

Nueva terapia con anticuerpos monoclonales permitiría eliminar el reservorio del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV-1)

Los grandes avances científicos y tecnológicos de esta última década han conducido al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas contra el HIV-1. Un ejemplo de ello es el descubrimiento de una nueva generación de anticuerpos neutralizantes monoclonales (NmAbs), con gran potencia y con la capacidad de neutralizar más del 90% de las cepas circulantes de HIV-1. Con el objeto de estudiar el potencial terapéutico de estos NmAbs en el marco de la infección causada por HIV-1, en el laboratorio de la Dra. Nancy L. Haigwood (*Oregon Health and Science University*, OR, USA), desarrollamos un modelo de infección oral con el virus de la inmunodeficiencia de los simios portando la proteína de envoltura de HIV (SHIV) en monos Rhesus (*Macaca mulatta*) de un mes de vida¹. En este modelo, los animales no tratados e infectados con el virus SHIV presentaron elevada carga viral, disrupción de la respuesta inmune y rápida progresión de la enfermedad, hasta llegar a provocar la muerte de algunos. Dentro de las primeras 24 horas post-desafío, el virus se diseminó rápidamente, originando diversos focos de replicación en múltiples tejidos. En un trabajo recientemente publicado por la revista *Nature Medicine*², utilizamos este modelo para evaluar una terapia post-exposición con NmAbs de última generación. Brevemente, los animales fueron desafiados oralmente con SHIV y 24 horas más tarde recibieron un tratamiento con NmAbs. El tiempo transcurrido entre la exposición y el tratamiento permitió que el virus se diseminara y se detectaran focos de replicación viral en diversos tejidos periféricos. El tratamiento temprano con NmAbs logró eliminar estos focos en solo dos semanas, evitando así la progresión de la infección. Una vez eliminados estos focos, no se detectó virus en sangre ni en tejidos periféricos en ninguno de los animales tratados. Tampoco se detectaron respuestas inmunes específicas de tipo T o B contra SHIV ni la reaparición del virus tras la depleción iatrogénica de linfocitos T CD8+. Estos resultados en primates destacan la capacidad que poseen los NmAbs para prevenir el establecimiento y/o favorecer la eliminación del reservorio celular de un virus estrechamente relacionado con el HIV-1. Previamente, utilizando este mismo modelo, nuestro grupo había demostrado la capacidad de los anticuerpos neutralizantes (NAbs) para contener la replicación y diseminación viral aguda, proteger las poblaciones de linfocitos B, favorecer la respuesta inmune endógena, controlar la viremia

crónica y posibilitar la supervivencia en el 100% de los animales infectados y tratados^{1,3}.

Actualmente, las combinaciones de drogas antirretrovirales (cART) son extremadamente eficaces para contener la replicación viral y restablecer la función inmunológica de los pacientes infectados con HIV-1. Sin embargo, las mismas no son capaces de eliminar por completo al virus del organismo. En este sentido, nuestros resultados demuestran que, además de bloquear la infección de las células blanco y contener la replicación viral aguda, los NmAbs son capaces de potenciar la respuesta endógena de los pacientes infectados y promover la eliminación de aquellas células infectadas que constituyen el reservorio viral. Por su parte, el grupo del Dr. Nussenzweig ha confirmado estas observaciones utilizando un modelo de ratón humanizado susceptible a la infección con HIV-1^{4,5}. En conjunto, estas propiedades de los NmAbs los promueven como una importante alternativa terapéutica contra el HIV-1. Estos resultados apoyan la utilización de NmAbs de última generación como suplemento de la IgG materna y las terapias profilácticas con cART en la prevención de la transmisión de madre a hijo de HIV (<http://impaactnetwork.org/studies/P1112.asp>). Por último, este modelo podría ser utilizado para el análisis de la eficacia de nuevos mNAbs en un corto período de tiempo, acelerando su transferencia desde el laboratorio a la clínica.

Juan Pablo Jaworski

Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET),
Instituto de Virología, Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA)
Buenos Aires, Argentina
e-mail: jaworski.juan@inta.gov.ar

1. Jaworski JP, Kobie J, Brower Z, et al. Neutralizing polyclonal IgG present during acute infection prevents rapid disease onset in simian-human immunodeficiency virus SHIVSF162P3-infected infant rhesus macaques. *J Virol* 2013; 87: 10447-59.
2. Hessel AJ, Jaworski JP, Epton E, et al. Early short-term treatment with neutralizing human monoclonal antibodies halts SHIV infection in infant macaques. *Nat Med* 2016; 22: 362-8.
3. Ng CT, Jaworski JP, Jayaraman P, et al. Passive neutralizing antibody controls SHIV viremia and enhances B cell responses in infant macaques. *Nat Med* 2010; 16: 1117-9.
4. Lu CL, Murakowski DK, Bournazos S, et al. Enhanced clearance of HIV-1-infected cells by broadly neutralizing antibodies against HIV-1 in vivo. *Science* 2016; 352: 1001-4.
5. Schoofs T, Klein F, Braunschweig M, et al. HIV-1 therapy with monoclonal antibody 3BNC117 elicits host immune responses against HIV-1. *Science* 2016; 352: 997-1001.