J Immunol. 2011;186(7):4314–24.
  22. <sup>22</sup> Offersen R, Nissen SK, Rasmussen TA, Østergaard L, Denton PW, Søgaaard OS, Tolstrup M. *A Novel Toll-Like Receptor 9 Agonist, MGN1703, Enhances HIV-1 Transcription and NK Cell-Mediated Inhibition of HIV-1-Infected Autologous CD4+ T Cells.* J Virol. 2016 Apr 14;90(9):4441-4453. doi: 10.1128/JVI.00222-16. Print 2016 May.
  23. <sup>23</sup> Jiang G, Mendes EA, Kaiser P, Sankaran-Walters S, Tang Y, Weber MG, Melcher GP, Thompson GR, Tanuri A, Pianowski LF, Wong JK, Dandekara S. *Reactivation of HIV latency by a newly modified Ingenol derivative via protein kinase C $\delta$ -NF- $\kappa$ B signaling.* AIDS. 2014 Jul 17;28(11):1555-66. doi: 10.1097/QAD.0000000000000289.
  24. <sup>24</sup> Mehla R, Bivalkar-Mehla S, Zhang R, Handy I, Albrecht H, Giri S, et al. *Bryostatins modulates latent HIV-1 infection via PKC and AMPK signaling but inhibits acute infection in a receptor independent manner.* PLoS One. 2010;5(6):e11160.
  25. <sup>25</sup> Archin NM, Liberty AL, Kashuba AD, Choudhary SK, Kuruc JD, Crooks AM, Parker DC, Anderson EM, Kearney MF, Strain MC, Richman DD, Hudgens MG, Bosch RJ, Coffin JM, Eron JJ, Hazuda DJ, Margolis DM. *Administration of vorinostat disrupts HIV-1 latency in patients on antiretroviral therapy.* Nature. 2012 Jul 25;487(7408):482-5. doi: 10.1038/nature11286.



- 
26. <sup>26</sup> Siliciano JD, Lai J, Callender M, Pitt E, Zhang H, Margolick JB, et al. *Stability of the latent reservoir for HIV-1 in patients receiving valproic acid.* J Infect Dis. 2007;195(6):833–6.
  27. <sup>27</sup> Archin NM, Cheema M, Parker D, Wiegand A, Bosch RJ, Coffin JM, et al. *Antiretroviral intensification and valproic acid lack sustained effect on residual HIV-1 viremia or resting CD4+ cell infection.* PLoS One. 2010;5(2):e9390.
  28. <sup>28</sup> Archin NM, Eron JJ, Palmer S, Hartmann-Duff A, Martinson JA, Wiegand A, et al. *Valproic acid without intensified antiviral therapy has limited impact on persistent HIV infection of resting CD4+ T cells.* AIDS. 2008;22(10):1131–5.
  29. <sup>29</sup> Victoriano AFB, Imai K, Togami H, Ueno T, Asamitsu K, Suzuki T, et al. *Novel histone deacetylase inhibitor NCH-51 activates latent HIV-1 gene expression.* FEBS Lett. 2011;585(7):1103–11.
  30. <sup>30</sup> Matalon S, Palmer BE, Nold MF, Furlan A, Kassu A, Fossati G, et al. *The histone deacetylase inhibitor ITF2357 decreases surface CXCR4 and CCR5 expression on CD4(+) T-cells and monocytes and is superior to valproic acid for latent HIV-1 expression in vitro.* J Acquir Immune Defic Syndr. 2010;54(1):1–9.
  31. <sup>31</sup> Rasmussen T, Søggaard O, Melchjorsen J, Brinkmann C, Østergaard L, Dinarello C, et al. *The Histone Deacetylase Inhibitor (HDACi) panobinostat (LBH589) Stimulates HIV-1 Expression More Potently than Other HDACi in Clinical Use and Disrupts HIV Latency at Clinically Achievable Concentrations.* Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, 2012.
  32. <sup>32</sup> Laird GM, Bullen CK, Rosenbloom DI, Martin AR, Hill AL, Durand CM, Siliciano JD, Siliciano RF. *Ex vivo analysis identifies effective HIV-1 latency-reversing drug combinations.* J Clin Invest. 2015 May;125(5):1901-12. doi: 10.1172/JCI80142. Epub 2015 Mar 30.
  33. <sup>33</sup> Martinez-Bonet M, Clemente MI, Serramia MJ, Munoz E, Moreno S, Munoz-Fernandez MA. *Synergistic activation of latent HIV-1 expression by novel histone deacetylase inhibitors and bryostatin-1.* Sci Rep. 2015;5:16445.
  34. <sup>34</sup> Reuse S, Calao M, Kabeya K, Guiguen A, Gatot JS, Quivy V, Vanhulle C, Lamine A, Vaira D, Demonte D, Martinelli V, Veithen E, Cherrier T, Avettand V, Poutrel S, Piette J, de Launoit Y, Moutschen M, Burny A, Rouzioux C, De Wit S, Herbein G, Rohr O, Collette Y, Lambotte O, Clumeck N, Van Lint C. *Synergistic activation of HIV-1 expression by deacetylase inhibitors and prostratin: implications for treatment of latent infection.* PLoS One. 2009;4:e6093.

- 
35. <sup>35</sup> Glaser KB, Staver MJ, Waring JF, Stender J, Ulrich RG, Davidsen SK. *Gene expression profiling of multiple histone deacetylase (HDAC) inhibitors: defining a common gene set produced by HDAC inhibition in T24 and MDA carcinoma cell lines.* Mol Cancer Ther. 2003;2:151–63.
  36. <sup>36</sup> Minucci S, Pelicci PG. *Histone deacetylase inhibitors and the promise of epigenetic (and more) treatments for cancer.* Nat Rev Cancer. 2006;6:38–51.
  37. <sup>37</sup> Matalon S, Rasmussen TA, Dinarello CA. *Histone deacetylase inhibitors for purging HIV-1 from the latent reservoir.* Mol Med. 2011;17:466–72.
  38. <sup>38</sup> Wykes MN, Lewin SR. *Immune checkpoint blockade in infectious diseases.* Nat Rev Immunol. 2017.
  39. <sup>39</sup> Rutishauser RL, Hartogensis W, Deguit CD, Krone M, Hoh R, Hecht FM, Pilcher CD, Bacchetti P, Deeks SG, Hunt PW, McCune JM. *Early and delayed antiretroviral therapy results in comparable reductions in CD8(+) T cell exhaustion marker expression.* AIDS Res Hum Retroviruses. 2017;33:658–67.
  40. <sup>40</sup> Wightman F, Solomon A, Kumar SS, Urriola N, Gallagher K, Hiener B, Palmer S, McNeil C, Garsia R, Lewin SR. *Effect of ipilimumab on the HIV reservoir in an HIV-infected individual with metastatic melanoma.* AIDS. 2015;29:504–6.
  41. <sup>41</sup> Wykes MN, Lewin SR. *Immune checkpoint blockade in infectious diseases.* Nat Rev Immunol. 2018 Feb;18(2):91-104. doi: 10.1038/nri.2017.112.
  42. <sup>42</sup> Laird GM, Bullen CK, Rosenbloom DI, et al. *Ex vivo analysis identifies effective HIV-1 latency-reversing drug combinations.* J Clin Invest. 2015;125(5):1901-1912.
  43. <sup>43</sup> Shan L, Deng K, Shroff NS, et al. *Stimulation of HIV-1-specific cytolytic T lymphocytes facilitates elimination of latent viral reservoir after virus reactivation.* Immunity. 2012;36(3):491-501.
  44. <sup>44</sup> Deng K, Perteu M, Rongvaux A, et al. *Broad CTL response is required to clear latent HIV-1 due to dominance of escape mutations.* Nature. 2015;517(7534):381-385.
  45. <sup>45</sup> Shan L, Deng K, Shroff NS, Durand C, Rabi SA, Yang HC, Zhang H, Margolick JB, Blankson JN, Siliciano RF. *Stimulation of HIV-1-specific cytolytic T-lymphocytes facilitates elimination of latent viral reservoir after virus reactivation.* Immunity. 2012 Mar 23; 36(3): 491–501.

- 
46. <sup>46</sup> Garrido C, Abad-Fernandez M, Tuyishime M, Pollara JJ, Ferrari G, Soriano-Sarabia N, Margolis DM. *IL-15 stimulated natural killer cells clear hiv-1 infected cells following latency reversal ex vivo*. J Virol. 2018 Mar 28. pii: JVI.00235-18. doi: 10.1128/JVI.00235-18.
47. <sup>47</sup> Costiniuk CT1, Jenabian MA. *HIV reservoir dynamics in the face of highly active antiretroviral therapy*. AIDS Patient Care STDS. 2015 Feb;29(2):55-68. doi: 10.1089/apc.2014.0173. Epub 2014 Nov 20.