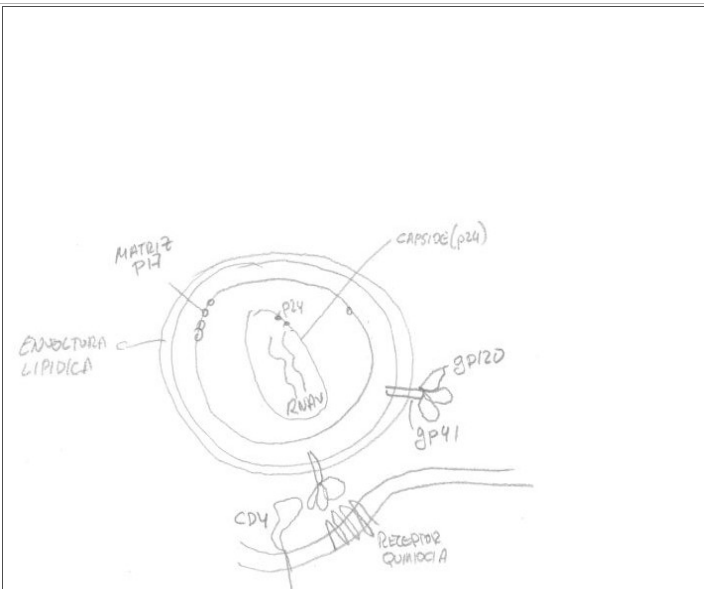
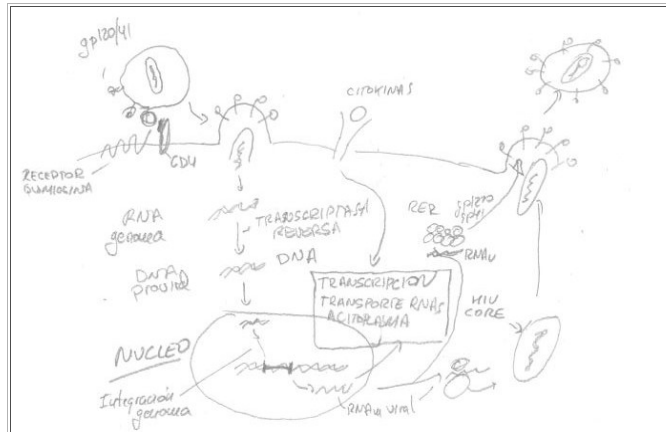


TEMA 15. INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA-SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA.

1. Descripción de virus, moléculas implicadas en la infección de linfocitos y macrófagos CD4+
2. Extensión de infección a ganglio linfático. Si producción de anticuerpos siempre se desarrolla infección crónica.
3. Consecuencias de una primoinfección. Concepto de infección por VIH/SIDA. Infección asintomática y SIDA. Infecciones oportunistas
4. Características del SIDA pediátrico.
5. Diagnóstico de infección por VIH. Detección de anticuerpos por ELISA o western Blot contra proteínas externas e internas de HIV-1 o HIV-2.
6. Progresión de la enfermedad. Progresores lentos o rápidos. Relación con carga viral tras respuesta inmune a primoinfección. Posibles causas de diferente evolución de la infección.
7. Falta de utilidad de generación anticuerpos específicos. Alta tasa de mutación relacionada con falta de fidelidad de transcriptasa reversa
8. Definición caso de SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida). Transmisión de la enfermedad.
9. Tratamientos disponibles. Combinación de fármacos por aparición de resistencias. No se puede retirar el tratamiento tras instauración por no eliminación de células memoria con infección latente.
10. Medida de eficacia tratamiento anti-retroviral. Recuperación población CD4+ y disminución de carga viral
11. Reto de prevención de la infección con vacunas



Aspecto virus fase extracelular El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un virus con membrana, con dos proteínas localizadas en su membrana que están íntimamente asociadas (gp120 y gp41) El virus necesita para infectar una célula que ésta exprese la **molécula CD4** y un **receptor de quimiocina** presente en linfocitos T (CCR5) o macrófagos.

Ciclo vital Es un virus RNA que necesita sintetizar un DNA proviral utilizando la **proteína viral transcriptasa reversa**. El DNA viral se integra en el DNA de la célula. Existen dos opciones a partir de ese momento:

- Puede comenzar a transcribir si existen ciertas señales, entre las que destaca la presencia de citocinas proinflamatorias. Por ello los linfocitos T en donde el virus ha inyectado su RNA se convierten en células infectadas latentemente. Si hay interleucinas o se produce la activación por reconocimiento antigénico se produce la fase lítica y la muerte de la célula infectada.
- A veces no se transcribe y queda integrado en el DNA (**célula con infección latente**).

La **falta de fidelidad de la transcriptasa reversa** hace que los virus que surgen de una célula infectada sean diferentes del que ha infectado la célula, generándose **cuasiespecies virales**.



Las primeras células infectadas son linfocitos T vírgenes, memoria o efectores presentes en **lámina propia**. Una semana después de la primoinfección se produce la llegada del virus a ganglios linfáticos regionales y a la extensión de la infección viral a sistema inmune de mucosas (GALT) y otros órganos linfoides y no linfoides a través de circulación sanguínea. Una característica de la infección por VIH es la **depleción masiva de linfocitos T CD4+ en lámina propia**. Las mujeres son más propensas a desarrollar infección tras la exposición al virus en relaciones sexuales que los hombres en relaciones heterosexuales.

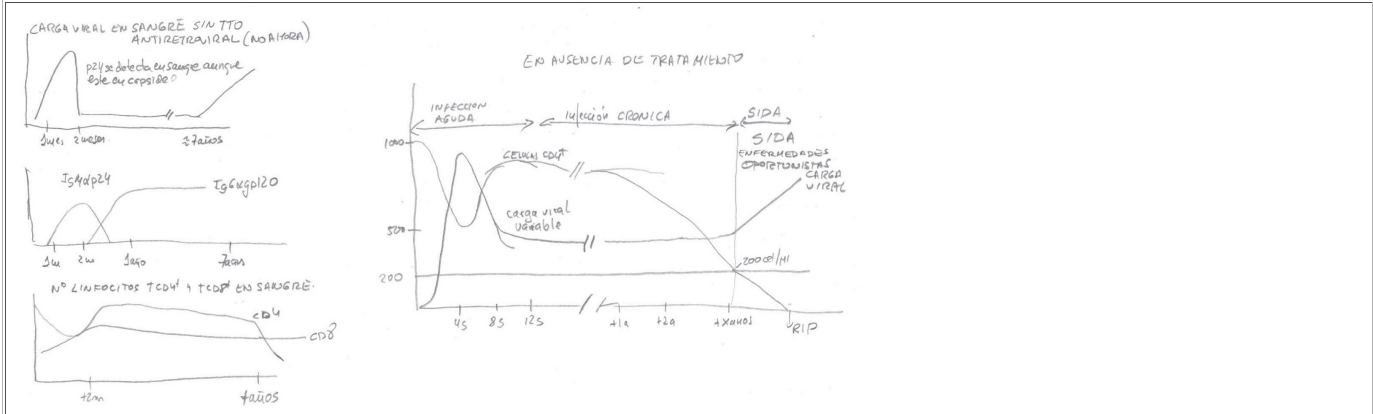
A las 2-4 semanas de la primoinfección se generan linfocitos T CD4+ activados que son susceptibles de ser infectados por el virus y linfocitos T CD8+ citotóxicos antivirales que no son capaces de eliminar todas las células infectadas. También se postula la generación de linfocitos T reguladores que previsiblemente inhiben la respuesta anti-VIH.

La **llegada del virus a ganglios conduce a la producción de anticuerpos, y a partir de este momento el virus NO puede eliminarse del organismo**, generándose una infección crónica en **todos** los pacientes. Sin embargo **si se puede eliminar el virus completamente si no ha llegado a ganglio** y por tanto ello sólo ocurre en pacientes que **NO han seroconvertido**. Algunas mujeres que practican la prostitución en regiones de alta prevalencia de la infección representan un ejemplo ampliamente estudiado de mujeres expuestas al virus por su profesión y que en ausencia del producción de anticuerpos no tienen infección persistente Por el contrario el 100% de los pacientes con anticuerpos anti-HIV tienen infección crónica **Los mecanismos implicados en este proceso de RESISTENCIA AL VIRUS SIN PARTICIPACIÓN DE ANTICUERPOS, es uno de los temas de investigación más apasionantes en la infección por VIH**

	Personas expuestas a HIV que no hacen anticuerpos anti-HIV	Personas expuestas al virus HIV y que generan anticuerpos anti-HIV
--	--	--

Carga viral en sangre	Indetectable	Variable, aunque siempre hay infección crónica (mirar más adelante)
Existencia de infección crónica	Nunca	En el 100 % de los casos
Protección frente a nuevas infecciones por variantes HIV	Parece que están protegidas de nuevas infecciones, parecen pacientes vacunados de manera natural o resistentes por inmunidad innata a infección. Se han descrito seroconversiones al cabo de años.	

la disminución relativa de linfocitos T CD4+ frente a la de linfocitos T CD8+ en sangre, ganglio linfático y lámina propia, lo que conduce a la **inversión del cociente CD4/CD8**. Se genera una disminución de linfocitos T CD4+ en todas las localizaciones anatómicas, no sólo en sangre y ganglio. La disminución de linfocitos T residentes en tubo digestivo puede favorecer [la invasión de bacterias comensales al organismo](#), pudiendo provocar un cuadro de **activación crónica** perjudicial para el paciente. Otra de las consecuencias de la eliminación de linfocitos T CD4+ de mucosas es que se produce menos citoquinas que colaboran en la integridad de la mucosa (IL-22 e IL-17) y ello favorece el paso de bacterias a la lámina propia, favoreciendo la activación de linfocitos T y su susceptibilidad a ser infectados por VIH

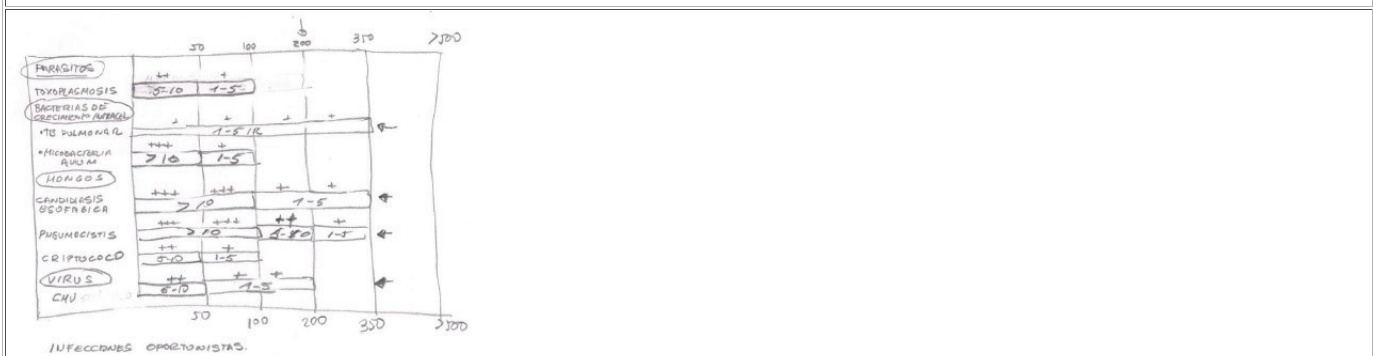


Se pone de manifiesto como se puede detectar IgM anti-p24 (una proteína interna) durante la primoinfección. NO estoy seguro de que la cinética del resto de isotipos sea correcto, Sin embargo, al igual de lo que ocurre en infecciones por hepatitis B, es más fácil detectar anticuerpos anti-p24 (interna) que anti-gp120 (de membrana). Sin embargo a diferencia de lo que ocurre en Hepatitis B se termina pudiendo encontrar anticuerpos anti-gp120. Son anticuerpos libres, que se produjeron frente a quasiespecies que han desaparecido, que no dan reacción cruzada con las existentes en ese momento y que por tanto NO forman parte de inmunocomplejos. Es semejante a lo que ocurre durante la infección por VHC (Virus de hepatitis C). En esta gráfica se pone de manifiesto como se generan anticuerpos contra diversas proteínas virales gp120 (superficie-membrana-envoltura-envelope) y p24 (interior del virus) , **no sólo contra las presentes en la membrana viral**. Estos anticuerpos son muy útiles para el diagnóstico realizando un Western Blot (última práctica). También se muestra la generación de linfocitos T CD8+ citotóxicos tras la primoinfección

La primoinfección por VIH **induce la aparición de linfocitos T citotóxicos y de células plasmáticas anti-virales, pero esta respuesta NO es capaz de impedir la replicación viral**, aunque sí de controlarla (se detecta virus en sangre). La detección de anticuerpos anti-HIV en el suero de un paciente se denomina **seroconversión** y al paciente como **seropositivo**. Esta replicación viral induce una progresiva disminución de la concentración de linfocitos T CD4+ en sangre (y otros tejidos). A partir de un cierto momento (señalado en la gráfica con una concentración de 200 linfocitos T CD4+ por mililitro) la respuesta inmune no puede controlar la replicación viral, aumentando la viremia (carga viral). **Esta alteración de la función inmune no se limita a la respuesta frente a HIV sino que es general, no siendo capaz de controlar la infección por microorganismos en cuya eliminación juega un papel muy importante los linfocitos T CD4+, y en donde los anticuerpos preformados por sí solos no son capaces de controlar la infección.** A estas infecciones se las denomina como **infecciones oportunistas** y suelen ser organismos de crecimiento intracelular. Se denomina **Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)** al periodo de la infección por VIH en donde aparece **sintomatología**, sobre todo **secundaria a la aparición de infecciones oportunistas** derivada de la disminución del número de linfocitos T CD4+. **Antes de la existencia de los modernos tratamientos combinados antiretrovirales los pacientes que evolucionaban a SIDA fallecían antes de dos años.**

	Infección Temprana	Infección de larga duración
Proliferación in vitro	Disminución respuesta Ag in vitro, en donde crecen linfocitos T memoria preswentes en sangre.	Falta de respuesta a PHA
Producción Anticuerpos	Aumento concentración IgA e IgG no específica	Disminución concentración anti-VIH
Pruebas cutáneas	Disminuidas	Inexistentes

Características de pacientes infectados por VIH de corta o larga evolución en la evaluación de la función inmunitaria por la capacidad de prolifera in vitro, capacidad de respuesta de linfocitos T memoria (prueba cutánea) o concentración de anticuerpos totales o específicos frente a VIH



Toxoplasma Cryptosporidium Leishmania Microsporidium	Mycobacterias Salmonella	Pneumocystis jirovecii Cryptococo Cándida Histoplasma	Herpes Citomegalovirus Varicela-zoster
---	---	--	--

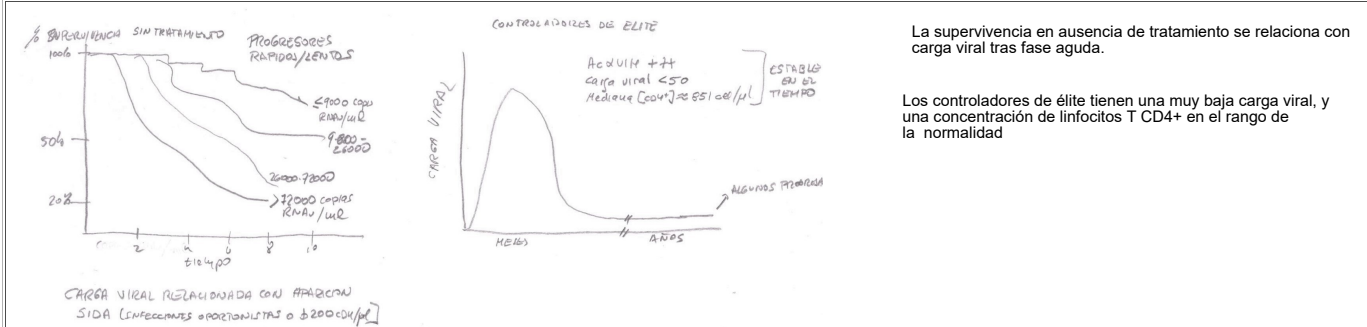
Los microorganismos oportunistas sólo producen infecciones clínicas en situaciones en donde existe un compromiso de la respuesta inmunitaria. La aparición de infecciones oportunistas pueden ocurrir como una reactivación de la infección por organismos previamente adquiridos o por nuevas infecciones. [Toxoplasma gondii](#) y Epstein-Barr virus (EBV) son dos ejemplos de REACTIVACIONES.

La susceptibilidad a las diferentes infecciones oportunistas dependen de la concentración en sangre de la población CD4+, tal y como se muestra en la imagen de la celda de la derecha. Por ejemplo, la infección por [Cryptococcal disease](#) (hongo) sólo se desarrolla cuando la concentración del infocitos T CD4+ cae por debajo de 100 cells/mm³.

Categorías inmunológicas por linfocitos CD4+		Categorías clínicas			
Número/ul	Porcentaje	(A)	(B)	(C)	
(1)	> 500	> 29	A1	B1	C1 (SIDA)
(2)	200-500	14-28	A2	B2	C2 (SIDA)
(3)	< 200	< 14	A3 (SIDA)	B3 (SIDA)	C3 (SIDA)

Categoría A: Infección primaria Aguda, linfadenopatías
 Categoría B: Candidiasis orofaríngea, Listeriosis, Herpes zoster, otras
 Categoría C: Candidiasis vías aéreas bajas, retinitis por citomegalovirus, toxoplasmosis cerebral, Neumonía por Pneumocistis, micobacteria tuberculosa, micobacteria avium, sarcoma de Kaposi, otras

El sistema de clasificación actual de los CDC para adolescentes y adultos infectados con VIH ubica a las personas basándose en las enfermedades asociadas a la infección con VIH teniendo en cuenta la concentración de linfocitos T CD4+ en sangre. El sistema se basa en tres niveles de recuento de los linfocitos en cuestión y en tres categorías clínicas, además de que está representado por una matriz de nueve categorías mutuamente excluyentes. Con este sistema, cualquier paciente con infección por el VIH con un recuento de linfocitos T CD4+ menor de 200 cel/ul sufre, por definición, el SIDA, sin importar si presenta o no los síntomas de una o varias enfermedades oportunistas. Con un recuento superior a 200 cel/microlitro, se necesita que el coexista con la infección VIH algunas de los cuadros clínicos encontrados en la categoría C. Una vez que los enfermos entran en la situación clínica definida como categoría B, su enfermedad no puede volver ya a la categoría A, ni siquiera en caso de que el cuadro ceda; lo mismo sucede con la categoría C en relación con la B. (Harrison)

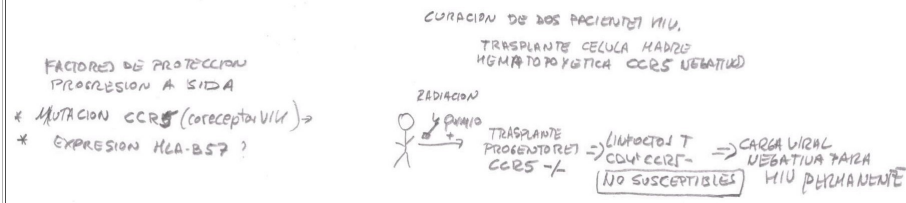


En función del tiempo que transcurre entre la infección y la evolución a SIDA (gran deterioro del sistema inmune) en ausencia de tratamiento, los pacientes se clasifican en **Progresores rápidos y Progresores lentos a SIDA**. Este periodo de tiempo se relaciona estrechamente con la carga viral en una paciente tras control parcial de la primoinfección. Los progresores rápidos tienen una alta carga viral (>72.000 copias/ml), mientras que los progresores lentos tienen una baja carga viral (<9.000 copias/ml). Se están caracterizando las variables que condicionan la evolución de la infección, destacando entre ellos el **polimorfismo del receptor CCR5 (receptores de quimiocinas)** y algunos alelos MHC.

El nivel de la viremia estable, llamado nivel basal vírico, se estabiliza al cabo de aproximadamente un año, y tiene importantes consecuencias pronósticas sobre la progresión de la enfermedad por VIH. Se ha demostrado que las personas con infección por el VIH que tienen un nivel basal vírico bajo al año de la primoinfección progresan al SIDA mucho más lentamente que quienes tienen un nivel basal vírico mucho mayor en ese momento. **La viremia aumenta, en general, conforme la enfermedad progresa.** La determinación del grado de viremia está desempeñando un papel cada vez más importante como guía de las decisiones terapéuticas en los individuos con infección por el VIH (véase más adelante).

Hay una serie de pacientes que se denominan **controladores de élite**, que no hacen SIDA (infecciones por microorganismos oportunistas). Estos pacientes tienen una muy baja carga viral (casi indetectables), una concentración de linfocitos T CD4+ casi normal (>600 linfocitos T/microlitro) y una mayor función anti-viral de los linfocitos T. A pesar de tener anticuerpos anti-VIH y de estar infectados de manera crónica, no progresan a SIDA al mantener una concentración de linfocitos T CD4+ casi normal

Los controladores de élite **parecen tener un mayor espectro de linfocitos T antivirales** (reconocimiento de múltiples complejos pMHC-I con péptidos de diferentes proteínas virales lo que conduce a la destrucción de células en las que han aparecido mutaciones por errores en la transcripción reversa) que dificulta la aparición de variantes virales que evadan todos los clones de linfocitos T anti-HIV generados.



Posibles causa de la diferente susceptibilidad individual. Aunque prácticamente la totalidad de los pacientes que se infectan con VIH hacen una enfermedad crónica y progresan a SIDA en ausencia de tratamiento con mayor o menor rapidez, existen diferencias en la susceptibilidad individual. El curso de la infección se ve influido por alelos (con muchos o pocos cambios) de moléculas implicadas en funcionamiento del sistema inmune (quimiocinas y receptores de quimiocinas). Entre todos ellos destaca la resistencia a la infección en pacientes en donde alteraciones del gen CCR5 previene su expresión.

La única curación de infección crónica por HIV se dió en un paciente con una leucemia que se trató con quimioterapia y un trasplante de médula ósea de un donante con un gen CCR5 mutado que dificulta la infección por VIH

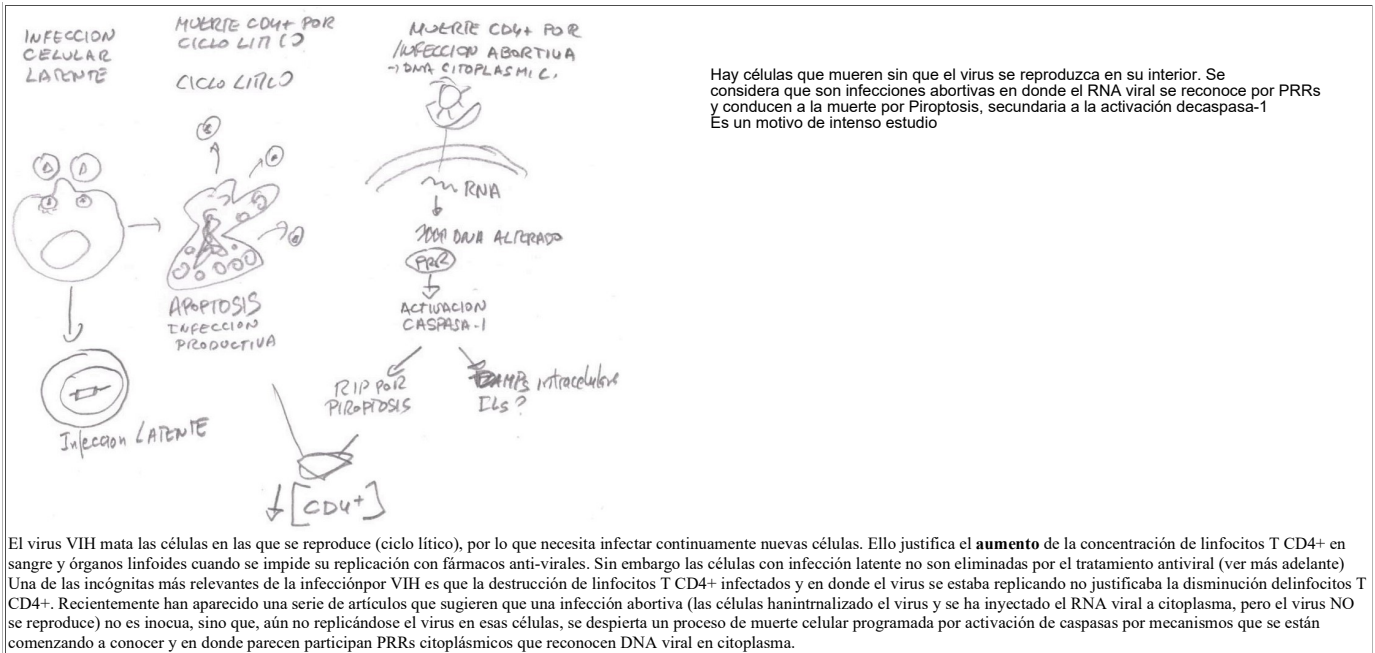
	Controladores de élite	Progresores	Tratados con fármacos antiretrovirales
Mediana de la concentración de linfocitos T CD4+ (cel/microl)	851 (277-1813)	343 (142-1040)	587 (204-1409)
Carga viral (copias RNA/ml)	<50	62233 (10000-65000)	<50
% linfocitos T CD4+ en mucosa digestiva	54% (25-70)	6% (0,1-20)	36 (25-56)
% de expresión HLA-B57	63	28	19

SIDA PEDIÁTRICO. Es importante darse cuenta que LOS PACIENTES INFECTADOS POR VIH DURANTE LA EDAD ADULTA NO suele haber infecciones por BACTERIAS EXTRACELULARES. Ello probablemente se deba a que estos pacientes ya tienen células plasmáticas de vida media larga frente a estas bacterias y por tanto anticuerpos preformados útiles para fagocitar estas bacterias y eliminarlas. Sin embargo en el denominado **SIDA PEDIÁTRICO**, que es el que aparece en niños infectados por VIH (normalmente durante el parto) **SÍ tienen infecciones bacterianas** de repetición dado que no hay cooperación T:B adecuada y por tanto no hay generación de células plasmáticas de vida media larga. La transmisión vertical (de madre a bebé durante el parto) es la principal ruta de transmisión de la infección por VIH en la infancia. El riesgo es de adquisición perinatal es del 25%. Las niñas parecen ser más susceptibles a la infección que los niños.

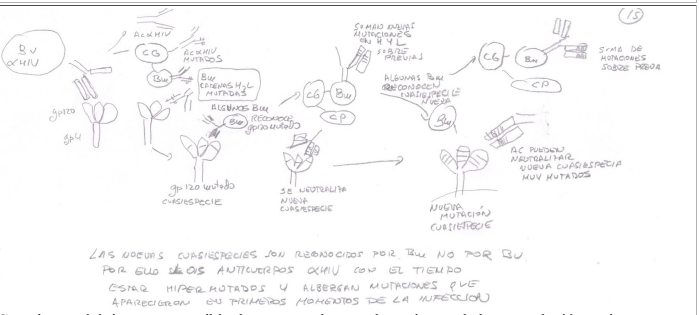
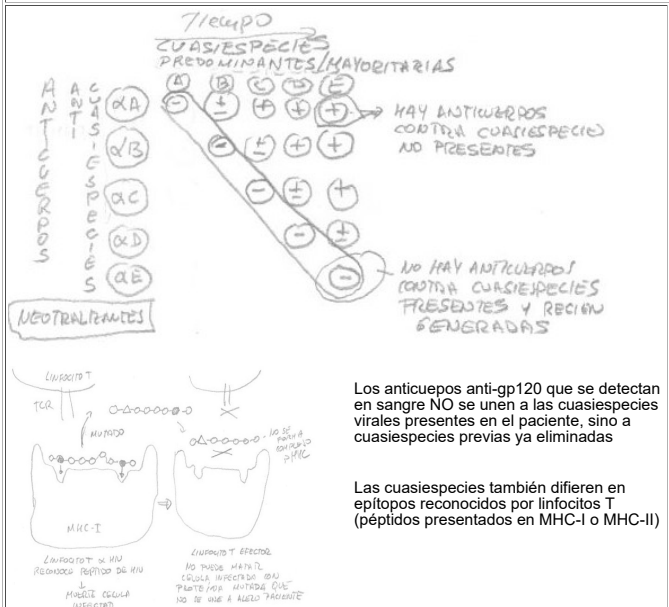
- Tabla No. 1 Cuadros clínicos más comunes en niños que en adultos:**
 1. Retardo en el crecimiento, 2. Infecciones bacterianas recurrentes, 3. Neumonitis intersticial linfocítica, y 4. Parotiditis a repetición

Otra página web de SIDA pediátrico. <http://emedicine.medscape.com/article/965086-overview>
 Acute infection rapidly increases the viral load and causes a mild-to-moderate viremia. Although viral loads tend to diminish rapidly after acute infection in adults, they decrease slowly in vertically infected children and may not reach baseline levels until age 4-5 years. Although infants possess numerous antigen-presenting and effector cells compared with adults, **their cytokine production, proliferation, and cytotoxicity are reduced.** Precursors of cytotoxic T-lymphocyte that are specific to HIV type 1 (HIV-1) do not develop in significant number until the child is aged 1 year. In adults, antibodies to gp120 develop **several months** after the initial viremia occurs.

Hay datos recientes que sugieren que el **tratamiento precoz con fármacos antiretrovirales** desde el momento del nacimiento pueden erradicar la infección, lo que nunca se ha descrito en adultos.

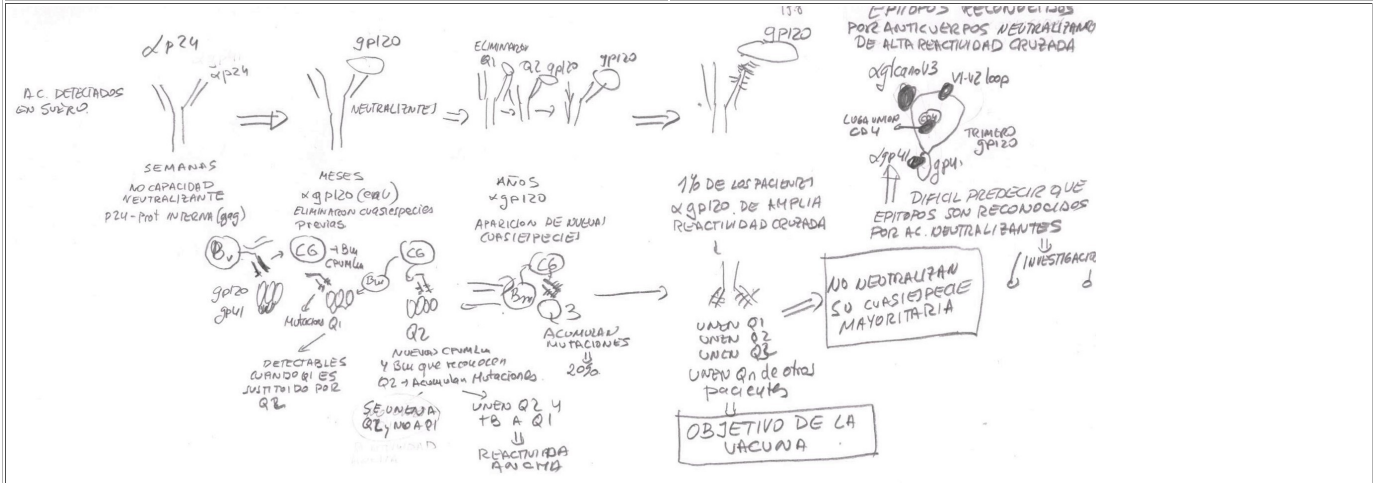


El virus VIH mata las células en las que se reproduce (ciclo lítico), por lo que necesita infectar continuamente nuevas células. Ello justifica el **aumento** de la concentración de linfocitos T CD4+ en sangre y órganos linfoides cuando se impide su replicación con fármacos anti-virales. Sin embargo las células con infección latente no son eliminadas por el tratamiento antiviral (ver más adelante). Una de las incógnitas más relevantes de la infección por VIH es que la destrucción de linfocitos T CD4+ infectados y en donde el virus se estaba replicando no justificaba la disminución de linfocitos T CD4+. Recientemente han aparecido una serie de artículos que sugieren que una infección abortiva (las células han internalizado el virus y se ha inyectado el RNA viral a citoplasma, pero el virus NO se reproduce) no es inocua, sino que, aún no replicándose el virus en esas células, se despierta un proceso de muerte celular programada por activación de caspasas por mecanismos que se están comenzando a conocer y en donde parecen participar PRRs citoplásmicos que reconocen DNA viral en citoplasma.



Con el paso del tiempo, es posible detectar en el suero de pacientes de larga evolución anticuerpos capaces de neutralizar múltiples variantes virales, aunque en el paciente estos anticuerpos siguen sin ser útiles ya que tienen variantes no neutralizadas por esos anticuerpos de **alta reactividad cruzada o de amplio espectro**. Los anticuerpos generados durante la evolución de la enfermedad acumulan gran número de mutaciones, por lo que provienen de linfocitos Bm que al reaccionar con una cuasispecie entra en centro germinal, muta y es capaz de reconocer una nueva cuasispecie, convirtiéndose entonces en plasmática que secreta anticuerpos contra la nueva cuasispecie. No provienen de Bv.

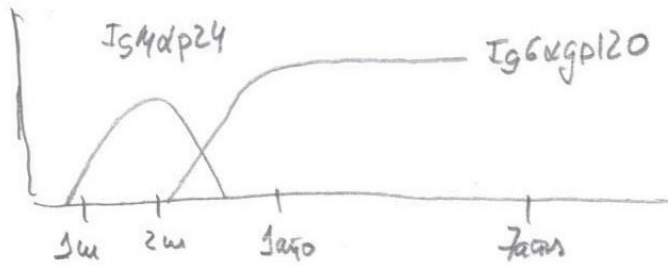
Al igual que hay variantes que escapan del reconocimiento por anticuerpos (cuasispecies), también ocurre por los epítopos reconocidos por linfocitos T CD8+. Por ejemplo los linfocitos T CD8+ efectores que reconocían el péptido de p24 enclavado en B27 no pueden matar células infectadas por una variante viral en que la proteína p24 ha mutado, generando ahora un péptido mutado que no se une a B27 y que por ello las células infectadas por este virus mutante no puede ser matado por linfocitos T efectores pre-existentes.



Se les está dando a los **anticuerpos neutralizantes** cada vez más relevancia. Pueden ser relevantes en vacunas. Sorprendentemente los pacientes con larga evolución de la enfermedad tienen anticuerpos capaces de neutralizar muchas variantes virales, aunque no parecen protegerles. Estos anticuerpos neutralizantes "**amplios**" o de **amplio espectro (NABs)** a **alta reactividad cruzada pueden tal vez lograrse con vacunaciones**. Estos anticuerpos de "alta reactividad cruzada" puede neutralizar muchas variantes virales, y con ello prevenir primoinfecciones en diferentes pacientes si se pudieran generar con una pauta de vacunación. Los anticuerpos neutralizantes de alta reactividad cruzada aparecen años después de la primoinfección, sólo aparecen en el 1% de los pacientes infectados y reconocen diferentes epítopos de gp120 o gp41 reconociendo epítopos que interaccionan con CD4 o alejados de esa zona de interacción. Ello abre un interesante campo de investigación en donde se logre una conformación de gp120/gp41

que facilite la generación de anticuerpos contra estos epítomos, y que tendrían la capacidad de neutralizar muchos virus circulantes y que podrían ser adquiridos, por ejemplo tras relaciones sexuales no protegidas. Estos anticuerpos neutralizantes de alta reactividad cruzada podrían también ser utilizados en inmunizaciones pasivas (por ejemplo tras accidentes laborales con exposición a sangre de pacientes HIV+)

Las **quasiespecies** existentes en un individuo por los **continuos errores en la copia del RNA viral** por la transcriptasa reversa hace que continuamente aparezcan variantes virales que también pueden eludir la respuesta de linfocitos T. Aunque todos los pacientes infectados por VIH y en los que el virus se está replicando tienen anticuerpos anti-VIH, estos anticuerpos son **incapaces** de controlar la infección, ya que aunque tienen anticuerpos con capacidad neutralizante, sólo son capaces de neutralizar algunos de los virus que están replicándose.

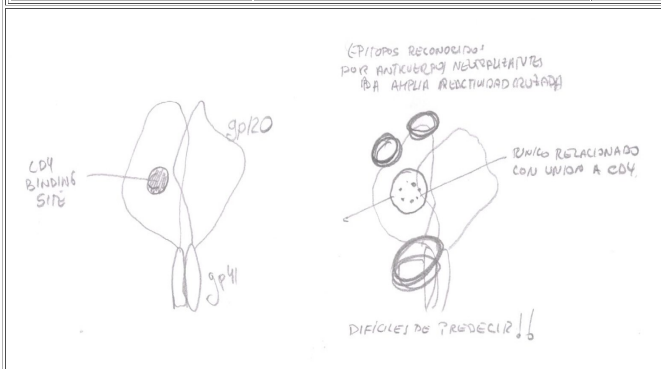


En la gráfica el eje de las X representa aparición de anticuerpos neutralizantes en el tiempo. Hay anticuerpos que neutralizan quasiespecies previas, y que de hecho pueden hacerlas desaparecer en sangre (pueden quedar como provirus con infecciones latentes). Sin embargo no son capaces de neutralizar las nuevas quasiespecies presentes en los pacientes

En la lucha frente a la infección viral juegan un papel muy importante los:

- 1.- Anticuerpos anti-gp120 con capacidad neutralizante
- 2.- Linfocitos T CD8+ citotóxicos que reconozcan complejos pMHC-I en la membrana de las células CD4+ infectadas.
- 3.- Las células NK y macrófagos podrían matar células CD4+ infectadas por ADCC al unirse a gp120 anticuerpos anti-gp120.
- 4.- Existe la posibilidad de que células CD4+ NO infectadas unan gp120 del suero producida en exceso (al unirse a CD4) y que sean matadas por células NK por ADCC al unirse a esa gp120 anticuerpos anti-gp120 (espectadores inocentes).
- 5.- Los linfocitos T CD4+ no infectados pueden hacer sinapsis efectora con células CD4+ infectadas que presenten péptidos de gp120 en MHC-II (por ejemplo macrófagos infectados). Ello puede conducir a la secreción de citocinas o a la muerte de la célula infectada.
- 6.- Las células NK podrían matar células infectadas al reconocer KAR o al no reconocer sus KIR la molécula MHC-I al estar cargada con péptidos virales..

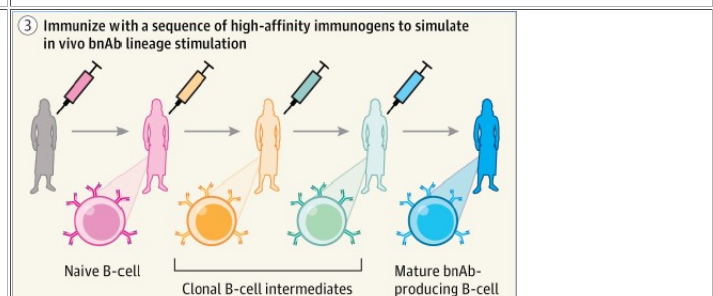
	Virus con serotipo	Virus que generan quasiespecies
Variabilidad de las proteínas virales de superficie	Muy importante. Definen los serotipos al no haber reacción cruzada entre serotipos en el reconocimiento de anticuerpos	Muy importante. Hacen que los anticuerpos que neutralizan una quasiespecie puedan no neutralizar otra.
Variabilidad de las proteínas virales del interior del virus (no expuestas a la superficie del virus)	No suele haber gran variabilidad. Por ello los linfocitos T pueden reconocer células infectadas por diferentes serotipos (reacción cruzada)	Importante, dado que las mutaciones son al azar. Es un mecanismo de evasión del virus ya que los linfocitos T que reconocen células infectadas por una quasiespecie pueden no reconocer otra (escape de reconocimiento T). Puede haber proteínas que no varían mucho, dado que su mutación hace perder al virus capacidad de reproducirse en células infectadas (compatibilidad)



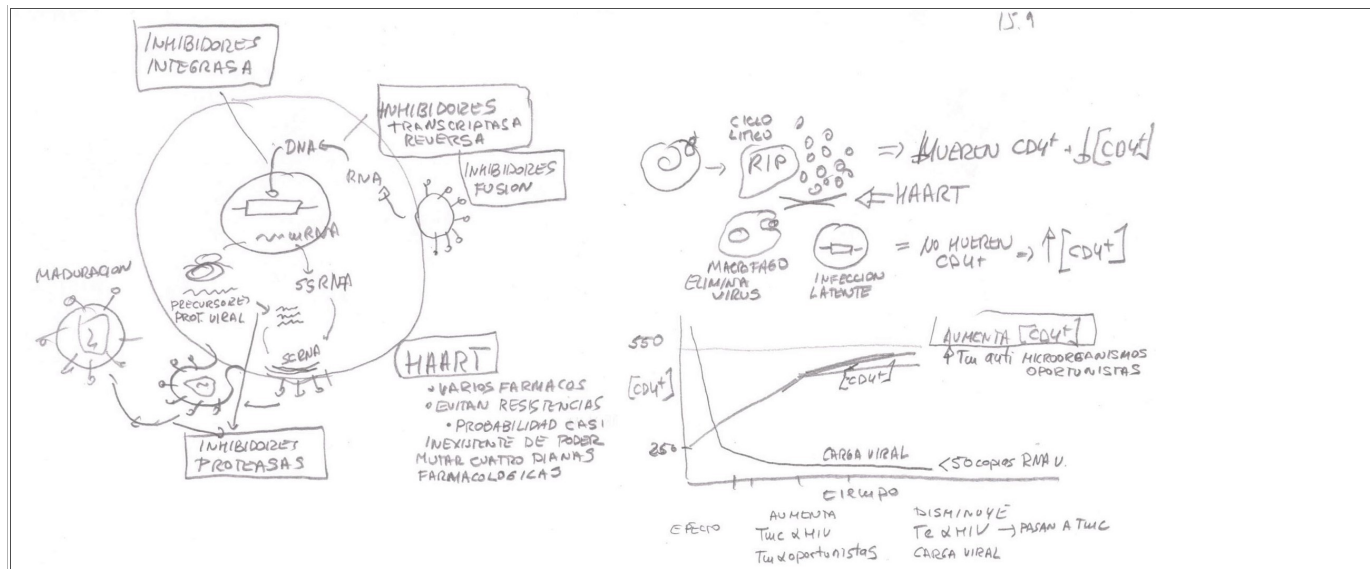
Se han descrito pacientes que tras años de infección tienen anticuerpos que no neutralizan los virus que tienen, pero que si son capaces de neutralizar una gran variedad de virus presentes en otros individuos y que podrían ser útiles para evitar primoinfecciones si se logran generar estos anticuerpos en individuos con una vacuna. Estos anticuerpos de amplio espectro neutralizador (broad neutralizing Ab) son anticuerpos con muchas mutaciones. En este caso se describen los epítomos reconocidos por anticuerpos de alta reactividad cruzada. Se aprecia como son cuatro epítomos que reconocen zonas muy distintas de la proteína viral (en realidad es un complejo formado por 3 moléculas de gp41 y tres de gp120). Como se aprecia es difícil predecir si la unión de un anticuerpo a un determinado epítomo va o no a tener capacidad neutralizante. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27959740>

¿Vacunas?

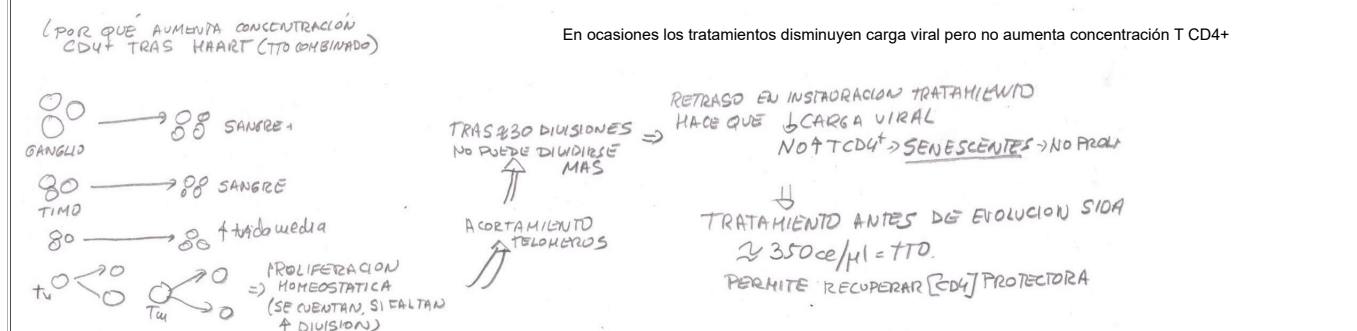
La presencia de tantos virus circulantes en un paciente y en la población es un reto de difícil solución a la hora de intentar obtener una vacuna. ¿Qué virus de los miles circulantes se utilizan para vacunar?



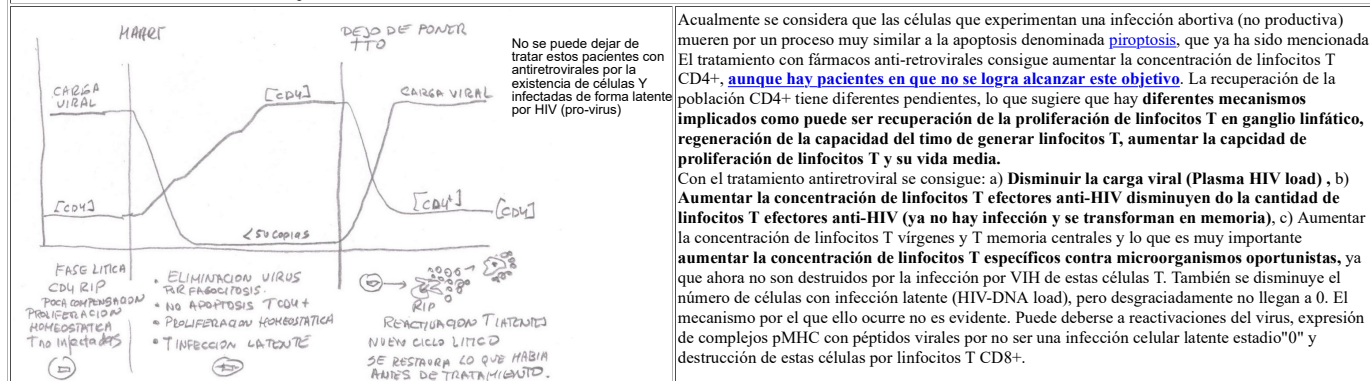
Una idea es intentar simular con una vacuna lo que ocurre en los pacientes que generan NABs (anticuerpos neutralizantes de alta reactividad cruzada) que es administrar varias dosis y en cada dosis cambiar la quasiespecie de virus utilizada (inmunización secuencial). Por ahora es una estrategia difícil de abordar pues es difícil seleccionar las variantes utilizadas.



Diferentes formas de acción de los fármacos antiretrovirales de uso clínico. Siempre debe iniciarse el tratamiento usando varios fármacos antivirales. El tratamiento con un único fármaco induce una disminución de la carga viral que sólo dura unos días. Ello se debe que la baja fidelidad de la transcriptasa reversa genera virus una enorme cantidad de virus mutantes en todas las proteínas virales, siendo a veces estos mutantes resistentes a la acción del fármaco. La aparición de virus resistentes a un único fármaco tarda menos de una semana en aparecer. Los virus mutantes sustituyen a los existentes previamente (sensibles al fármaco) aumentando de nuevo la carga viral y disminuyendo la concentración de linfocitos T CD4+ en sangre.



El uso de tratamiento anti-viral combinado ha hecho que la tasa de mortalidad debida a SIDA haya disminuido de una manera extraordinaria. Cuando a estos pacientes infectados por VIH se les instaura un tratamiento combinado de alta efectividad se logra la práctica desaparición de virus en sangre, pero no se eliminan las células infectadas por el virus de manera latente. Las gráficas de desaparición del virus demuestran que la mayoría de los virus crecen en linfocitos T recién infectados. Si se impide esas nuevas infecciones con el tratamiento, disminuye la producción de virus en sangre. Luego hay una caída de la carga viral más lenta. Deben morir células infectadas que no mueren en 24 horas sino en 14 días. Probablemente sean **macrófagos infectados**. Lamentablemente sigue habiendo una mínima carga viral, por debajo de los límites de detección pero real. Esta producción se debe a la reactivación constante de células infectadas de manera latente de vida media larga, probablemente T memoria CD4+. Estos virus NO infectan otras células gracias al tratamiento, pero si se retirara, volverían a infectar nuevos linfocitos T CD4+ susceptibles.



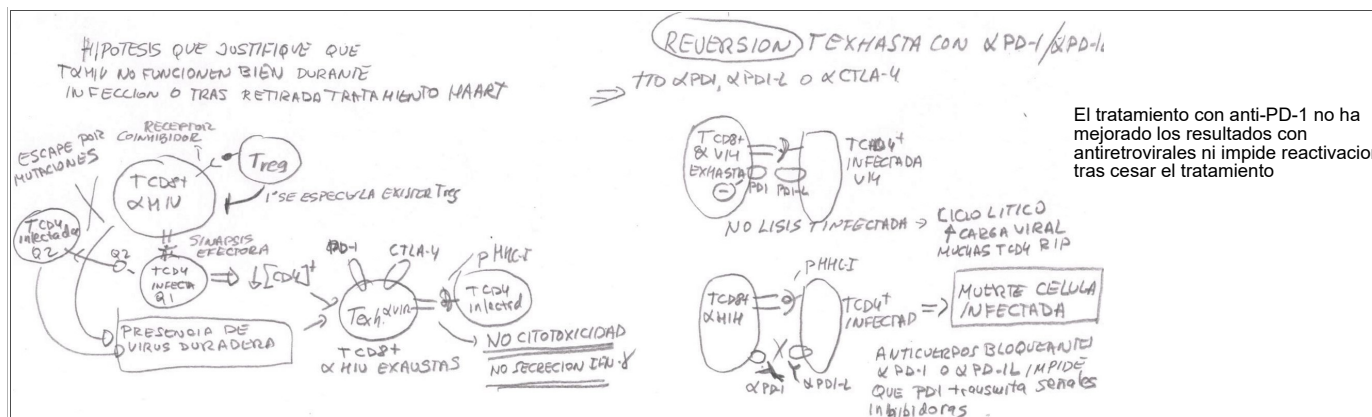
LATENCIA VIRAL. LINFOCITOS CD4+ MEMORIA CON VIRUS HIV EN FORMA LATENTE (PROVIRUS). REACTIVACION TRAS RETIRADA TRATAMIENTO

A pesar de que sólo 1 de cada millón de linfocitos T CD4+ en pacientes en tratamiento anti-retroviral, la suspensión del tratamiento conduce a la nueva producción de virus a partir de células infectadas de forma latente. Este reservorio viral no desaparece después de diez años de tratamiento, lo que sugiere que está constituido por linfocitos T CD4+ memoria de larga vida. Ello hace que el tratamiento no pueda ser suspendido durante la vida del paciente infectado por VIH.

Si se retira el tratamiento:

- Aumenta carga viral
- Disminuye linfocitos T CD4+ en sangre
- Se hace de nuevo susceptible a infecciones oportunistas

Medida de la efectividad del tratamiento anti-retroviral combinado. La reducción de la concentración vírica por medio de un tratamiento eficaz con antirretrovirales, en especial manteniendo la carga vírica plasmática en menos de 50 copias de RNA/ml, incluso en individuos con una cuenta reducida de células T CD4+, aumenta la supervivencia, incluso cuando la cuenta de células T CD4+ no se eleva mucho después del tratamiento. Según la mayor parte de las normas clínicas, un recuento de células T CD4+, 350/µl constituye indicación suficiente para iniciar el tratamiento con antiretrovirales. Si bien la cantidad de células T CD4+ proporciona información sobre el estado inmunitario actual del paciente, la concentración de RNA del VIH pronostica lo que sucederá con el recuento de células T CD4+ en el futuro cercano y por lo tanto refleja el pronóstico clínico. La concentración plasmática de RNA del VIH se debe medir en el momento del diagnóstico y a partir de entonces, cada tres o cuatro meses en el paciente sin tratamiento. Esta medida también es útil para tomar decisiones terapéuticas sobre el tratamiento antiretroviral (véase más adelante). Después de iniciado el tratamiento o de cualquier cambio terapéutico, la concentración de RNA del VIH se mide cada cuatro semanas hasta establecer la eficacia del régimen terapéutico al obtener una nueva concentración constante de RNA del VIH. Durante el tratamiento, la concentración de RNA del VIH se mide cada tres a cuatro meses para valorar la eficacia del tratamiento. (Extraído del Harrison)



En esta gráfica se plantea como la infección crónica del paciente por el virus genera linfocitos T exhaustos, con una baja capacidad efectora y proliferativa, que se pueden identificar por la expresión de moléculas co-inhibidoras tales como LAG3, TIM3, CTLA4 y PD1.

Dificultades que plantea el diseño de vacunas frente a HIV	Datos que permiten pensar en la existencia de una vacuna
<ol style="list-style-type: none"> 1. La mayor parte de las vacunas simulan una primoinfección de la que los pacientes se recuperan, lo que no ocurre en el caso de la infección por VIH 2. La mayor parte de las vacunas protegen del desarrollo de sintomatología clínica, no de la infección, lo que podría provocar el desarrollo de la enfermedad tras una prolongada latencia 3. VIH muta muy rápidamente, seleccionándose formas mutantes que evaden el sistema inmune (anticuerpos neutralizantes o complejos pMHC-I reconocidos por linfocitos T CD8). 4. La única vacuna eficaz en primates han sido vacunas atenuadas, con el riesgo que conlleva el uso de estas vacunas de un microorganismo potencialmente letal 5. No hay modelo de experimentación animal que no sea primates superiores. 	<p>Una idea contraintuitiva. Para eliminar las células infectadas de manera latente debo favorecer la replicación viral (por ejemplo con IL7 tal y como aparece en la gráfica) e inmediatamente golpear fuerte con tratamiento combinado anti-retroviral para destruir el virus y evitar que se infecten de manera latente otras células T susceptibles. Las células en donde se replica el virus pueden ser destruidas por linfocitos T citotóxicos o como viene en la figura se mueren por la infección viral..</p> <p>Modelo: favorecer replicación viral en presencia de fármacos que impidan la integración del virus</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hay prostitutas que han mantenido relaciones con múltiples personas infectadas sin que estas mujeres hayan desarrollado anticuerpos anti-HIV, no siendo posible demostrar la existencia de replicación viral en estas mujeres. Al margen de mutaciones que protejan de la infección viral (en genes de receptores de quimiocina u otros), pueden haberse infectado con virus "atenuados naturales" o "virus no virulentos" que han inducido una respuesta inmune protectora. Es curioso destacar como estas mujeres no tienen anticuerpos anti-HIV. De hecho, si con el tiempo seroconvierten, esa seroconversión se acompaña de replicación viral. Una posible interpretación es que si el virus llega a ganglio linfático ya no hay manera de eliminar la replicación viral y esa llegada a ganglio linfático conlleva la activación de linfocitos B y la secreción de anticuerpos anti-HIV. 2. Activar células con virus latentes en ausencia de tratamiento y re-instaurarlo rápidamente antes de que se vuelvan a infectar nuevos reservorios.