

09 DE DICIEMBRE DE 2004

Variaciones genéticas podrían ayudar a vencer la infección del VIH

Un equipo de investigadores que en parte se encuentra en Sudáfrica ha identificado un conjunto clave de moléculas del sistema inmune que ayuda a determinar cuán eficientemente una persona resiste la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El trabajo demuestra que las madres con un tipo específico de estructura genética pueden tener una menor propensión a transmitir el VIH a su descendencia.

El descubrimiento tiene implicaciones importantes para el desarrollo de vacunas para combatir la epidemia de SIDA, según dice Bruce D. Walker, investigador del Instituto Médico Howard Hughes. Walker es uno de los líderes del proyecto y es profesor de medicina en la Facultad de Medicina de Harvard y director del Centro de Investigación de SIDA Partners del Hospital General de Massachusetts.

"El instituto abrió sus puertas en julio de 2003 y en diciembre de 2004 se publicó un artículo en *Nature* con un primer autor que es sudafricano y que no hacía investigación cuando llegamos debido a la falta de oportunidades."

— **Bruce D. Walker**

La investigación también ofrece una perspectiva interesante sobre la evolución simultánea de un patógeno y de su huésped humano. "Esto es lo más cerca que hemos estado de poder observar cómo un patógeno afecta la evolución de la población humana", dijo Walker.

Los otros líderes del proyecto fueron Philip Goulder, profesor asistente de medicina del Centro de investigación del SIDA Partners, y Hoosen (Jerry) Coovadia, profesor de investigación de VIH/SIDA en la Facultad de Medicina Nelson R. Mandela de la Universidad de KwaZulu-Natal. Un artículo que describe su trabajo fue publicado en el número del 9 de diciembre de 2004, de la revista *Nature*.

Los investigadores que estudian el SIDA se han preguntado por mucho tiempo por qué las personas tienen distintas respuestas a la infección por el

VIH. “En algunas personas la enfermedad progresa rápidamente en uno o dos años, mientras que otros todavía se encuentran bien después de 20 años”, dijo Walker. “La gama de resultados es variable”.

Para estudiar el interrogante, Walker y sus colegas se centraron en las moléculas del antígeno leucocitario humano (HLA, por sus siglas en inglés) de clase I que se encuentra en la mayoría de las células del cuerpo. Cuando una célula se infecta con un virus, las moléculas HLA toman pedazos de las proteínas hechas por el virus y exhiben fragmentos de las mismas en la superficie celular. Otras células del sistema inmune reconocen a las proteínas extrañas presentadas por las moléculas HLA y eliminan a la célula infectada, conteniendo de tal modo la infección.

El equipo de investigación encontró que la respuesta de un individuo a la infección por el VIH depende mucho de las variedades -o alelos- de los genes que codifican para las moléculas de HLA que tiene la persona. Pero no todas las categorías de genes HLA son igualmente importantes. Los alelos de HLA de clase I se dividen en tres categorías -HLA-A, HLA-B y HLA-C-. Los alelos específicos de HLA-B generan inmunorrespuestas mucho más fuertes que otros alelos de HLA. Por ejemplo, en un estudio de 706 individuos infectados en Sudáfrica que todavía no habían comenzado el tratamiento, se vio que el tipo de alelos HLA-B que tiene una persona afecta la cantidad de virus en sangre, el número de las células CD4 que tiene una persona (una medida común del bienestar del sistema inmune) y la reacción inmune contra las proteínas hechas por el VIH. En cambio, se vio que distintos alelos de los genes de HLA-A y de HLA-C no tenían ningún efecto en la respuesta inmune.

“Los alelos B hacen la mayor parte del trabajo”, dijo Walker. Quienes desarrollan vacunas, por lo tanto, deben prestarle mucha atención a las respuestas generadas por los alelos HLA-B, “dado que éstos parecen ser los alelos más importantes que influyen en la carga viral”.

La participación de los alelos HLA-B fue particularmente interesante para los investigadores, puesto que los alelos HLA-B son mucho más diversos que los alelos HLA-A o HLA-C en las poblaciones humanas. Los inmunólogos han especulado frecuentemente que la mayor diversidad de los alelos HLA-B indica que han sido importantes durante la historia humana para el rechazo de ataques de otros patógenos. Por ejemplo, fuerzas evolutivas podrían haber promovido la diversificación de los alelos HLA-B de modo que las poblaciones humanas presentaran una defensa multifacética contra las infecciones.

En el artículo de *Nature*, Walker y sus colegas señalan que la influencia evolutiva de la epidemia del VIH en los alelos HLA-B ya se puede observar en los descendientes de madres infectadas con VIH. Las madres con alelos protectores pasan la infección del VIH a sus niños menos a menudo que las madres con alelos que son menos eficientes para detener la progresión de la enfermedad. Como consecuencia, se esperaría que la frecuencia de los alelos protectores creciera en la población.

Los investigadores realizaron gran parte de su trabajo en el nuevo Instituto de Investigación Médica Doris Duke, en Durban, que es la ciudad más grande de la provincia KwaZulu-Natal de Sudáfrica. La provincia está en el epicentro de la epidemia del VIH en el África subsahariana. En la provincia KwaZulu-Natal, un tercio de las mujeres embarazadas están infectadas con el VIH y en Durban, la prevalencia entre las mujeres embarazadas excede el 50 por ciento.

El investigar al SIDA en Sudáfrica “es una de las cosas con las que estamos más entusiasmados”, dijo Walker. Basándose en experiencias anteriores de investigación realizadas en el país, Walker y varios colegas asociados a la Facultad de Medicina de Harvard y al Hospital General de Massachusetts sabían que Sudáfrica tenía científicos muy talentosos. Pero también estaban conscientes de que esos investigadores generalmente no tenían la ayuda financiera para perfeccionarse profesionalmente.

“Decidimos imponernos metas altas”, dijo Walker. “Decimos construir el mejor instituto de investigación biomédica del mundo y ponerlo justo en el centro de la peor epidemia de VIH del mundo, porque sabíamos que eso facilitaría la realización de la ciencia que se necesitaba para comprender la razón por la que la epidemia es tan mala allí, así como el desarrollo de vacunas”.

El financiamiento de la Fundación Caritativa Doris Duke a través del Hospital General de Massachusetts permitió la construcción del instituto en la Facultad de Medicina Nelson R. Mandela de la Universidad de KwaZulu-Natal. “El instituto abrió sus puertas en julio de 2003 y en diciembre de 2004 se publicó un artículo en *Nature* con un primer autor que es sudafricano y que no hacía investigación cuando llegamos debido a la falta de oportunidades”, dijo Walker.

Photini Kiepiela, el primer autor del artículo e investigador del instituto, concuerda en que el establecimiento del instituto fue crítico en la generación de los nuevos resultados. “El propósito de hacer este trabajo aquí es formar a científicos sudafricanos locales. [Y] si no hubiera sido por este instituto, no habría sido posible hacer este trabajo aquí”.