

Terapia inmunológica para el SIDA .

Salvador B. Valdovinos Chávez
Cordinación Delegacional de Investigación Médica
Instituto Mexicano del Seguro Social-Nuevo León
E-mail: svaldovi@mail.mty.itesm.mx

Introducción

Los enfoques farmacológico e inmunológico para nuevas intervenciones en la infección por VIH han llevado a analizar el efecto alentador de nuevos agentes y a la combinación potencial de los mismos. El reto es definir cuales estrategias pueden resultar en beneficios clínicos de largo plazo con un mínimo de toxicidad. El papel de la terapia inmunológica debe ser cuidadosamente entendido en el ámbito continuamente cambiante de los nuevos medicamentos antirretrovirales. En esta reseña se revisan algunos de los principales avances en la supresión del virus de la inmunodeficiencia humana, con métodos dirigidos a mejorar la función inmunológica. No obstante, mientras que se consigan métodos efectivos para que la función inmunológica pueda ser restaurada, la posibilidad de lograrlo solamente con la terapia antirretroviral, al presente es poco clara. Y es muy factible que la terapéutica fundamentada en principios inmunológicos solamente vaya a ser un importante adyuvante para la terapia antirretroviral en algunos grupos de pacientes. Muchos virus han evolucionado diversos mecanismos para reprimir al complejo mayor de histocompatibilidad clase I (MHC-I) en la función presentadora de antígenos de las células dendríticas(1-3); la subregulación de esta función, inducida por el VIH-1 es mediada por la proteína que actúa como factor de regulación negativa (proteína Nef) (4). Por otro lado el debilitamiento de la respuesta de los linfocitos T citotóxicos (CTL), que se observa en los pacientes infectados por este virus, por un mecanismo que aún no ha sido bien dilucidado, se expresan una multitud de receptores con función inhibitoria para las células asesinas (KIR), receptores que son específicos para alelos de HLA-C, -B, o -A. La interleucina-10 (IL-10) subregula la expresión antigénica del MHC-I, esto debido, al menos parcialmente, a un efecto sobre las proteínas intermedias TAP (5), y tiene una diversidad de efectos sobre las células dendríticas, incluyendo la inhibición de la producción de IL-12 y la subregulación de los antígenos del MHC-II y sus ligandos co-estimuladores. De esta manera, pueden convertir a los efectores de células dendríticas en factores teratogénicos para dichas células, efecto que desencadena el fenómeno de anergia de las células T. En diversos modelos de infección viral la función de una gran fracción linfocitos T CD8+ puede ser específica para un número limitado de antígenos virales. Si el virus fuese depurado, éstas células en volúmenes considerables serían retenidas como células T de memoria por un largo periodo. En el caso de que en ese mismo organismo se instalara otro tipo de infección viral, los linfocitos CD8+ serían parcialmente eliminados para hacer un "espacio inmunológico" (6). Está demostrado que en el mecanismo de infección por el VIH, el virus se apropia de algunos factores celulares del huésped, incluyendo a los linfocitos CD 59, que normalmente protegen a las células de la lisis causada por el complemento, y lo incorporan a la envoltura viral en los componentes de la envoltura gp 120 y gp 41(7).



Interferencia con interferones

Los interferones fueron descubiertos por su habilidad para proteger a las células de la infección viral. El papel clave de los interferones de tipo I (a y b) y los de tipo II (g) como uno de los mecanismos primitivos de defensa antiviral del organismo. Los virus bloquean a las respuestas transcripcionales y a las vías de transducción que activan a la transcripción (STAT) mediadas por la cinasa Janus (JAK), y también inhiben a las vías a las vías efectoras de interferón (IFN) que inducen a la defensa antiviral de la célula y limitan la replicación viral. Para alcanzar esto, se inhibe la activación de la proteín-cinasa dependiente del RNA de cadena doble (PKR), la inhibición de la fosforilación del factor 2a iniciador de la translación eucariótica (eIF -a y el sistema de la RNAasa L, que puede degradar al RNA viral y detener la translación de la célula huésped (8,9,10).

Inhibición y modulación de citocinas y quimocinas

Las citocinas juegan un papel en la iniciación y la regulación de las respuestas inmunes innatas y adaptativas. Los virus han aprendido a bloquear la producción de citocinas, su actividad y la transducción de señales, en algunos casos como en la infección por VIH-1 al desarrollar homólogos virales de las semaforinas con quimiotactismo para monocitos(11). Otro objetivo involucrado en la interferencia del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II es la transportación entre la carga del péptido endosómico y la expresión de superficie. El gene Nef del VIH-1 afecta al tráfico de vesículas así como a la función de la maquinaria endocítica (12,13,14,15,16). El principal propósito del tratamiento inmunológico en la infección por VIH debe ser un medicamento que impida que la maquinaria de la célula huésped quede a merced del virus.

Tratamiento inmunológico

En forma paralela al diseño de terapia antirretroviral cada vez más efectiva y de mejor tolerancia para tratar a la infección por el VIH (como son los antirretrovirales que disminuyen la posibilidad de drogoresistencia, los inhibidores de la integrasa, los bloqueadores de la fusión), se ha presentado un creciente interés por desarrollar en forma alternativa otros abordajes terapéuticos para esta infección. Las estrategias terapéuticas para lograr este propósito recaen en dos principios: el reforzamiento de la inmunidad específica para el VIH, y el reforzamiento de la inmunidad general (Tabla 1)

Tabla 1. Estrategias para el tratamiento inmunológico

Reforzamiento de la inmunidad específica para el VIH	Vacuna terapéutica Administración de poblaciones de células específicas para el VIH. Administración de plasma inmune almacenado. Administración de anticuerpos monoclonales
Reforzamiento de la inmunidad general.	Inhibición de citocinas proinflamatorias Administración de moduladores de la inmunidad (ej. Interleucina (IL)-2 , IL-12, Interferón (IFN) -a

El valor de estas estrategias sobre todo pueden tener un valor primordial en el tratamiento de pacientes en estadios avanzados de la enfermedad, que son aquellos cuyos niveles de viremia y la exposición continua a tratamientos antivirales los colocan en un riesgo alto de desarrollar resistencia a los agentes antirretrovirales, y en forma concomitante se beneficiarían con la reconstitución inmunológica. No obstante dichas intervenciones por el momento son utilizadas en

forma cautelosa, con el propósito de no comprometer o interponerse a los efectos de la terapia antirretroviral potente (HAART), que posee actividad significativa contra el VIH y favorece la recuperación inmunológica.

Reforzamiento de la inmunidad específica para el VIH

Por lo menos existen tres modalidades que pueden conseguir este propósito:

- Administración de vacunas terapéuticas y profilácticas específicas para el VIH.
- Administración de inmunoterapia pasiva, mediante la utilización ya sea de inmunoglobulinas provenientes de personas con la infección o la administración de anticuerpos monoclonales para epítomos virales específicos; y
- La transfusión pasiva de poblaciones celulares específicas en un esfuerzo por potenciar la respuesta inmune al VIH.
-

El mejor entendimiento de la respuesta del huésped a la infección por VIH, tanto la respuesta celular como la humoral, han llevado a un refinamiento en el diseño de las estrategias mencionadas. No obstante, la potenciación de la respuesta inmune específica para el VIH no necesariamente lleva a una mejoría en la depuración del virus. Se han completado diversos estudios extensos de vacunas terapéuticas, y otros aún en proceso en los últimos tres años (17,18,19,20,21), sugieren que aunque exista evidencia de respuesta a las vacunas preparadas con epítomos de la envoltura viral o con inmunógenos de VIH (REMUNE), en ninguna serie se ha mostrado beneficio en términos de incrementos en la cuenta de linfocitos CD4+ o reducciones en la carga viral (22, 23). Las respuestas específicas de linfocitos T citotóxicos a VIH, la interacción entre el VIH-1 y la respuesta inmune celular, son la clave en la inmunopatogénesis de la infección por VIH, y el análisis de esta interacción puede llevar al diseño de intervenciones que pudiesen cambiar a la historia natural de la infección por VIH. En algunos estudios se ha sugerido que la respuesta inmune mediada por células, más que la simple acción de un anticuerpo neutralizante específico, es el principal mecanismo responsable de este control inicial de la replicación viral. La primera pieza de evidencia es el hecho de que se pueden encontrar circulando, linfocitos citotóxicos específicos para el VIH (CTL) en el preciso momento en que los altos niveles de viremia empiezan a abatirse y antes del incremento en los títulos de anticuerpos neutralizantes, sugiriendo que la respuesta de CTL ocasiona la declinación inicial de la viremia. (24,25,26,27). Además la respuesta de CTL específica al VIH-1 puede demostrarse en forma tan temprana como los primeros veintidós días después de la instalación clínica de los signos de infección primaria, y es dirigida a diversos epítomos entre muchos de los productos genéticos del VIH-1 (28, 29, 30). Los modelos no humanos de infección primaria con el virus de la inmunodeficiencia simiana (SIV) muestran un contundente paralelismo de eventos; dentro de las primeras cuatro semanas de la detección en sangre del antígeno SIV p27- RNA en las áreas extrafolicular y sinusoidal del tejido linfático, el antígeno p 27 es depurado. En los ganglios linfáticos y en la periferia se detectan incrementos de las células CD8+ al mismo tiempo que esta viremia plasmática decrece. Las respuestas inmunes humorales y celulares específicas para SIV pueden ser detectadas dentro de las dos semanas de la infección inicial. Por lo tanto los datos en humanos y en simios sugieren que la importante contención de la viremia inicial es debida a respuestas inmunes tanto humorales como celulares (31, 32). Estudios ulteriores han demostrado que, aunque la respuesta CTL durante la infección primaria se desarrolla para múltiples determinantes antigénicos, este repertorio es más limitado de lo que podría anticiparse. Probablemente sea esta limitación la que permita al virus con su diversidad genética, que este escape a la vigilancia inmunológica de su huésped mediante la mutación de epítomos críticos (33, 34). A propósito de lo anterior, en un paciente con la infección temprana por VIH las observaciones seriadas revelaron una respuesta linfocitotóxica temprana dirigida al epítomo viral

gp 160. Sin embargo, con una mutación resultante en el cambio de un sólo aminoácido, emergió una mutación de escape, que no pudo ser reconocida por la acción linfocitotóxica específica a este epítipo. Por lo tanto, la respuesta linfocitotóxica puede ejercer presión selectiva que lleva a la emergencia de virus resistentes, de la misma manera a la que se observa con la terapia antirretroviral potente (35). Las implicaciones de este hallazgo incluyen:

- Estrategias para el diseño de una vacuna que resulte en una respuesta linfocitotóxica, a múltiples epítopos codominantes; y
- La importancia del abordaje concurrente con terapéutica antirretroviral y con base inmunológica.

Los datos provenientes de estudios sobre la historia natural de la infección en pacientes no progresores de largo plazo con el VIH-1 sugieren que la inmunopatogénesis de la infección es confundida por la calidad de la respuesta linfocitotóxica. Por ejemplo, la actividad linfocitotóxica se preserva en estos pacientes no progresores de largo plazo, que va en fuerte contraste con los casos de niños infectados por transmisión vertical, los cuales generalmente tienen mínima respuesta linfocítica, y rápida progresión a la enfermedad clínica (36, 37). Adicionalmente, los estudios longitudinales de respuesta linfocitotóxica a través del tiempo muestran una declinación sostenida de precursores celulares de linfocitos citotóxicos específicos para el VIH-1 en paralelo con la declinación en la habilidad de los linfocitos CD8+ para suprimir la replicación del VIH en la infección progresiva (38).

Administración de poblaciones celulares específicas para el VIH.

Dada la importancia de la inmunidad celular tanto en la infección primaria (PHI) como en los no progresores asintomáticos, en forma reciente se ha explorado la estrategia terapéutica potencial de la propagación mediante el cultivo *ex vivo* de poblaciones de linfocitos, y la reinfusión posterior. En un estudio se analizaron los resultados de la transfusión de linfocitos no fraccionados de un gemelo idéntico con VIH (-), la infusión de la población celular expandida mediante cultivo al gemelo idéntico, portador de la infección por VIH, aparentemente esto resultó seguro y produjo incrementos en la cuenta de linfocitos CD4+ en el receptor (39). Otra modalidad terapéutica es la administración selectiva de linfocitos CD8+ después de su expansión mediante cultivo, los reportes preliminares sugieren que estas células reinfundidas tienen baja actividad linfocitotóxica, y son depuradas de la circulación rápidamente. Otros dos grupos evaluaron la administración de linfocitos CD8+ expandidos mediante cultivo, adicionados a IL-2 como tratamiento para el Sarcoma de Kaposi (30, 41). Otra estrategia es la administración de líneas celulares autólogas de linfocitos citotóxicos específicos para el VIH seleccionados *in vitro* en la presencia de tres medicamentos antirretrovirales, que mantienen la esperanza de los cultivos de células CD4+ autólogas como un recurso terapéutico (42). Las limitaciones de tales abordajes son:

- La enorme inversión en recursos para cultivos celulares;
- El alto nivel de control de calidad requerido; y
- Las variaciones en la vida media de las células cultivadas que requieren de administraciones seriadas.

Administración de suero inmune almacenado

La estrategia de la administración de anticuerpos almacenados provenientes de donadores con VIH o de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el VIH, es de interés no solamente como medida profiláctica para prevenir la infección en individuos seronegativos expuestos, sino también como un intento para potenciar la actividad antiviral en el suero de individuos que ya tienen la infección por el VIH. Esto puede ocurrir no solo por neutralización del virus, sino que también por incremento de potencia de la citotoxicidad dependiente de anticuerpo, así como de la lisis mediada por complemento. La larga vida media de los anticuerpos le confiere a este abordaje mayor atractividad ya que un esquema bimestral de inyecciones puede resultar un método terapéutico muy práctico. Los puntos débiles de este procedimiento nuevamente se relacionan con la diversidad genética del VIH y el potencial para el desarrollo de mutantes que no sean reconocidas por la mayoría de las preparaciones de anticuerpos. Además, la vasta cantidad de antígeno viral circulante potencialmente podría conducir a la formación de complejos inmunes, lo que resultaría en efectos adversos derivados de su depósito en diversos tejidos, no obstante a la fecha no se ha informado de eventos adversos tras este tipo de infusiones que pudieran estar relacionadas al depósito de complejos inmunes.

ESTUDIOS CON SUEROS POLICLONALES

Se han publicado dos ensayos controlados que evalúan el efecto del plasma inmune sensibilizado a VIH, sobre la progresión de la enfermedad en individuos VIH (+). En el primero 63 voluntarios (la mayoría de ellos con cuentas de linfocitos $< 100/m L$) fueron aleatorizados para recibir infusiones mensuales de plasma inmune a VIH, o plasma sin anticuerpos para VIH. No hubo diferencia entre ambos grupos de tratamiento con relación a la cuenta de células CD4+ , frecuencia de complicaciones por oportunistas, o sobrevida (43). En el segundo estudio, los pacientes recibieron ya sea plasma inmune o plasma de donadores seronegativos cada dos semanas durante un año, hubo un decremento significativo en la frecuencia de infecciones por oportunistas en los sujetos que recibían el suero inmune (44). Otros han informado resultados preliminares para estrategias similares; en un estudio la transfusión mensual de plasma hiperinmune. Pacientes con SIDA o con complejo relacionado, se apreció la remisión clínica de 6 a 32 meses, con neutralización sostenida de la viremia. En los sujetos que tenían el complejo relacionado, la remisión duró un poco más de los 22 meses que duró el periodo de observación con neutralización de la viremia y estabilización de las células CD4+ (45). Estos hallazgos son apoyados por los resultados de un estudio controlado por placebo con un preparado de plasma esterilizado, filtrado y almacenado con un título alto en anticuerpos contra VIH (tratado con b propiolactonato para inactivar cualquier partícula viable de VIH que pudiera estar presente) administrado una vez al mes en pacientes con infección avanzada por VIH. En los pacientes con células CD4+ basales de $>50/m L$ que recibieron mayor dosis del plasma inmune se apreciaron incrementos substanciales aunque no estadísticamente significativos tanto de la cuenta de CD4+ y de la sobrevida. No obstante no hubo evidencia de alteración en la carga viral, dado que no difirieron las mediciones de la misma cuando se comparo con el grupo control (46). También se evaluó el papel de la inmunoglobulina hiperinmune contra el VIH administrado por vía endovenosa (IVIG) para prevenir la transmisión perinatal , en un estudio de fase I/II con diseño doble ciego controlado, realizado por el grupo pediátrico de ensayos clínicos en SIDA (ACTG), se aleatorizó a 28 binomios materno-infantiles para recibir ya sea IVIG hiperinmune contra el VIH o un preparado IVIG placebo con inicio entre las 20 y 30 semanas de gestación; todas las madres enroladas estaban recibiendo AZT. A las madres se les administraron infusiones cada 28 días hasta el parto; los recién nacidos recibieron una sola infusión durante las primeras doce horas neonatales, tanto las madres como los neonatos recibieron AZT de la manera en que se describió originalmente en el protocolo ACTG 076. Sólo se informaron efectos adversos leves, y en ninguno de ellos hubo necesidad de discontinuar la terapia. En las mujeres tratadas se apreció antigenemia p24 con supresión sostenida de complejos inmunes disociados, aunque no se apreció ningún cambio en la carga viral. Los neonatos del grupo de tratamiento tuvieron niveles mayores de anticuerpos para p24, hecho que confirmó la transferencia transplacentaria de

anticuerpos provenientes de las infusiones hiperinmunes dirigidas al VIH (47). Se requieren más estudios antes de caracterizar el significado de estos resultados y el potencial de la terapia específica con inmunoglobulinas podrá ser mejor esclarecido. En algunos otros estudios también se ha evaluado la eficacia del tratamiento IVIG sin actividad específica para VIH y en forma consistente careció de efecto sobre la carga viral o los niveles de linfocitos CD4+, aunque la IVG pudiera tener alguna aplicación en la reducción de la frecuencia de las infecciones bacterianas (48).

Administración de anticuerpos monoclonales

Otro método que se ha considerado es el de la administración de anticuerpos monoclonales para varios epítomos del VIH. Esta intervención ha sido de carácter limitado por la preocupación de que el virus podría adquirir resistencia a anticuerpos específicos, aunque esto podría atenuarse si se emplearan combinaciones de varios anticuerpos dirigidos a neutralizar a más de un epítomo. Otro obstáculo para los ensayos clínicos con anticuerpos monoclonales específicos es el costo de la producción de larga escala que se requeriría. El primer paso en el desarrollo de anticuerpos para ser utilizados en ensayos clínicos es el identificar a los epítomos que inducirían anticuerpos que resultaran con actividad contra el VIH. A la fecha se ha incrementado la atención a los anticuerpos contra diversos epítomos de superficie del VIH, ya sea del asa V3, C4 y gp 4, o en el caso de F105 (un anticuerpo monoclonal), dirigido contra el sitio de acoplamiento con el CD4+ . La combinación *in vitro* de estos anticuerpos muestra por lo menos actividad aditiva y sinérgica contra algunas líneas del VIH. El anticuerpo F105 fue evaluado en un ensayo de escalamiento de dosis Fase I/II correspondiente al estudio ACTG: la vida media de los anticuerpos fue prolongada, pero no hubo cambios en la carga viral. (49). También se prepararon anticuerpos quiméricos dirigidos contra el asa V3 y el sitio de acoplamiento con CD4, y se ha informado que cuentan con cierta actividad clínica que podría estar asociada al desarrollo de respuestas inmunes al anticuerpo (50). La disponibilidad de inhibidores de citocinas que potencialmente podrían contrarrestar a la sobreproducción de citocinas vistas en la infección por el VIH y la disponibilidad de estimuladores generales de la inmunidad ha despertado el interés en la manipulación del sistema inmune como una herramienta terapéutica. Teóricamente, la supresión o la estimulación inmune inespecífica puede resultar de estas manipulaciones, lo que puede acelerar la progresión de la infección por el VIH, particularmente porque existe la preocupación de que la estimulación de ciertas poblaciones celulares pudieran incrementar la replicación del VIH. Por lo tanto, en forma concurrente deberá administrarse la terapia antirretroviral potente (HAART) en forma concurrente a cualquiera de las intervenciones moduladoras del sistema inmune.

Inhibición de citocinas proinflamatorias

La citocina que más ampliamente ha sido estudiada es el factor de necrosis tumoral (TNF)-a en vista de que

- Se produce en vastas cantidades en la infección por VIH; y
- Sobrerregula la expresión de VIH *in vitro*.

Por su propiedad de inhibir la producción de TNF-a se han estudiado a la pentoxifilina, la talidomida y los corticosteroides.

Pentoxifilina

Los estudios sobre el uso de pentoxifilina en sujetos infectados por VIH han mostrado decremento en el RNA mensajero relacionado con TNF-a (51,52,53). Esta observación llevó a la iniciación de

un ensayo controlado por placebo en pacientes con infección por VIH y tuberculosis activa en Uganda, debido a que en este caso de comorbilidad, los pacientes portan niveles circulantes muy elevados de TNF-a y tienen un pronóstico más pobre que los pacientes en la misma etapa clínica que solamente tienen la infección por VIH. Los pacientes incluidos en dicho estudio tenían en fase relativamente temprana la infección por VIH, su cuenta de Linfocitos CD4 tenía una media de 380/m L y no recibían ningún antirretroviral. Los pacientes en el brazo de pentoxifilina tenían niveles más bajos de carga viral que el brazo con placebo; así como niveles reducidos de microglobulina a 2; no obstante, no se apreció diferencia con respecto a la aparición de eventos definitorios de SIDA o en la sobrevida (54).

Talidomida

La propiedad de la talidomida de inhibir la producción de TNF-a ha sido ampliamente aplicada en medicina; en estudios *in vitro* también se ha demostrado que inhibe la replicación del VIH-1. Se han recopilado múltiples observaciones no controladas de su beneficio en el tratamiento de aftas herpéticas en pacientes infectados por VIH, en un ensayo controlado por placebo se refuerza este hallazgo, pero en el grupo con talidomida se encontraron incrementos en la carga viral (55); *in vitro*, la talidomida produjo la reversión a una respuesta de tipo th1 tras las estimulación en el cultivo de linfocitos (PBMC) con SEB o anti-CD3/CD28, lo que puede explicar su efecto positivo en algunas infecciones por micobacterias y VIH. (56); la talidomida inhibe a la expresión de los receptores de quimocinas CXCR4 y CCR5 en células CD4+ inducida por antígenos de micobacteria. Por lo tanto la talidomida puede influir a la carga de VIH y a la progresión de la enfermedad. (57).

Corticosteroides

Los corticosteroides aparentemente benefician a los pacientes con nefropatía asociada a la infección por VIH, en vista de que interrumpen la actividad de citocinas. Un ensayo controlado por placebo en pacientes portadores de nefropatía por VIH probada por biopsia, no pudo ser concluido al no reunirse la cantidad suficiente de pacientes para el estudio (58). Un pequeño estudio exploratorio para examinar la actividad de prednisona en un ensayo controlado por placebo (ACTG 349) examinará la actividad inmunológica y virológica en pacientes tratados por 8 a 12 semanas, en los criterios de inclusión de fijó la cuenta de linfocitos CD4+ en una cifra superior a las 300 células /m L.

Ciclosporina

Similar al interés por la prednisona, la ciclosporina ha sido propuesta como agente inmunomodulatorio con actividad potencial en la infección por VIH. Existe un estudio de fase II con ciclosporina vs. placebo en pacientes con infección temprana (CD4+ > 500/m L).

Reforzamiento de la respuesta inmune vía citocinas y linfocinas

Administración de inmunomoduladores

En algunos estudios se ha enfocado la administración de moduladores inmunológicos, principalmente IL-2 e interferón- a .

Interferón- a .

Se ha estudiado el efecto de dosis bajas de IFN tanto con terapia antirretroviral como sin ella; aparentemente se produce un pequeño beneficio con relación a la actividad antiviral. También se ha evaluado la combinación de IFN subcutáneo con agentes antirretrovirales convencionales. En un estudio con IFN asociado a AZT no se produjo beneficio en la cuenta de células CD4+. (59). En uno de IFN con AZT y DDC se infirió que hubo algún beneficio en cuanto a la cuenta de células CD4+ y la antigenemia p24 en los pacientes que recibieron IFN, pero el tamaño de la muestra fue muy pequeño (60). También se dispone de información de un estudio abierto de IFN con AZT en pacientes con sarcoma de Kaposi, en el que se concluyó con un beneficio marginal. Los resultados más alentadores con el uso de interferón- a se han obtenido a dosis bajas en el manejo de la trombocitopenia asociada a la infección por VIH (61, 62). Por lo general, la administración sistémica de interferón- a produce toxicidad inaceptable y su beneficio es marginal en pacientes con infección por VIH, circunstancias que limitan su utilidad clínica.

Interleucina -2

La interleucina -2 ha emergido como un promisorio agente para el manejo inmunológico de la infección por VIH. Los resultados en un estudio con dosis intermitentes con IL-2 endovenosa son alentadores (infusiones continuas por cinco días cada 8 semanas). De los pacientes con cuentas de células CD4+ por arriba de 200/m L, el 60% mostraron incrementos sostenidos de estas células después del tratamiento. Dicho aumento en la cuenta de linfocitos CD4+ fue observado durante el seguimiento de 14 meses de estos pacientes, aunque no se vieron cambios en la carga viral o en los niveles de antígeno p24. Este efecto no fue apreciado en los pacientes cuya cuenta inicial de células CD4+ fue inferior a 100 células/m L; no obstante la elevación transitoria de la carga viral no fue apreciada en este estudio, presumiblemente en vista de que se utilizó terapia antirretroviral concurrente (63, 64). Una limitante importante para esta modalidad terapéutica es la frecuencia requerida para la terapia endovenosa, aún se encuentran en curso algunos estudios con IL -2 subcutánea o endovenosa intermitente (65,66). Un estudio de IL -2 endovenosa con HAART, IL -2 subcutánea con HAART, y HAART sola, examina los efectos sobre la cuenta de células CD4+, las cargas virales, y la emergencia de datos de resistencia a la terapia antirretroviral.

Interleucina -12

La interleucina -12 estaba en ensayos de fase I. Se sabe que incrementa la actividad de los linfocitos asesinos y la actividad CTL *in vitro*. Y se sabe que hay deficiencia de ella en las personas infectadas por VIH-1. Se espera que el tratamiento estimulará el desarrollo de linfocitos T cooperadores tipo 1 (th1), revirtiendo el cambio a predominancia de la respuesta de cooperadora de linfocitos tipo 2 (th2) que se observa en la infección por VIH-1 como un posible detrimento de la respuesta del huésped e esta infección (67). En un estudio en el que se administró por vía subcutánea IL -12 dos veces por semana a pacientes con infección en estadio avanzado (CD4+ < 50/m L) -ACTG 325- se encuentra en proceso. Los enfoques de este estudio incluyen no sólo la seguridad y la tolerancia del agente, sino que también evalúa los efectos antimicobacteriano e inmunológico. El estudio también está planeado para evaluar estos efectos en pacientes con la infección en estadio temprano.

Conclusiones

Los abordajes farmacológico e inmunológico para nuevas intervenciones en la infección por VIH han llevado a analizar el efecto alentador de nuevos agentes y a la combinación potencial de los mismos. El reto es definir cuales estrategias pueden resultar en beneficios clínicos de largo plazo

con un mínimo de toxicidad. En el ámbito cambiante de nuevos antirretrovirales la posición de la terapia inmunológica habrá de ser cuidadosamente entendida. Los principales desarrollos en la supresión del VIH con mejoría significativa de la función inmunológica han sido informados. Sin embargo, mientras que la función inmunológica pueda ser restaurada, la posibilidad de lograr esto solamente con la terapia antirretroviral, es poco clara al presente. Es muy factible que la terapéutica fundamentada en principios inmunológicos vaya a ser un coadyuvante importante a la terapia antirretroviral en algunas subpoblaciones de pacientes.

Referencias:

1. Senior K. 1999, New drug makes host cell machinery unavailable to HIV. *Mol Med Today*; 5:234-5.
2. Kiessling R, G Pawelec, RM Welsh, JD Barry, S Ferrone. Have tumor cells learnt from microorganism how to fool the immune system? *Mol Med Today* 2000; 6:344-6.
3. Alcami A, UH Koszinowski. 2000, Viral mechanisms of immune evasion. *Mol Med Today*; 6:365-72.
- 4 Tortorella D, BE Gewurz, MH Furman, DJ Schust, HL Ploegh, 2000. Viral subversion of the immune system. *Annu Rev Immunol.*; 18:861-926.
5. Kiessling, op. cit.
6. Idem
7. Tortorella, op.cit.
8. Kalvakolanu DV. 1999, Virus interception of cytokine-regulated pathways. *Trends Microbiol*; 7:166-71.
9. Goodbourn S, 2000. Interferons: Cell signaling, immune modulation, antiviral responses and virus countermeasures. *J Gen Virol*; (en prensa).
10. Mahr JA, LR Gooding. 1999 Immune evasion by adenoviruses. *Immunol Rev*; 168:121-30.
11. Albin A, S Ferrini, R Benelli, S Sforzini, D Giunciuglio, MG Aluigi, AE Proudfoot, S Alouani, TN Wells, G Mariani, RL Rabin, JM Farber, DM Noonan 1998. HIV-1 Tat protein mimicry of chemokines. *Proc Nat Acad Sci USA*; 95:13153-8.
12. Tortorella, op.cit
13. Spriggs MK. 1996. One step ahead of the game: viral immunomodulatory molecules. *Annu Rev Immunol*; 14:101-30.
14. Fruh K, A Gruhler, RM Krishna, GJ Schoenhals 1999. A comparison of viral immune escape strategies targeting the MHC class I assembly pathway. *Immunol Rev*; 168:157-66.
15. Farrell HE, NJ Davis-Poynter 1998. From sabotage to camouflage: Viral evasion of cytotoxic T lymphocyte and natural killer cell-mediated immunity. *Sem Cell Dev Biol.*; 9:369-78. 16. Plemper

RK, DH Wolf 1999. Retrograde protein translocation: Erradication of secretory proteins in health and disease. *Trends Biochem Sci*; 24:266-70.

17. Moss RB, W Giermakowska, MR Wallace, J.R. Savary, F. C. Jensen, D. J. Carlo 2000. Cell-mediated immune responses to autologous virus in HIV-1 seropositive individuals after treatment with the HIV-1 immunogen (REMUNE). (Abstract 583) 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto. American Society for Microbiology, 292.

18. Moss RB, J Diveley, E Gouveia, F.C.Jensen, D.J. Carlo, 2000. HIV-specific immune responses are generated with a combination of gp120-depleted, whole-killed HIV-1 immunogen with CpG immunostimulatory sequences of DNA. (Abstract: 584).40th Interscience Conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Toronto. American Society for Microbiology, 292.

19. Luscher MA, L Matukas, B Livingstone, a. Setter, R. Kaul, J. Kimani, P. Kiama j.j. Byayo, F.A. Plummer, K. S. Macdonalds. Immunogenicity of conserved HIV-1 epitopes restricted by HLA supertypes associated with resistance to HIV-1 infection among sex workers: significance for vaccine design. (Abstract: 581). 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto. American Society for Microbiology, 291.

20. Borysiewicz LK. 2000; Laboratory techniques for measurement of T cell responses to viruses. (Abstract: 2088). 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto. American Society for Microbiology, 547.

21. Phillips RE, 2000. Evasion of early immune responses by persistent viruses: Lessons from HCV and HIV. (Abstract: 2091). 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto. American Society for Microbiology, 547.

22. Moss (17)

23. Kahn J, S Lagakos, K Mayer, H Murray. A 1999; randomized, placebo controlled multicenter study of Remune in subjects with 300-550 CD4 cells and unrestricted anti-retroviral treatments. (Abstract: LB-21) 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco. American Society for Microbiology.

24. Koup RA, JT Safrit, Y Cao, CA Andrews ,G McLeod, W Bokowsky, C Farthing, DD Ho 1994. Temporal association of cellular immune responses with initial control of viremia in primary HIV-1 syndrome. *J Virol*; 68:4650-5.

25. Safrit JT, CA Andrews, T Zhu, DD Ho, RA Koup 1994. Characterization of HIV-1 specific cytotoxic T lymphocyte clones isolated during acute seroconversion: recognition of autologous virus sequences within conserved immunodominant epitope. *J Exp Med*; 179:463-72.

26. Luzuria K, RA Koup, CA Pikora, DB Brettler, JL Sullivan 1991. Deficient HIV-1 specific cytotoxic T cell responses in vertically infected children. . *J Pediatr*; 119:230-6.

27. Pantaleo G, JF Demarest, H Soudeyns, C Graziosi , F. Denis , JW Adelsberger, P Borrow, MS Saag, Shaw GM, Sekaly RP, Fauci AS. 1994. Major expansion of CD8+ T cells with predominant Vb usage during the primary immune response to HIV. *Nature*; 370:463-7.

28. Safrit, op.cit.

29. Pantaleo, op.cit.

30. Borrow P, H Lewicki, BH Hahn, GM Shaw, MB Oldstone. 1994 Virus specific CD8+ cytotoxic T-lymphocyte activity associated with control of viremia in primary HIV-1 infection. J Virol; 68:6103-10.

31. Reimann KA, K Tenner-Racz, P Racz, DC Montefiori, Y Yasutomi, N Lin, BJ Ransil, NL Letvin 1994. Immunopathogenic events in acute infection of rhesus monkeys with SIV of macaques. J Virol; 68:2362-70.

32. Yasutomi Y, KA Reimann, CI Lord, MD Miller, NL Letvin 1993. SIV-specific CT8+ lymphocyte response in acutely infected rhesus monkeys. J. Virol; 67:1701-11.

33. Pantaleo, op. cit.

34. Coullin I, B Culmann-Penciolelli, E Gomard, JP Levy, JG Guillet, S Saragosti 1994. Impaired CTL recognition due to genetic variations in the main immunogenic recognition of the HIV-1 Nef protein. J Exp Med; 180:1129-34.

35. Borrow P, H Lewicki, X Wei, MS Horowitz, N Pfeffer, H Meyers, JR Nelson, JE Gairin, BH Hahn, MB Oldstone, GM Shaw. Antiviral pressure exerted by HIV-1 specific cytotoxic T lymphocytes during primary infection demonstrated by rapid selection of CTL escape virus. Nature Med; 3: 205-11. 36. Luzuria, op.cit.

37. Klein MR, RJ Bende, CA Van Baalen, AM Holwerda, JR Kerkhof, Garde, JP Keet, JK Feftinck-Schatlenkek, AD Osterhaus, H. Schuitemaker, F Miderna, 1993. Persistent high gagCTLp frequency and low viral load in long term asymptomatic HIV infection (Abstract WS-B03-31). IX International Conference on AIDS/IV STD World Congress. Berlin;:46.

38. Mackewicz CE, O HW tege, JA Levy 1991. CD8+ cell anti-HIV activity correlates with the clinical state of the infected individual. J Clin Invest; 87:1462-6.

39. Walker R, M Larson, C Carter, RM Blaese, L Chang, H Klein, HC Lane, SF Leitman, CA Mullen 1993. Adoptive immunotherapy using activated expanded synergistic lymphocytes in HIV-infected identical twins (Abstract WS-B2861) IX International Conference on AIDS/IV STD World Congress. Berlin;71.

40. Idem

41. Klimas N, M Fletcher, J Walling, R Patarca, D Sandler, A Friedlander, X Q Jin, MN Garcia 1993. Response of Kaposi's sarcoma to autologous CD8 cells expanded and activated ex vivo and re-infused with rIL-2. (Abstract WSB152). IX International Conference on AIDS/IV STD World Congress. Berlin; 58.

42. Wilson CC, JT Wong, TM Rosenthal, DD Girard, DP Merrill, M Dynan, DD An, SA Kalams, RP Johnson, MS Hirsch, RT D'Aquila 1993. Ex-vivo expansion of CD4+ T lymphocytes from HIV-1 seropositive persons in the absence of ongoing viral replication (Abstract 111). In: Abstracts of the First National Conference on Human Retroviruses. Washington, DC: American Society of Microbiology;75.

43. Jacobson JM, N Colman, NA Ostrow, RW Simson, D Tomesch, L Marlin, M Rau, JL Mills, J Clemens, AM Prince, 1993. Passive immunotherapy in treatment of advanced HIV infection. *J Infect Dis* 298:305.
44. Lefrere JJ, D Vittecoq 1993. The French Passive Immunotherapy Collaborative Study Group. Passive immunotherapy in AIDS. Results of a double blind randomized phase II study (abstract I12). In: Abstracts of the First National Conference on Human Retroviruses. Washington, DC: American Society of Microbiology; 29. 45. Karpas A, S Bainbridge. 1993. Passive immunization in HIV disease (Abstract PO-A28-0659). IX International Conference on AIDS/IV STD World Congress. Berlin;244.
46. Levy J, T Youvan, 1993. The California Physician Study Group for PHI. Efficacy and safety of passive hyperimmune therapy in HIV disease (Abstract PO-B28-2149). IX International Conference on AIDS/IV STD World Congress. Berlin; 493.
47. Lambert SJ, LM Mofenson, CV Fletcher, J Jr Moye, ER Stiehm, WA 3rd Meyer, GJ Nemo, BJ Mathieson, G Hirsch, CV Sapan, LM Cummins, E Jimenez, E O'Neill, A Stej, A Kovacs, 1997. For the Pediatric Aids Clinical Trials Group (ACTG). Protocol 185. Pharmacokinetic Study Group. Safety and pharmacokinetics of hyperimmune anti-HIV immunoglobulin administered to HIV-infected pregnant women and their newborns. *J Infect Dis*; 175:283-91.
48. Pollard RB, BD Forrest 1993-1994, Immunologic therapy for HIV infected individuals, *AIDS* 1994; 8 (suppl 1):S95.
49. Wolfe EJ, MH Samore, LA Cavacini, MR Posner, C Cozial, C Spino, CB Trapnec, N Ketter, S Hammer, J Gambertoglio, 1996. Pharmacokinetics of F105, a monoclonal antibody, in subjects with HIV infection. *Clin Pharmacol Ther*; 59:662-7.
50. Pollard, op.cit.
51. Dezube BJ, ML Lederman, JG Spritzler, B Chapman, JA Korvick, C Flexner, S Dando, MR Mattiaci, CM Ahlers, L Zhang, 1995. High-dose pentoxifylline in patients with AIDS. Inhibition of tumor necrosis factor production. *J Infect Dis*; 171:1628-32.
52. Dezube BJ, ML Lederman, AB Pardee, 1993. Pentoxifylline decreases tumor necrosis factor, and may decrease HIV replication in AIDS patients (Abstract PO-B26-2142). IX International Conference on AIDS/IV STD World Congress. Berlin; 492.
53. Mole L, D Margolis, M Holondly 1993. A pilot study of pentoxifylline in HIV-infected patients with CD4+ lymphocytes less than 400 cells/mm³ (Abstract PO-B26-2116). IX International Conference on AIDS/IV STD World Congress. Berlin; 488.
54. Wallis RS, P Nsubuga, C Whalen, RD Mugerena, JJ Ellner, 1996. Pentoxifylline therapy in human immunodeficiency virus positive persons with tuberculosis: a randomized controlled trial. *J infect Dis*; 174:727-33.
55. Jacobson JM, Greenspan JS, J Spritler, N Ketter, JL Fahey, JB Jackson, L Fox, M Chernoff, AW Wu, A Mc Phail, GJ Vasquez, DA Wohl, 1997. Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. *NIADS AIDS Clinical Trials Group. New Eng J Med*; 336: 1487-93.
56. Verbon A, NP Juffermans, FNJ Van Diepen, P. Speelman, S.J.H. Van Deventer, R.J.M. Ten Berge, T. Van Der Poll P. 1999. Thalidomide Induces a Shift towards a Th1 Response in Healthy

Human Volunteers. (Abstract: 1599) 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, American Society for Microbiology; 384.

57. Juffermans NP, A Verbon, DP Olszyna, P. Speelman, S.J.H. Van Deventer, T. Van Der Poll 1999; 511. Thalidomide suppresses upregulation of HIV coreceptors CXCR4 and CCR5 on CD4 T cells in humans. (Abstract: 1838) 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, American Society for Microbiology. 58. Pawar R, R Kalayjian, R Graham, MC Smith, JT Carey, GH Jacobs, A Menon, RA Salata, AR Selig, 1993:461. Effect of steroid therapy on progression of HIV associated nephropathy (Abstract PO-B24-1956) IX International Conference on AIDS/IV STD World Congress. Berlin.

59. Jablonski H, S Mauss, H Knechten, 1993:493. Combination therapy with zidovudine and low dose alpha interferon in HIV seropositive patients with rapidly declining CD4+ lymphocyte counts (Abstract PO-B28-2148) IX International Conference on AIDS/IV STD World Congress. Berlin.

60. Nadler J, J Toney, D Holt, P Seely, 1993:245. Comparison of Retrovir, HIVID, and Wellferon vs Retovir and HIVID in HIV-infection patients without AIDS (Abstract 688) 33 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans. American Society for Microbiology.

61. Vianelli N, L Catani, L Gugliotta, MM Belmonte, L Cascione, V Colangeli, E Ricchi, P Mazza, MG Mazzucconi, A Chistolini, 1993; 7:823-7. Recombinant alpha interferon 2b in the treatment of HIV-related thrombocytopenia. AIDS.

62. Fabris F, D Sagarbotto, E Zanoan, F Francavilla, F Zaggia, P Cadrobbi, A Girolami, 1993. The effect of a single course of alpha-2b-interferon in patients with HIV-related and chronic idiopathic immune thrombocytopenia. Autoimmunity; 14:175-9.

63. Kovacs JA, M Baseler, HC Lane, RJ Dewar, S Vogel, RT Jr Davey, J Falloon, MA Polis, K Spooner, RE Walker, R Stevens, NP Saltzman, JA Metcalf, 1995. Increases in CD4 T lymphocytes with intermittent courses of IL-2 in patients with HIV infection. N Engl J Med; 332:567-75.

64. Kovacs JA, S Vogel, JM Albert, J Falloon, RT Jr Davey, RE Walker, MA Polis, K Spooner, M Baseler, G Fyfe, HC Lane, 1996. Controlled trial of interleukin-2 infusion in patients infected with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med; 335:1350-6.

65. Levy JA 1999: 778. How do we exploit the immune system? (Abstract: 1886) 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco. American Society for Microbiology.

66. Abrams DI, JD Bechuk, ET Denning, NP Markowitz 2000. IL-2 therapy produces no change in HIV RNA after one year. (Abstract: L-11). 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto. American Society for Microbiology, Add.

67. Foli A, MW Saville, MW Baseler, R Yarchoan 1995. Effects of the Th1 and Th2 stimulatory cytokines interleukin-12 and interleukin-4 on HIV replication. Blood; 85:2114-23.