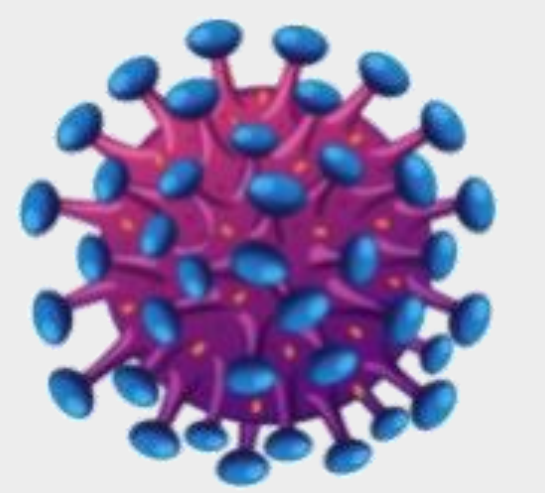




VIH, Shock and Kill



Autor: Claudia Denebola González Fraga

Convocatoria: Junio 2018

Introducción

El VIH es un virus de la familia *Retroviridae* que infecta células T CD4+ y macrófagos generando un estado de inmunodeficiencia en la persona infectada. El tratamiento anti-retroviral actual que reciben los pacientes logra un retraso en la progresión de la enfermedad y aumenta significativamente la supervivencia, siendo su principal limitación que la duración de la terapia es de por vida.

Metodología

Búsqueda bibliográfica en bases de datos como Scielo, PubMed, Medscape y Scholar Google.



Resultados y discusión

❖ Latencia del VIH

El virus latente se encuentra integrado en el genoma de la célula en forma de provirus. Las principales células que actúan como reservorios son los linfocitos T CD4+ en reposo, y concretamente los **linfocitos T CD4 + de memoria efectores**, que reversionan a linfocitos de memoria central albergando el virus durante largos periodos (1)(2).

¿Cómo se explica el mantenimiento del reservorio celular?

- Larga vida media de las células infectadas
- Persistencia de ciclos de replicación de bajo nivel
- Proliferación de células del reservorio

❖ Shock and Kill

Protección de las células susceptibles mediante el TAR

Agentes de Reversión de Latencia (LRA) (3)

- Agonistas de TLR
- Activadores de PKC
- Anticuerpos monoclonales contra ICBs
- Inhibidores de HDAC

Eliminación de las células infectadas

Empleo de fármacos con capacidad de provocar la salida del virus de sus reservorios

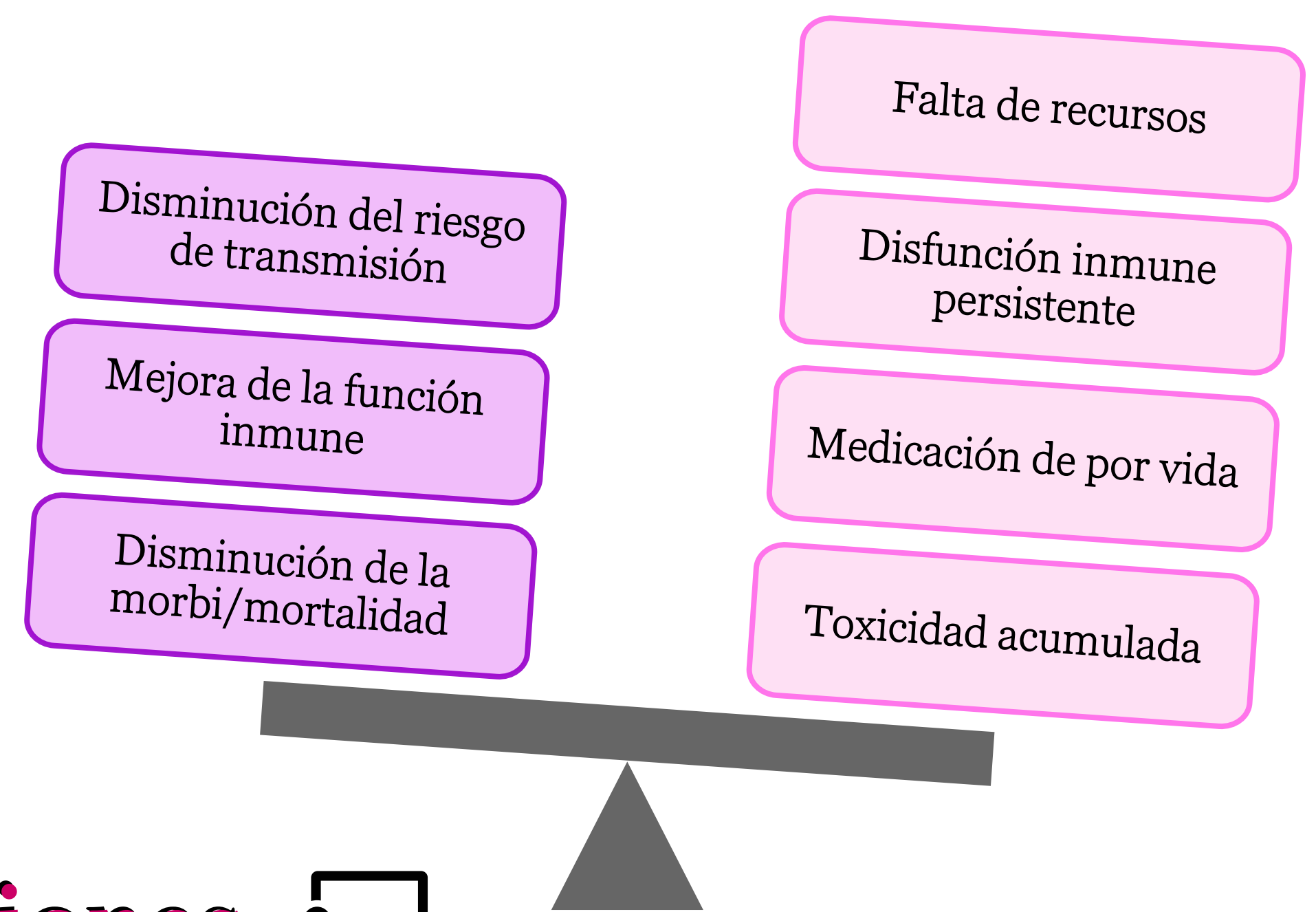
¿Mediante estimulación de células citotóxicas (4) o células NK (5)?

Requerimos una estrategia terapéutica en la que se pueda lograr un estado libre de enfermedad permanente después de una intervención más limitada.

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.

Con la terapia anti-retroviral actual...



Conclusiones

- 1 La latencia del VIH explica la imposibilidad de curación de estos pacientes con los tratamientos actuales, obligando ello a mantener la terapia de forma ininterrumpida.
- 2 Se ha demostrado que el VIH infecta preferentemente a linfocitos T CD4+ de memoria efectores, constituyendo ellos su principal reservorio. La mejor comprensión de la latencia del VIH puede ayudar al desarrollo de nuevas estrategias destinadas a curar la infección.
- 3 Los LRA empleados en la estrategia "Shock and Kill" han mostrado una pobre reactivación del virus, que mejora cuando se combinan distintos tipos de LRA. 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 células infectadas.

Activación del factor NF-κB

Descondensación de la cromatina

Inducción de la transcripción genómica en las células infectadas latentemente

Bibliografía

1. Siliciano RF, Greene WC. *HIV latency*. Cold Spring Harb Perspect Med. 2011;1(1):a007096.
2. Pace MJ, Agosto L, Graf EH, O'Doherty U. *HIV reservoirs and latency models*. Virology. 2011;411(2):344–54.
3. 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.
4. 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.
5. 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.

Bibliografía seleccionada de un total de 47 citas.

LIMITACIONES

Los estudios hasta la fecha indican que pocas de estas estrategias funcionan bien *ex vivo*. En los ensayos clínicos se han observado:

1. Aumentos en el ARN del VIH plasmático y asociado a células.
2. Ni el virus ni el sistema inmune eliminan las células infectadas tras la reversión de la latencia.
3. Aumento del tamaño del reservorio a pesar del TAR.