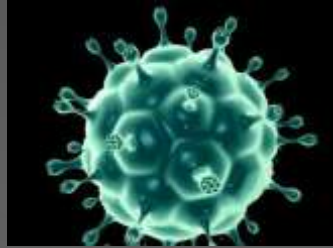


<http://youtu.be/J8bL3JMFg4g>



Cura Funcional de la Enfermedad por VIH

Gisela Herrera

Especialista en Enfermedades Infecciosas

III Congreso Centroamericano y del Caribe de Infectología

XII Curso Internacional de Enfermedades Infecciosas

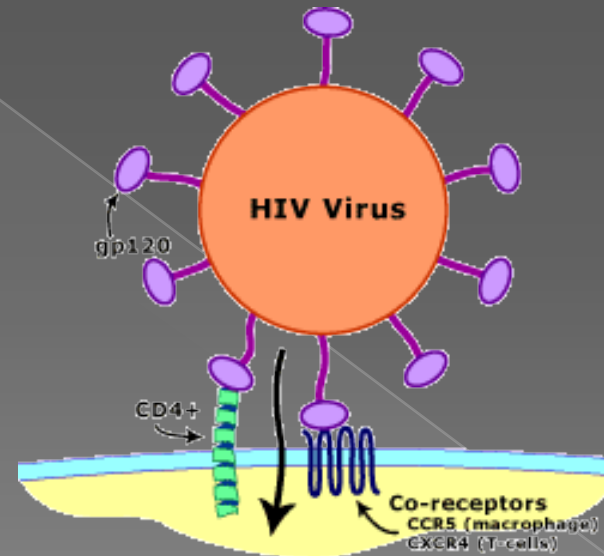
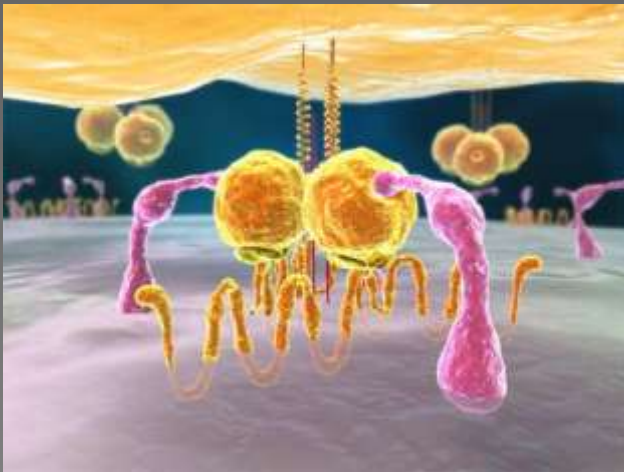
Tegucigalpa, Honduras, 9-10 noviembre 2012

El VIH -1 entra a la célula del huésped al ligarse con el receptor CD4.

Luego interacciona con las citoquinas ya sea del

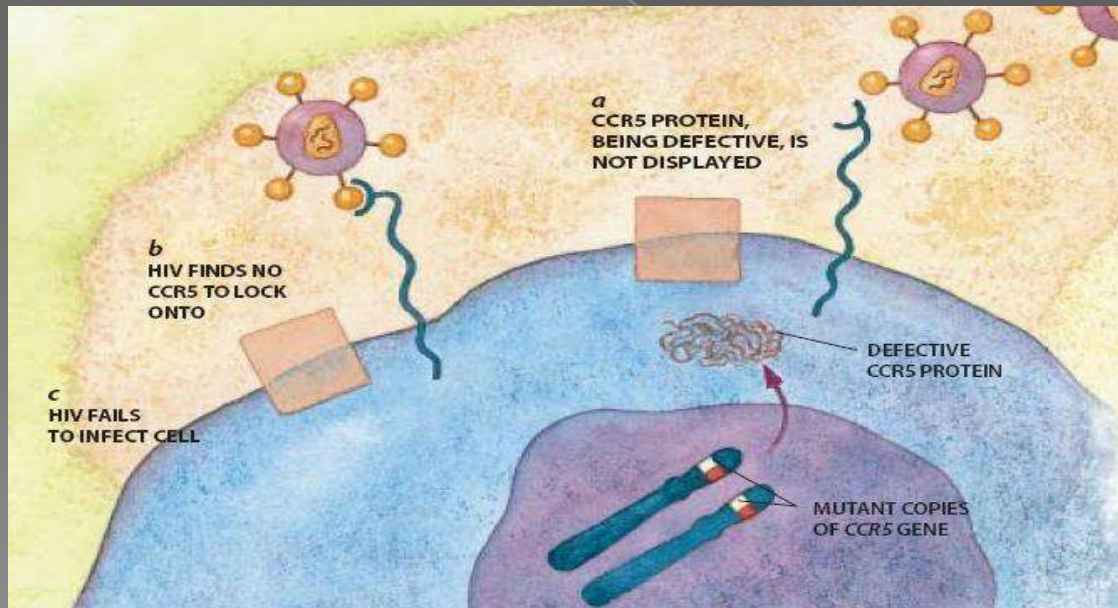
- co- receptor CCR5 predominantemente,

- o el CXCR4

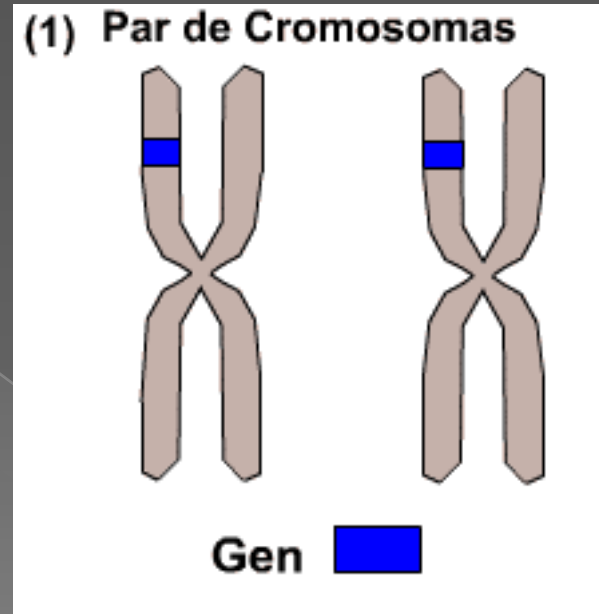
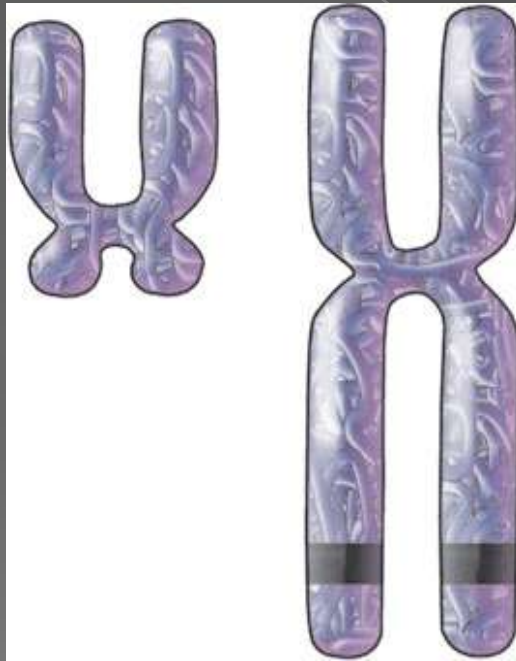


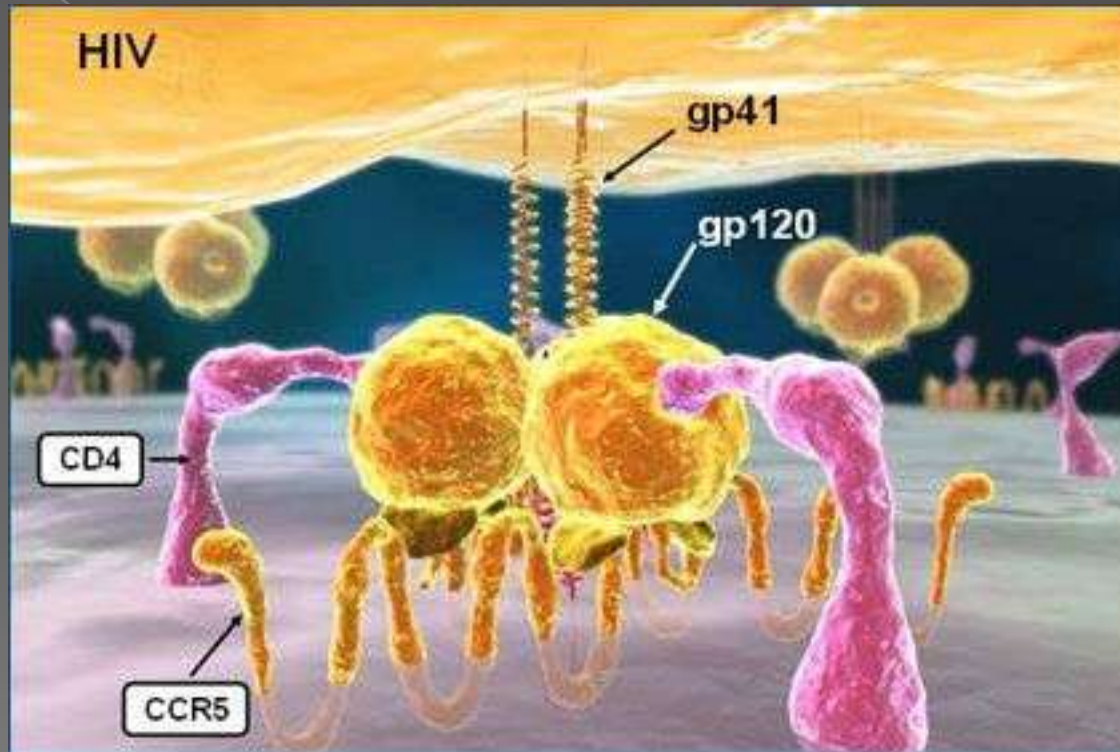
La supresión homocigota para 32-bp (delta32/delta32) en el alelo del gen CCR5 resulta en:

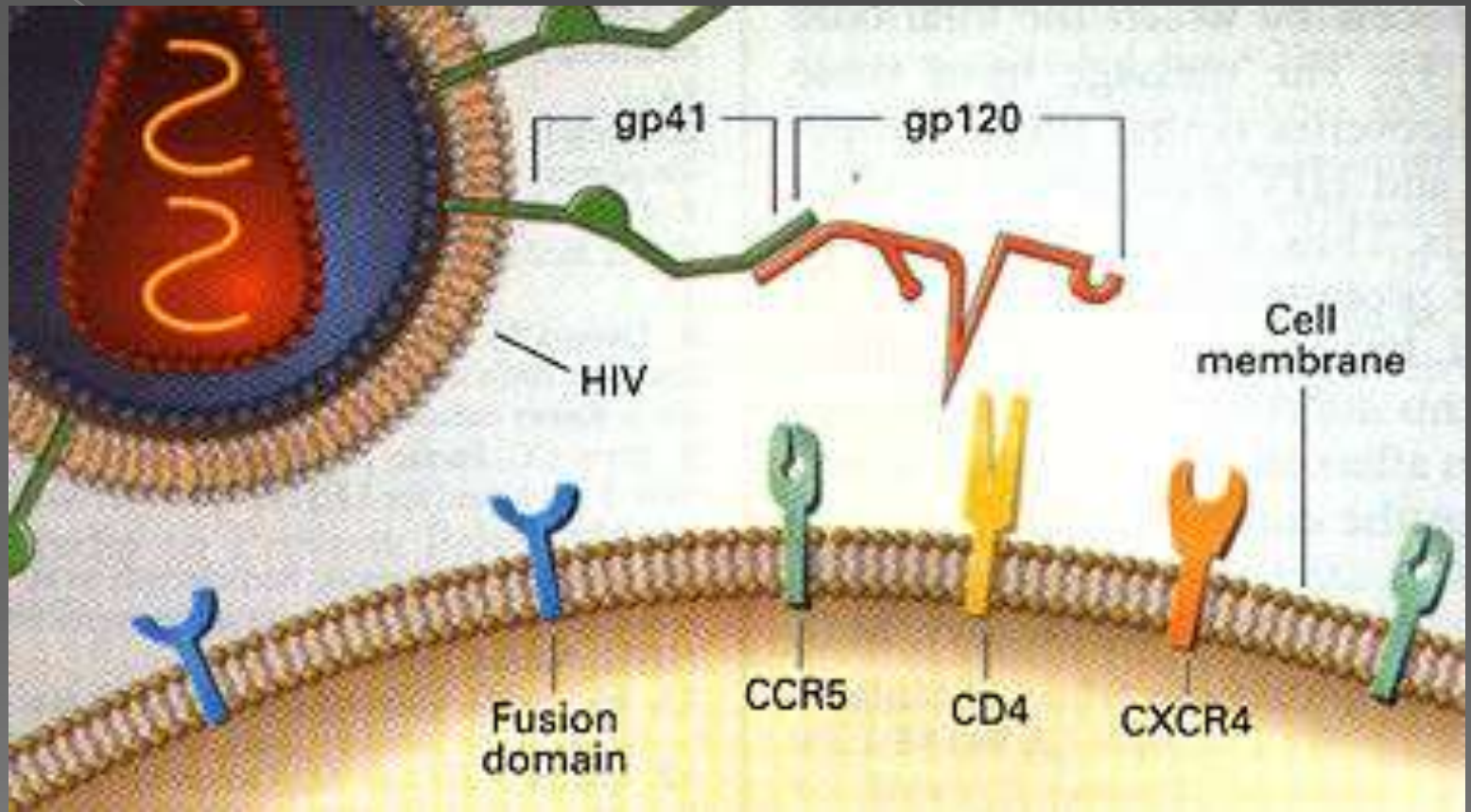
- un producto inactivo
- y como consecuencia confiere una alta resistencia contra la adquisición del VIH-1 para las variantes del virus con tropismo al R5



Supresión homocigota/heterocigota







HIV Env
expression vector*

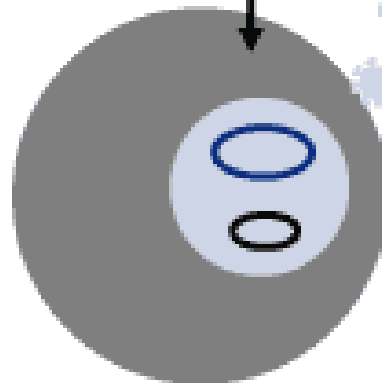


+

HIV signaling
enzyme



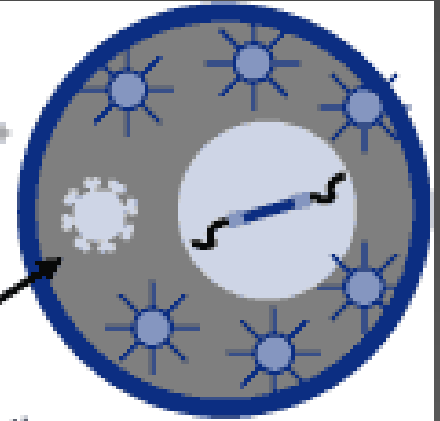
Inserted into cell
line so that HIV can
replicate



Viral
pseudotypes
produced

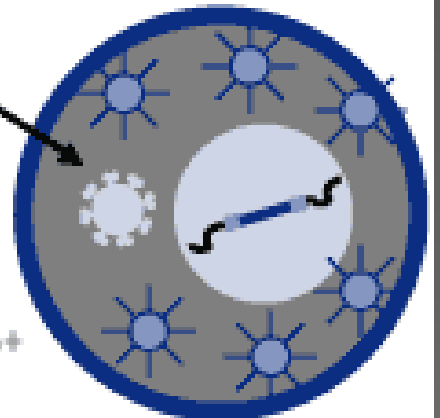


CD4+
CXCR4+



Infection

CD4+
CCR5+



*Amplified from patient's blood sample.

El paciente de Berlín

En este reporte se describe la evolución de un paciente:

- Infección por VIH-1
- Desarrolló una Leucemia Mieloide Aguda
- Recibió un trasplante de células madre alogénicas
- Utilizando un donador no relacionado, HLA compatible que fue seleccionado para la mutación de la supresión del delta 32 CCR5 homocigota

Reporte del caso

Un hombre caucásico de 40 años de edad con un reciente diagnóstico Leucemia Mielocítica Aguda.

Historia de 10 años de evolución de infección VIH-1. En tratamiento con EFV/Truvada en los últimos 4 años sin datos de enfermedad por VIH-1, al momento del diagnóstico de la leucemia tenía un CD4: 415 mm³ y CV indetectable (Estadio A2 CDC).

Se le inicia quimioterapia y presenta severa toxicidad hepática e insuficiencia renal. Se le suspende el tx ARV. Luego hace una elevación de CV por lo que se le reinicia de nuevo el tx ARV y en 3 meses llega a estar indetectable.

Reporte del caso

A los 7 meses del diagnóstico de la leucemia, presenta una recaída y se le ofrece realizar un trasplante de Médula Ósea.

Los ARV los recibió hasta el día antes del trasplante de MO.

La leucemia entró en remisión completa.

El donante fue escogido de un cohorte del German Bone Marrow Donor Center, para ser homocigoto para la supresión del del alelo delta 32 de CCR5. (1:62)

Reporte del Caso

El paciente tenía un 2.9% de mutaciones en el virus a X4 o dual.

Después del trasplante de Médula Ósea se encontró:

- Una variación de heterocigoto a homocigoto del genotipo delta 32 .
- Una pérdida de células T productora de interferón gamma específica para el VIH.
- Una pérdida de anticuerpos a la polimerasa y la cápside del VIH.

Aunque Ac para las glicoproteínas soluble como Gp120 y 41 permanecían detectables.

Seguimiento

Tres años después del trasplante de Médula Ósea:

Continuaba sin tratamiento ARV

- La carga viral del paciente era indetectable.
- Las células hematopoyéticas derivadas de las células madres, tenían negatividad del receptor CCR5.
- Los CD4 se encontraban superiores a 800 células/mm³.

Hutter. G. & Thief. AIDS 2011; 25: 273-275

La Historia



Al día de hoy (2012) Timothy Brown tiene 47 años, recuerda el año 1995 cuando realizaba estudios políticos en Berlín y sintió miedo cuando le diagnosticaron VIH y le pronosticaron poco tiempo de vida ya que no se tenía un tratamiento efectivo para esta enfermedad.

Cuando inició el Tratamiento ARV se sintió muy bien, pero en 2006 aparece la LMA y su pronóstico de vida se ensombrece nuevamente.

El oncólogo alemán Gero Huetter decidió probar esta novedosa intervención después de una fallida quimioterapia.

La Historia



En el 2011 se decidió enfrentarse a la prensa, cuando consideró que era un tiempo prudente de sentirse “curado del VIH”.

Hoy día es una figura pública, participó recientemente en la XIX Conferencia Internacional de Sida, continúa CV VIH indetectable sin tratamiento.

A pesar de que dice ser tratado como una estrella de cine vive en forma modesta en Seattle desea no ser la única persona en el mundo que se haya curado del VIH.

Comentarios del caso

El ser homocigota para el CCR5 delta 32 está asociado a una alta pero no **completa** resistencia al VIH-1.

Este comportamiento se puede observar en las variantes del virus que no tienen tropismo para el CCR5 como son los CXCR4 (X4) que usan otro correceptor.

El cambio en las variantes de R5 a X4 ocurre en la historia natural de la infección y una proporción de X4 puede aparecer aún con tratamiento ARV efectivo.

Comentarios del caso

Aún después de un largo tiempo de Tratamiento ARV con CV indetectable es posible detectar poblaciones persistentes del VIH en ciertos compartimentos anatómicos aún en ausencia de viremia, en muchos pacientes

En especial en la lámina propia del intestino, que son células de vida media larga, pero en el Paciente de Berlín no pudo ser detectado ADN viral de la mucosa intestinal, en la médula ósea ni en sangre periférica.

Probablemente la cantidad de X4 fueron insuficientes para hacer una re-siembra de la infección.

Paciente Berlín

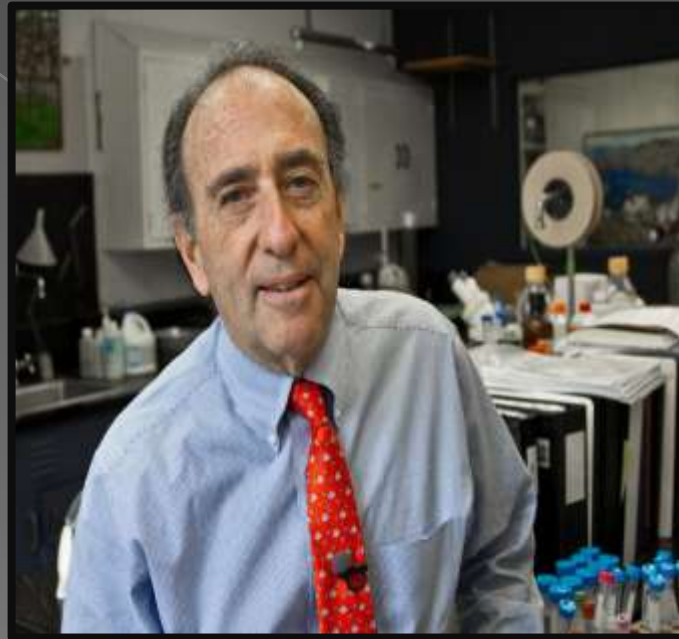
- Timothy Brown
47 años, anuncia la creación de una fundación para lograr una cura del Sida.

XIX Conferencia Internacional de Sida ,Washington 2012

- “Es maravilloso estar curado del VIH”



No es la cura del VIH, pero nuevos caminos alentadores para llegar a ella.



Levy JA. N Engl J Med. 2009 Feb 12; 360(7):724-5.

El Cohorte VISCONTI

Paris, Francia



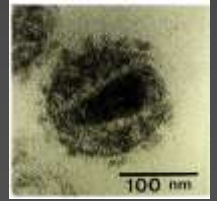
Distribución del reservorio del VIH en pacientes que espontáneamente controlan la infección por VIH después de la interrupción del tratamiento.



C. Bacchus¹, L. Hocqueloux², V. Avettand-Fenoël³, A. Saez-Cirion⁴, A. Mélard³, B. Descours⁵, A. Samri¹, C. Blanc⁶, B. Autran¹, C. Rouzioux³, VISCONTI and ALT ANRS study groups

**XIX Conferencia Internacional de Sida,
Washington DC, 2012 THAA0103 - Oral Abstract**

Grupo VISCONTI:



Virological and Immunological Studies in CONTrollers after Treatment Interruption

Un estudio diseñado con el fin de entender los beneficios de un tratamiento temprano en la infección aguda por el VIH-1 en el reservorio del virus.

Se estudió la magnitud, distribución y la capacidad de inducción del reservorio.

Grupo VISCONTI:

Metodología

Se incluyó en el análisis 12 pacientes (de un cohorte de 75).

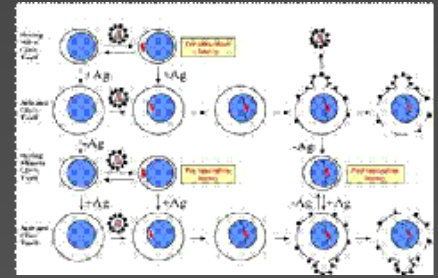
Iniciaron tratamiento ARV dentro de las 10 semanas (mediana 40 días) después de la infección inicial por VIH. La mayoría infectados al final de 1990.

Buscaron tratamiento por síntomas de infección aguda, situación que ocurre en una minoría de personas.

Se mantuvieron en tratamiento por lo menos un año (mediana 3 años).

A diferencia de otros estudios que suspendieron el tratamiento más pronto.

Grupo VISCONTI: Metodología



Para formar el reservorio primario del VIH se clasificó:

- células T naïve (TN) como la célula que aún no se ha especializado a responder a patógenos específicos,
- células transicionales (TTM) en un estado intermedio,
- células de memoria (TCM) las de vida larga y experiencia
- y células efectoras (TEM) para medir el ADN viral .

Grupo VISCONTI:

Metodología

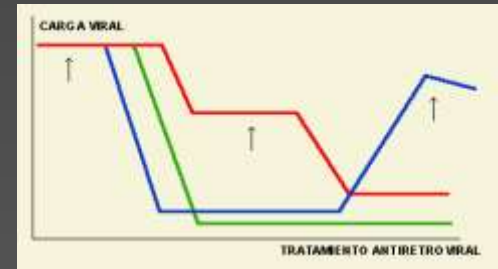
Se compararon las características del sistema inmune y la distribución del reservorio, con un grupo control de 8 pacientes que eran controladores elite

Definición

Controladores Élite que tenían el 90% de la CV indetectables (<200 copias /mL) en un periodo 12 [9-14] años y que nunca habían sido tratados.

Grupo VISCONTI

Resultados:



El grupo VISCONTI parece haber controlado el VIH con una CV <50 copias/mL, por más de 6 años después de la interrupción del tratamiento.

Las células activadas de CD4 del grupo VISCONTI contienen mayor cantidad de ADN VIH, en forma significativa, que las células en reposo (mediana 2.7 vs 2.0 log copias/millón cel).

Grupo VISCONTI

Resultados:

TTM o células transicionales contribuyen al 56% de la población que forma el reservorio del VIH.

El grupo de Controladores Élite tienen similares características de formación del reservorio en términos de magnitud y distribución.

Pero las TTM y las TCM contribuyen por igual al reservorio de los Controladores Élite.

Grupo VISCONTI

Resultados:

El VIH puede expresarse en todas las poblaciones de células de memoria de todos los pacientes del grupo VISCONTI y puede ser inducido por la estimulación del receptor de la célula T.

No fue posible activar el VIH en las células naïve, de las cuales no fue posible recuperar virus en 6 de 8 pacientes.

En el grupo VISCONTI se encontró con más frecuencia el patrón del gen HLA B35, pero no se encontraron los patrones protectores HLA B27 o B57 como se ven en el grupo de Controladores Élite.

Grupo VISCONTI

Conclusiones:



En el grupo VISCONTI los pacientes que iniciaron tratamiento durante la infección primaria lograron en forma duradera tener un reservorio pequeño, pero capaz de ser inducido, después de la interrupción del tratamiento.

El reservorio está distribuido especialmente en las células CD4+ de memoria de vida corta similar a la distribución natural observada en los Controladores Elite.

“Los participantes del grupo VISCONTI no son Controladores Élite debido a que típicamente tienen:

- una infección aguda sintomática,
- a través del tiempo tienen una carga viral mucho más elevada,
- no tienen ciertas características especiales de los elite como son una respuesta inmune muy potente contra los antígenos del VIH,
- pero si se parecen a este grupo elite en que tienen reservorios virales muy “débiles” que por lo general decrecen con el tiempo aún sin tratamiento ARV”.

Saez-Ciron

A diferencia de los progresores normales, en el grupo VISCONTI la mayoría de las células del reservorio son células T de vida corta y la células T de larga vida contribuyen "muy poco" lo que parece permitir eliminar más pronto el VIH.

Es posible que un 5 a 15% de las personas con VIH puedan eliminar el virus después de interrumpir el tratamiento y los investigadores están tratando de entender por qué unos sí y otros no.

En el cohorte CASCADE (Universidad de California SF) el 5% de las personas que iniciaron tratamiento temprano y luego lo suspendieron pudieron controlar el VIH y es mayor que el 1% de grupo élite.

Lo que sugiere que el tratamiento temprano está teniendo un efecto.