

Virología y patogénesis del HIV

Virology and HIV pathogenesis

José Alcamí

Los continuos avances en el conocimiento del HIV reflejan los éxitos que pueden alcanzarse en la investigación científica cuando se proporcionan los recursos necesarios para desarrollarla. No obstante, pese al elevado nivel de conocimiento que se tiene del virus, no se ha superado la incapacidad de curar la enfermedad.

The continuous evolution of knowledge on HIV, shows the successes that may be reached in scientific research when the necessary resources are provided to develop it. However, though there is a high level of knowledge about the virus, the inability to cure the disease has not been overcome.

Desde que en 1981 se comunicaron los primeros casos de sida, el estudio de esta enfermedad representa el paradigma de la capacidad de la ciencia moderna para abordar un problema nuevo cuando se ponen los medios necesarios para su investigación. En estos 20 años deben destacarse los siguientes hitos en la investigación sobre el sida:

1981

La eficacia de los modernos sistemas de vigilancia epidemiológicos que, con un reducido número de casos detectados, permiten que el Centro para el Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta dé, en 1981, la alarma sobre la aparición de una nueva enfermedad.

1983

El aislamiento del HIV en el Instituto Pasteur de París.

1984

La secuenciación completa del virus posibilita la caracterización de sus genes y el conocimiento del ciclo biológico viral entre los años 1984 y 1986.

1986

El descubrimiento del primer fármaco antirretroviral inhibidor de la transcriptasa inversa, la azidotimidina.

1996

La aplicación de las técnicas de biología molecular a la detección de los niveles del HIV en sangre permiten medir la «carga viral» del paciente, un parámetro esencial para definir el pronóstico y evaluar la respuesta al tratamiento de un paciente determinado.

1998

La introducción de nuevas familias de fármacos, como los inhibidores de proteasa, en 1996, y análogos no nucleósidos de la transcriptasa inversa en 1998.

2000

La caracterización de los correceptores virales y los mecanismos de transmisión del HIV a nivel sistémico y celular, en el período comprendido entre los años 1996 y 2000, definen el cuadro completo del ciclo biológico del HIV *in vivo*.

Sin embargo frente a estos hitos científicos que han permitido un progreso sin precedentes en la biología moderna recaen una serie de sombras o desafíos que persisten y que requieren una respuesta por parte de la comunidad científica:

- La imposibilidad de erradicar el virus con los fármacos actualmente disponibles.

- Una caracterización más precisa de los mecanismos de transmisión y propagación viral.
- Los mecanismos moleculares responsables de la latencia y reactivación del HIV.
- Un mejor conocimiento de los mecanismos de destrucción de los linfocitos CD4 por el HIV.
- La comprensión de los mecanismos de toxicidad de la medicación antirretroviral y su tratamiento.
- La necesidad de obtener nuevos tratamientos más potentes, menos tóxicos y capaces de contener indefinidamente la replicación viral.
- La obtención de una vacuna preventiva eficaz frente al HIV.

A estas incógnitas se suma un desafío mayor que sobrepasa el terreno meramente científico: la necesidad de extender estos conocimientos y los tratamientos que de ellos se derivan a todos los pacientes infectados. Dicho de una forma directa: hemos adquirido un alto grado de conocimiento, pero todavía no somos capaces de curar. Por eso, aunque hoy podemos afirmar que el HIV es el mejor conocido de todos los virus, el sida sigue siendo una enfermedad incurable y es necesario recordar que únicamente el 5 % de los pacientes infectados tienen acceso a un tratamiento adecuado.

El lema de la XIV Conferencia Mundial del Sida, «Conocimiento y compromiso para la acción», recoge el doble desafío a la vez científico y político, sanitario y social, que plantea el sida, una pandemia que supone uno de los mayores problemas sanitarios de los países desarrollados y que amenaza la supervivencia de los países en vías de desarrollo.

Para comprender la patogenia del sida debemos estudiar la infección por el HIV desde dos puntos de vista: a) un microcosmos en que se enfrentan un virus y una célula y b) un macrocosmos en que se enfrentan «ejércitos» de poblaciones virales, compuestos por billones de virus y un sistema altamente especializado en la protección frente a los distintos tipos de infección: el sistema inmune.

Un microcosmos en que se enfrentan un virus y una célula

En este contexto microscópico se producen los distintos pasos del ciclo biológico viral: entrada en la célula, retrotranscripción, integración, latencia y reactivación, expresión de RNA y proteínas virales, así como generación de una progenie infecciosa. En este «microcosmos», la clave estriba en comprender en detalle los mecanismos mediante los cuales el HIV se adapta a infectar la célula diana, el linfocito CD4. La investigación sobre las distintas etapas del ciclo del virus y su adaptación a la célula generan un conocimiento esencial para definir nuevas dianas y diseñar nuevos fármacos frente al HIV.

Un macrocosmos en que se enfrentan «ejércitos» de poblaciones virales y el sistema inmune

En este nivel, en el que el enfrentamiento se produce entre las poblaciones virales, compuestas por billones de virus, y un sistema altamente especializado en la protección frente a los distintos tipos de infección, el sistema inmune, es importante entender, por una parte, los mecanismos mediante los cuales el virus destruye los linfocitos y, por otra, las distintas barreras defensivas que el sistema inmune opone frente al HIV. En este apartado la clave estriba en definir los mecanismos de escape viral y por qué el sistema inmune no es capaz de controlar la replicación viral. Sólo comprendiendo estos mecanismos podemos intentar modificar los «defectos» del sistema inmune y potenciar su función mediante vacunas o tratamientos inmunoestimuladores para que sea capaz de controlar el HIV.

Por tanto, a la complejidad de la interacción entre virus y hospedador a estos dos niveles se suma la modificación del curso de la enfermedad por las distintas intervenciones terapéuticas.

El conocimiento de los factores de patogenicidad del virus, el estudio de los mecanismos de defensa del hospedador y el diseño de nuevas estrategias de tratamiento, incluyendo el desarrollo de una vacuna, constituyen los tres ejes sobre los que se centra la investigación actual sobre el sida.

Bibliografía

- ALCAMÍ J.: *Patogenia de la infección por el VIH*, Colección Monografías MTA Medicina Interna, Masson, Barcelona, 1998.
 ALCAMÍ J.: «Inmunopatología del sida», En: Gatell J.M., Clotet V., Potzamczar D., Miró J.M., Mallolas J.: *Guía práctica del sida. Clínica, diagnóstico y tratamiento* (6ª ed.), Masson, Barcelona, 2000.

ALCAMÍ J.: «Situación actual y perspectivas de una vacuna frente al VIH», En: GONZÁLEZ J., MORENO S., RUBIO R. (EDS.): *Infección por VIH 2000*, Doyma, Barcelona, 2001.

José Alcamí

Médico especialista en Medicina Interna, desde hace 15 años se dedica a la investigación sobre distintos aspectos de la infección por el HIV. En la actualidad dirige el Laboratorio de Inmunopatología del Sida del Instituto de Salud Carlos III y es un experto reconocido en el área de investigación clínica y básica de la infección por HIV. Es autor de 40 artículos en revistas internacionales y de una veintena de capítulos de libros monográficos sobre la infección por el HIV. Es copresidente del área de Ciencias Básicas de la XIV Conferencia Internacional del Sida y ha participado en la organización del VII Congreso de la ECEAR (Madrid, 2000), la XIII Conferencia Internacional del Sida (Sudáfrica, 2000) y la I Conferencia IAS sobre Investigación básica y clínica del Sida (Buenos Aires, 2001).