

Rafael Hernández Rodríguez ("Bambarito"), quien refería que muchas veces las tendencias curativas del organismo conducían a más enfermedad, tal era el caso de las enfermedades por autoinmunidad: "¡°Cuando el cuerpo se enferma curándose" decía... En nuestros casos podríamos asentar, "Cuando el cuerpo se enferma más para curarse".

REFERENCIAS

1. Newton TH, Hoyt WF. Dural arteriovenous shunts in the region of the cavernous sinus. *Neuroradiology*. 1970;1:71-81.
2. Keltner JL, Satterfield D, Dublin AB, Lee BCP. Dural and carotid cavernous sinus fistulas. *Diagnosis, management, and complications*. *Ophthalmology*. 1987;94:1585-1600.
3. Barrow DL, Spector RH, Braun IF, Ladman JA, Tindal GT. Classification and treatment of spontaneous carotid cavernous sinus fistulas. *J Neurosurg*. 1985;62:248-256.
4. Fiore PM, Latina MA, Shingleton BJ, Rizzo JF, Ebert E, Bellows R. The dural shunt syndrome. Management of glaucoma. *Ophthalmology*. 1990;97:56-62.
5. Sergott RC, Grossman RI, Savino PJ, Bosley TM, Schatz NJ. The syndrome of paradoxical worsening of dural-cavernous sinus arteriovenous malformation. *Ophthalmology*. 1987;94:205-212.
6. Grove AS. The dural shunt syndrome. Pathophysiology and clinical course. *Ophthalmology*. 1983;31:31-44.

NOVEDAD CIENTÍFICA

Gac Méd Caracas 2010;118(2):142-146

Control a largo plazo del VIH por trasplante de células madre con delección en el alelo CCR5 (delta 32/delta 32).

Por el Dr. José Miguel Avilán Rovira
Individuo de Número

Autores: Hutter G, Nowak D, Mossner M, Ganepola S, Mübic A, Allers, K, et al.
Sede: Institutos de "Virología médica" y "Roberto Koch", Charité Universitätsmedizin, Berlín
Publicado por: *N Engl J Med*. 2009;360:692-698.

INTRODUCCIÓN

En 2007 se estima que murieron 2 millones de personas por sida y alrededor de 2,7 millones contrajeron el virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH). Estos enfermos se tratan actualmente con la terapia retroviral, costosa y tóxica. Algunos de ellos están aparentemente sanos pero son portadores del virus. Si la terapia se suspende, se produce un repunte del virus y ocurre la enfermedad. Además, el virus puede desarrollar resistencia a la terapia y

la enfermedad puede recurrir. Otro problema es que no todos los infectados tienen acceso al tratamiento o pueden no tolerarlo.

Por estas razones, se continúa investigando en nuevas terapias para combatir al VIH.

La infección con el virus de inmunodeficiencia humana, tipo 1 (VIH-1), requiere de la presencia del receptor CD4 en las células T y un co-receptor

de quimiocina. Como en el 90 % de los casos la infección ocurre por la cepa R5, el co-receptor es el 5, mejor conocido por sus siglas CCR5. La cepa X4 requiere del co-receptor CXCR4.

Las personas cuyas células carecen de la expresión homocigótica del co-receptor CCR5 son marcadamente resistentes a la infección con VIH R5. Obsérvese que no hay resistencia al VIH R4. La prevalencia de esta delección en los 32 pares de bases varía entre el 1 % y el 3 % en la población occidental. Cuando la expresión es heterocigótica, es decir, con un solo gene CCR5, la progresión de la enfermedad es más lenta que entre aquellos que tienen dos. Su prevalencia varía entre el 18 % y el 20 %.

En el trabajo se hace una descripción del resultado de un trasplante de células madre (CM) de un donante homocigótico con la delección del co-receptor CCR5 delta 32 en un paciente con leucemia aguda mieloide (LAM) e infección con VIH-1. El paciente permanece sin repunte viral durante 20 meses después del trasplante y sin tratamiento con antirretrovirales. Este resultado demuestra el papel crítico que desempeña el co-receptor CCR5 en el mantenimiento de la infección con VIH-1.

Omitimos algunos de los detalles técnicos de la metodología por su complejidad. Los lectores interesados pueden leerla en su totalidad en el informe original.

Reporte del caso

Paciente masculino de 40 años de edad, que se presenta con el diagnóstico de leucemia aguda mieloide, infección con VIH-1 diagnosticada hace un poco más de 10 años, tratada durante 4 años con antirretrovirales (efavirenz, emtricitabina y tenofovir), sin manifestaciones de enfermedades asociadas. Al momento del diagnóstico de la leucemia, el recuento de células T CD4+ fue de 415 por mm³ y el ácido ribonucleico (ARN) del VIH-1 no era detectable (estadio A2 de acuerdo a la clasificación del Centro para el control y prevención de las enfermedades transmisibles, Atlanta). La cuantificación de la viremia se realizó con la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). (Figura 1).

El tratamiento inicial de la leucemia consistió en dos cursos de quimioterapia de inducción y un curso de quimioterapia de consolidación. Durante el primer curso de inducción se desarrolló un severo efecto tóxico en el hígado e insuficiencia renal. En consecuencia, el tratamiento antirretroviral fue

suspendido, lo que se tradujo en un repunte viral (6,9 x 10 copias de ARN de VIH-1 por mm³). La terapia se reanudó inmediatamente antes de que el estado viral se mantuviera constante y 3 meses más tarde el ARN del VIH-1 no fue detectable.

Después de 7 meses que el paciente se presentara, la leucemia reincide y el paciente fue sometido a un trasplante con células madre CD 34+ de la sangre periférica de un donante con antígenos leucocitarios humanos (HLA) idénticos, compatibles, quien había sido identificado como homocigótico para el alelo CCR5 delta 32. El paciente dio su consentimiento para este procedimiento y el protocolo fue aprobado por la comisión de revisión ética de ambas instituciones. (Los autores enumeran los locus a nivel de los cuales los genotipos HLA son idénticos, que los lectores interesados pueden consultar en el trabajo original).

El paciente fue sometido a un régimen condicionante antes del trasplante con 2,3 x 10⁶ células CD 34+ por kg de peso. La profilaxis contra la enfermedad injerto contra huésped (EICH), consistió en 0,5 mg de globulina antitimocítica de conejo por kg de peso, 3 días antes del trasplante; 2,5 mg/kg 2 días antes y 2,5 mg/kg 1 día antes. El paciente recibió también dos dosis de 2,5 mg/kg de ciclosporina intravenosa 1 día antes del procedimiento.

Después de 6 horas del trasplante el paciente fue tratado con mycofenato de mofetil a la dosis de 1 g 3 veces por día.

El tratamiento antirretroviral fue administrado hasta el día antes del procedimiento y el trasplante se logró 13 días después.

A los 61 días después del trasplante el quimerismo alcanzó el 100 %. Por tal entendemos que el receptor vive con las células inyectadas del donante (Figura 1).

A excepción de la ocurrencia de EICH de grado 1 de la piel, la cual fue tratada ajustando la dosis de ciclosporina, no ocurrieron infecciones serias u otros efectos tóxicos durante el primer año de seguimiento.

La leucemia mieloide aguda reincidió 332 días después del trasplante y el quimerismo disminuyó transitoriamente a 15 %.

El paciente fue sometido a terapia de inducción con citarabina y gentuzumab y en el día 391 recibió un segundo trasplante, consistente en 2,1x 10⁶ de células CD34+/kg, del mismo donante, después de irradiación con una dosis única (200 cGy) en todo el cuerpo.

El segundo procedimiento produjo una remisión total de la leucemia mieloide aguda, la cual de

CONTROL A LARGO PLAZO DEL VIH

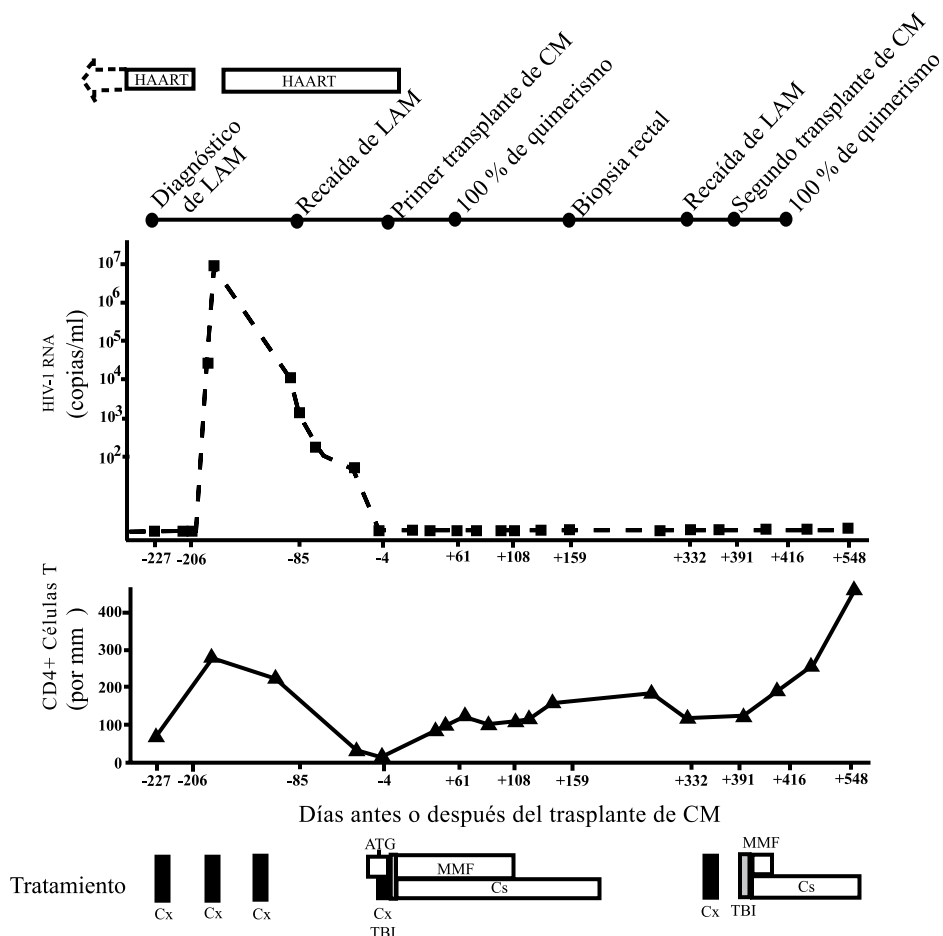


Figura 1. Evolución clínica y viremia del VIH-1- Explicación de las siglas en inglés: HAART-terapia antirretroviral altamente activa. LAM: leucemia aguda mieloide. CM: células madre. Cx: quimioterapia. ATG: globulina anti-timocítica. MMF: micofelonato de mofetil. Cs: ciclosporina. TBI: irradiación total del cuerpo.

acuerdo al informe, ha permanecido hasta el mes 20 de seguimiento. El quimerismo continúa en 100 %.

Es importante señalar que a los 159 días después del trasplante se tomó una biopsia rectal, con el fin de detectar en la lámina propia del intestino expresiones del VIH-1, pues se ha demostrado que es un importante reservorio del virus. Se encontró que en los linfocitos T la expresión fue negativa, pero no así en los macrófagos, donde se determinó casi un 15% de CCR5. A pesar de que estas células podrían representar reservorios del virus después del trasplante, no se pudo detectar ácido desoxirribonucleico (ADN) del VIH-1 en la mucosa rectal del paciente.

Otro hallazgo de importancia a considerar es la demostración de casi un 3 % del co-receptor X4 en

el suero del paciente, al analizar los fenotipos del co-receptor del VIH-1. Se ha demostrado que la cepa X4 puede infectar células sin el co-receptor CCR5. Según los autores, es posible que dado el bajo número de partículas virales X4 después del trasplante, no se haya producido una nueva siembra en el sistema inmune que reemplazó al original del paciente.

Con el fin de demostrar la inmunocompetencia del paciente se evaluó la respuesta celular al trasplante mediante la técnica de inmunospot y se graficó con puntos por cien mil monocitos, entre 0 y 10^4 , para el VIH y el citomegalovirus (CMV). Una respuesta positiva fue definida como más de 20 puntos por cien mil monocitos. Mientras la respuesta al VIH fue baja, alrededor de 1, la del CMV osciló alrededor de 10^3 .

La baja respuesta al VIH significa ausencia del virus, no inmunodeficiencia ocasionada por el trasplante. En efecto, el paciente sigue siendo inmunocompetente, lo cual se demuestra por la respuesta celular al CMV (Figura 2 A).

La inmunidad humoral se evaluó mediante la técnica de inmunoblot, cuya ocurrencia se demostró por la presencia de “manchas” (o *blots*). Las manchas representan la presencia de proteínas (p) y glicoproteínas solubles (gps) o no (gp), entre ellas las 120 y 41 de la envoltura del VIH-1 o las 105 y 36 de la envoltura del VIH-2. Los resultados se presentan en 4 columnas. Para un control positivo (columna

1), para una muestra obtenida del paciente 14 días antes del trasplante con células madre (columna 2), para una muestra obtenida del paciente 625 días después del trasplante (columna 3) y para un control negativo (columna 4). Mientras los anticuerpos contra las proteínas de la envoltura todavía permanecían detectables en la columna 3, la cantidad de anticuerpos contra la polimerasa y las proteínas capsulares habían disminuido en forma apreciable. La persistencia de las manchas correspondientes a las gps 120y 41, la explican los autores por la supervivencia prolongada de algunas células plasmáticas, que según dicen son difíciles de desaparecer a pesar de los tratamientos. (Figura 2 B).

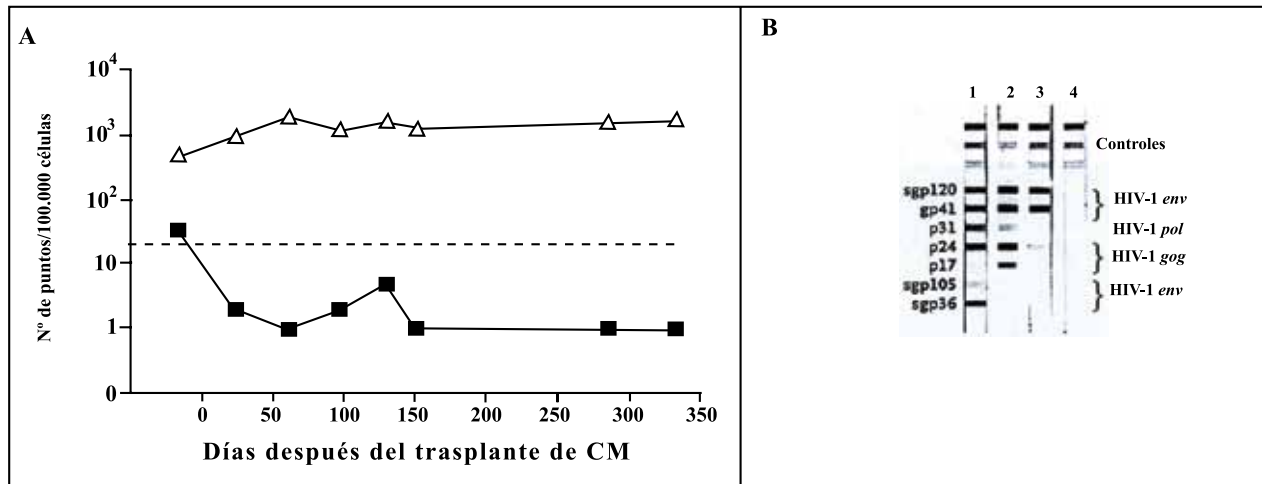


Figura 2. Respuesta celular (A) y humoral (B) al VIH-1.

Mediante la técnica de la reacción en cadena a la polimerasa se genotipificaron los patrones de los diferentes alelos CCR5 y los fenotipos de la envoltura del HIV-1. Es importante señalar que antes del trasplante el paciente presentó el genotipo heterocigoto (bandas oscuras), mientras que 61 días después presentó genotipo homocigoto (bandas claras). Los alelos heterocigotos presentaron ambas bandas. Mientras las bandas oscuras tienen 200 pares de bases, las claras sólo tienen 168, es decir, una diferencia de 32 pares de bases. Antes del trasplante de células madre el paciente tenía un genotipo heterocigoto (CCR5/delta 32). Después del trasplante, con el injerto en progreso, el genotipo cambió a CCR5 delta 32/delta 32 (Figura 3). Las muestras

que contenían alelos heterocigotos producen ambas bandas, más una tercera adicional que podría ser un artefacto resultante de estructuras secundarias de los productos de la reacción en cadena de la polimerasa.

Los autores concluyen que mientras la carga viral continúe no detectable en este paciente no será necesario el tratamiento antirretroviral. Enfatizan que los resultados refuerzan el papel central del co-receptor CCR5 durante la infección y progresión del HIV-1, a la vez que estimulan más investigaciones en el desarrollo de otras opciones para su control.

En el editorial que aparece en el mismo número de la revista (p. 724, 725), se previene que “si bien algunos observadores podrían considerar al paciente como curado de VIH, esta conclusión sería

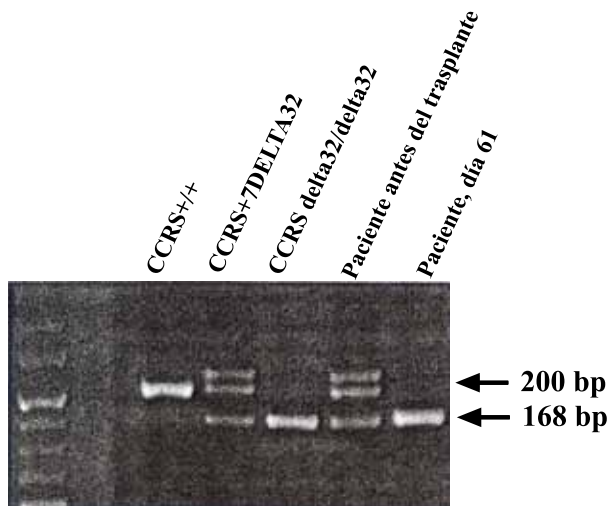


Figura 3. Genotipificación de los alelos del CCR5.

prematura”. Alertan sobre la posibilidad de que el virus pueda permanecer en algún tejido e inducir enfermedad. Pero están de acuerdo que los resultados del estudio estimulan a quienes investigan sobre nuevas estrategias para reducir la expresión CCR5 en personas con infección por el VIH, como las que describen a continuación.

Los trasplantes de la médula ósea requieren la ablación de las células inmunes del huésped, como este caso, por lo cual son riesgosos y muchos pacientes mueren durante el procedimiento. La administración de células madre autólogas después de la manipulación para eliminar el co-receptor CCR5 tiene un riesgo

similar. En consecuencia, una estrategia diseñada para modificar las células blanco del VIH sin la eliminación de la médula ósea del huésped podría ayudar. Un ejemplo sería inyectar al paciente con VIH un compuesto bioquímico que inactivara el co-receptor CCR5 o un vector genético que penetrara las células blancas y eventualmente las volviera resistentes al VIH. Un compuesto que penetrara las células madre del paciente sería lo más efectivo para una larga protección. El desarrollo de estas tecnologías podría incluir la inyección en la sangre de vectores portadores de pequeñas cantidades de ácido ribonucleico (siARN), ARN “antisense” o ribosomas, todas las cuales reducen la expresión del co-receptor CCR5. Otro procedimiento podría consistir en la inyección de pequeñas partículas ricas en arginina, las cuales contienen ARN que regulan y disminuyen la expresión del CCR5 mediante la interrupción de la subdivisión normal de los genes. A pesar de que tales técnicas necesitan perfeccionarse, ellas apuntan en la dirección que podría servir para estimular otras terapias genéticas favorables a los infectados con HIV.

REFERENCIAS

1. Hütter G, Nowak D, Mossner M, Ganepola S, Mübig A, Allers K, *et al.* Long term control of HIV by CCR5 delta 32/delta 32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2009;360:692-698.
2. Levy JA. Not an HIV cure, but encouraging new directions. Editorial. *N Engl J Med.* 2009;360:724-725.

Nota: las figuras se reproducen sin permiso de la revista.