

CROI 2023: El tamaño de los reservorios del VIH no se reduciría tras décadas de tratamiento antirretroviral efectivo

El hallazgo frena las expectativas con relación a la investigación de la curación de la infección por el VIH

19/05/2023

Francesc Martínez

Dos presentaciones realizadas en la Conferencia sobre [Retrovirus](#) y Enfermedades Oportunistas (CROI 2023), celebrada el pasado mes de febrero en Seattle (EE UU), han rebajado las expectativas respecto al desarrollo a corto plazo de una estrategia terapéutica segura, eficaz e implementable a gran escala capaz de lograr la cura funcional de la infección por el [VIH](#). El motivo de ello radica en que se ha observado que los reservorios del [VIH](#) –capaces de producir partículas víricas viables si se interrumpe el tratamiento antirretroviral– se reducirían durante los primeros años de tratamiento [antirretroviral](#), pero posteriormente tenderían a aumentar paulatinamente.

La posible razón de una estabilización e incluso aumento de los reservorios se encontraría en una combinación de dos factores. Por un lado, en los primeros años de tratamiento [antirretroviral](#), muchas células aún son capaces de producir partículas víricas activas, lo que las hace visibles para el sistema inmunitario, que puede inducir en ellas la apoptosis (muerte celular programada) o directamente atacarlas. En un segundo término, pasada esta primera fase, la división celular de aquellos linfocitos con el [VIH](#) integrado en su núcleo pasan a ser la parte más importante del mantenimiento de los reservorios. Como esta segunda parte no implica replicación viral, el sistema inmunitario no actúa sobre estos reservorios, que van ampliándose paulatina y progresivamente.

Para ampliar los conocimientos sobre este tema, los autores del presente estudio contaron con la participación de 31 personas con

el **VIH** en tratamiento **antirretroviral** efectivo durante un promedio de unos 23 años. Todas ellas tenían **carga viral** indetectable, que habían mantenido durante todo ese periodo.

Los participantes, que habían sido diagnosticados mayoritariamente antes de la terapia **antirretroviral** de gran actividad (**TARGA**) o al poco tiempo de su llegada, habían llegado a niveles de **CD4 nadir** cercanos a 0 células/mm³. Quince años después, sus niveles de **CD4** habían llegado, en promedio, a 800 células/mm³ para estabilizarse años después en alrededor de 650 células/mm³.

Investigaciones previas de inicios de la década de 2000 habían establecido una semivida de los reservorios durante el tratamiento **antirretroviral** de 44 meses, pero esto no se corresponde con las observaciones derivadas del seguimiento a largo plazo de personas con el **VIH** en tratamiento **antirretroviral**.

En el presente estudio, el porcentaje de células infectadas con producción de partículas virales disminuyó durante los 3-4 primeros años en tratamiento **antirretroviral**, pero tras ese periodo se estabilizó e incluso habría aumentado ligeramente durante el seguimiento.

Otra de las pruebas realizadas fue la detección de **ADN** viral en el núcleo celular –

independientemente de si las células producían o no partículas víricas– Dicho reservorio de células con **ADN** viral en el núcleo disminuyó durante los primeros 9 años en tratamiento **antirretroviral**. Dicha disminución no fue muy marcada y una vez pasados dichos 9 años comenzó a aumentar progresivamente hasta el momento actual, en el que en muchos participantes habría vuelto a los niveles iniciales.

Los investigadores hallaron que **tras 23 años en tratamiento antirretroviral** la cantidad de células capaces de producir virus viables sería esencialmente la misma que al inicio, hecho que dificultaría una curación funcional del **VIH** y descartaría que el **reservorio viral** en tratamiento **antirretroviral** presentase una semivida de 44 meses.

Los investigadores analizaron la capacidad de producir virus viables en las células con **ADN** proviral de 3 participantes. Mientras en uno de ellos aparentemente no había producción de secuencias de **ADN** capaces de emparejarse y replicarse (lo que

podría apuntar a un caso de cura funcional), en los otros dos las muestras evaluadas eran capaces de producir virus viables.

La conclusión principal de los investigadores fue que, aunque en algunos casos podría tener lugar una cura funcional tras un largo tiempo en tratamiento [antirretroviral](#), en la mayoría de personas esto no tendría lugar y, por tanto, experimentarían rebote virológico en caso de interrumpir el tratamiento [antirretroviral](#).

Una interpretación más profunda de estos resultados llevada a cabo en la misma conferencia apuntó a que dicha persistencia observada subyacería a la naturaleza del sistema inmunitario. Así, **dado que las células con producción activa de virus van siendo detectadas y eliminadas por el sistema inmunitario, a largo plazo, el mantenimiento y ligera ampliación de los reservorios vienen mediados por la reproducción de las células inmunitarias que no presentan actividad de replicación del VIH**. En pocas palabras, la terapia [antirretroviral](#) es buena para prevenir la infección de nuevas células, pero no para evitar que aquellas infectadas que no producen virus se reproduzcan.

Todo esto genera un dilema en el diseño de estrategias encaminadas a la cura de la infección por el VIH, pues si se activan estas células –volviéndolas detectables para el sistema inmunitario– también se activará la producción de virus y se podrían ampliar los reservorios por la vía de la infección en vez de por la de la reproducción de células inactivas.

Respecto a la viabilidad de los virus integrados en el [genoma](#) de las células de los reservorios, ello depende del lugar donde se hayan insertado, que es bastante aleatorio. Dicha circunstancia puede implicar que -tras muchos años en tratamiento antirretroviral- personas con el virus integrado no produzcan [VIH](#) si se interrumpe el tratamiento [antirretroviral](#). En todo caso, a la luz de los resultados del presente estudio, ello no parece que sea el caso para la mayoría de personas, aunque debería estudiarse más en profundidad en futuros estudios.

Fuente: *Aidsmap / Elaboración propia (gTt).*

Referencias: *McMyn NF et al. Persistence of inducible replication-competent HIV-1 after long-term ART. 30th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, abstract 396, 2023.*

Stern J. Effects of long term ART on the HIV reservoir. Treatment Action Group 2023 Pre-CROI Community HIV Cure Research Workshop, Seattle.