

20 DE MARZO DE 03

Estrategia engañosa protege al VIH de la destrucción

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes y sus colegas han descubierto el mecanismo por el cual el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se esconde del sistema inmune del cuerpo.

El estudio, publicado en el número del 20 de marzo de 2003, de la revista *Nature*, demuestra que el VIH-1, cepa común del virus que causa el SIDA, utiliza una estrategia no observada antes en otros virus para escapar al ataque de los anticuerpos, una de las armas principales del sistema inmune contra virus y bacterias invasores.

Los virus varían típicamente la secuencia proteica, o epitope, de la cubierta viral que actúa como estación de acoplamiento para los anticuerpos. Esta variación altera la región de acoplamiento del virus y evita que los anticuerpos se unan y ataquen al virus para su destrucción. El VIH-1, en contraste, cambia continuamente la disposición de las grandes moléculas de azúcar sembradas a lo largo de su capa proteica gp120/41 de modo que se obstruyan las regiones de acoplamiento para los anticuerpos.

"Los nuevos datos sugieren una función más activa para los anticuerpos neutralizantes contra el VIH-1 en la contención del virus y un mecanismo inesperado de escape del virus."

- George M. Shaw

El equipo de investigación, conducido por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes George M. Shaw, de la Universidad de Alabama en Birmingham (UAB), apodó al mecanismo escudo de glicano cambiante, y dijo que el descubrimiento fue sorprendente. Shaw y sus colegas estaban muy sorprendidos por la rapidez y el grado con los que la población de virus replicantes escapaba al reconocimiento de los anticuerpos de pacientes infectados.

Antes de que obtuviéramos estos resultados, la función de los anticuerpos que combaten el virus que causa el SIDA no estaba totalmente clara. Los nuevos datos sugieren una función más activa para los anticuerpos neutralizantes contra el VIH-1 en la contención del virus y un mecanismo inesperado de escape del virus, dijo.

Encontramos que los epitopes neutralizantes del virus no cambiaban, sino que por el contrario mutaban otras partes de la cubierta viral, generalmente de forma que se modificaban los aminoácidos específicos a los cuales los carbohidratos se unen normalmente, dijo Shaw. Estos cambios en las moléculas de glicano previenen la unión de los anticuerpos neutralizantes a la superficie del virus mediante una inhibición estérica, permitiendo así que el virus evite la eliminación mediada por anticuerpos.

Los resultados demuestran que el sistema inmune intenta combatir al VIH, y ofrecen una explicación del motivo por el que el virus gana la batalla frecuentemente, dijo. El escudo de glicano muta más rápido de lo que el sistema inmune puede cambiar para mantener el ritmo.

Shaw dijo que a pesar de los recursos del virus hay esperanza de que se pueda desarrollar una vacuna eficaz para proteger a las personas que no se encuentran infectadas pero que están en riesgo de infectarse. A pesar de que es obvio que los anticuerpos neutralizantes no pueden eliminar totalmente al VIH-1 de los pacientes infectados, el hecho de que sean lo suficientemente potentes como para producir la eliminación secuencial de una población de virus tras otra sugirió que si se vacuna contra el VIH-1 con un inmunogén apropiado a los pacientes no infectados, es concebible que los anticuerpos neutralizantes generados mediante esta metodología puedan tener un impacto mucho mayor, dijo.

Mejor aun, dijo Shaw, puede ser la idea de combinar un inmunogén que genere anticuerpos neutralizantes con otros componentes del sistema inmune humano, incluyendo linfocitos T citotóxicos.

Durante el curso de su trabajo, Shaw y sus colegas desarrollaron una nueva estrategia para detectar a los anticuerpos contra el VIH-1 que evitan la entrada del virus en las células humanas. Los investigadores pensaron que dado que las variantes de VIH-1 que son resistentes a las drogas antirretrovirales se pueden detectar en la circulación sanguínea de los pacientes con SIDA, si los anticuerpos neutralizantes estuvieran presentes y afectaran la replicación del virus *in vivo*, entonces mediante el análisis de pacientes en busca de cepas de virus que se hubieran vuelto resistentes a los anticuerpos, ellos podrían deducir su presencia y su actividad biológica.

Utilizando una versión modificada de un ensayo de laboratorio que se había desarrollado previamente para estudiar la resistencia viral a drogas, los investigadores demostraron que no sólo había anticuerpos neutralizantes contra VIH-1, sino que éstos eran lo suficientemente potentes como para

eliminar totalmente de la circulación sanguínea de pacientes a las cepas sensibles del virus, en cuestión de semanas. El inconveniente fue que estas cepas más débiles fueron substituidas por otras cepas del virus que resultaron resistentes a cualquier batería nueva de anticuerpos neutralizantes.

Los investigadores después examinaron los cambios genéticos en el VIH-1 que dieron lugar al fenotipo resistente a la neutralización y descubrieron mutaciones en la cubierta viral que produjeron cambios en la unión de las moléculas de glicano.

El descubrimiento indica que el virus contiene una cara silenciosa integrada por masas de grandes moléculas de glicano que ocultan su verdadera naturaleza al sistema inmune. Sin embargo, para que el VIH-1 atraiga a las células CD4, parte de su maquinaria de ataque, incluyendo su superficie de unión a receptores y lazos variables de proyección, debe seguir siendo accesible a los receptores celulares para el virus. El escudo de glicano cambiante, junto a otros mecanismos tendientes a evitar a los anticuerpos, contribuye a este proceso, dijo Shaw.

Cuando el virus infecta inicialmente a una persona carente de inmunidad contra el VIH, éste puede crecer sin restricción hasta que el primer grupo de anticuerpos se desarrolle y que reconozca a las proteínas que sobresalen o que se encuentran en el interior de los agujeros del escudo. Pero para entonces, el escudo de glicano del virus ha mutado de forma aleatoria, así como otras regiones de la cubierta, para descubrir distintas áreas en funcionamiento, confiriendo una fuerte ventaja de supervivencia a las partículas virales que ahora no pueden ser vistas por los anticuerpos, que también cambian su estructura en búsqueda del virus. Pero el gato (el sistema inmune) no puede alcanzar al ratón (el virus), dijo Shaw.

El virus cambia su cara silenciosa de forma tal que estas grandes moléculas de azúcares evitan a los anticuerpos nuevos que se desarrollan en el paciente. De esta forma, el virus mantiene la capacidad de evitar el ataque de cada ronda sucesiva de anticuerpos que se desarrolla, dijo. Shaw acentuó que el mecanismo del escudo de glicano cambiante que evita a los anticuerpos, aunque es nuevo, sólo es uno de los varios mecanismos utilizados por el VIH-1 para asegurar la persistencia viral en presencia de un repertorio de anticuerpos cambiantes. Lo difícil, sugirió, es comprender a estos mecanismos múltiples de una forma más completa y encontrar el talón de Aquiles. Aún no lo logramos.

Otros investigadores que trabajaban con Shaw incluyen a Peter Kwong del Centro de Investigación de Vacunas de los Institutos Nacionales de la Salud; a los investigadores de la Universidad de Princeton, Natalia Komarova y Martin Nowak; y a los investigadores de la UAB, Xiping Wei, Julie Decker, Shuyi Wang, Huixiong Hui, Jesus Salazar-Gonzalez, Maria Salazar, Michael Saag, J. Michael Kilby, John Kappes, Xiaoyun Wu y Beatrice Hahn.