

20 DE AGOSTO DE 06

Forma en la que el VIH “agota” a las células T asesinas

Científicos estadounidenses y surafricanos que trabajaban en el epicentro de la epidemia del SIDA en Sudáfrica han descubierto cómo el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) “agota” a las células T asesinas, que de otra manera atacarían al virus. Los investigadores encontraron que el VIH puede simplemente “apagar” las células T funcionales usando un interruptor molecular de las células. En estudios de tubo de ensayo, sin embargo, los científicos demostraron que podrían devolverle el vigor a las células T asesinas bloqueando el interruptor inhibitorio, que se llama muerte programada-1 (PD-1, por sus siglas en inglés).

El autor senior del estudio, Bruce Walker, investigador del Instituto Médico Howard Hughes en el Hospital General de Massachusetts, dijo que el estudio clínico de drogas que bloqueen el interruptor PD-1 podría comenzar muy pronto, puesto que ya existen tales drogas. Sin embargo, advirtió que estas clases de drogas podrían causar efectos secundarios serios, incluyendo reacciones autoinmunes que activen el sistema inmune para atacar el cuerpo. Walker agregó que es probable que los descubrimientos tengan aplicaciones en el entendimiento de otras enfermedades virales crónicas.

"Queríamos determinar si estas células T habían sido dañadas de forma irremediable o programadas erróneamente. Y encontramos que podían funcionar; sólo habían sido apagadas."

- Bruce D. Walker

Los resultados de Walker y sus colegas fueron publicados en una publicación avanzada en Internet el 20 de agosto de 2006, por la revista *Nature*. Walker también se encuentra en el Centro Partners de Investigación de SIDA y en la Facultad de Medicina de Harvard. Otros coautores eran de la Universidad de KwaZulu Natal en Sudáfrica, de la Universidad de Oxford, del Instituto del

Cáncer Dana-Farber de la Facultad de Medicina de Harvard, de la Facultad de Medicina de la Universidad Emory y del Instituto Wistar.

“Se ha sabido por mucho tiempo que las personas infectadas con el VIH tienen muchas células inmunes específicas para el VIH que uno pensaría que combaten activamente el virus”, dijo Walker. “Pero ha sido difícil entender por qué incluso en estadios tardíos de la enfermedad, cuando uno todavía puede medir una gran cantidad de estas células inmunes, ellas no parecen controlar el virus para nada”.

Una pista importante de por qué las células T asesinas dejan de funcionar después de la infección provino de estudios anteriores en ratones, que fueron publicados por el coautor Rafi Ahmed de Emory. Ahmed encontró que la infección viral crónica inhibe activamente las células T activando la vía inhibitoria PD-1 de las células. También encontró que el bloqueo de la vía PD-1 en ratones restauraba la función de las células T y reducía la cantidad de virus en sangre de los animales, que se conoce como carga viral. Los estudios de Ahmed demostraron que el bloqueo de PD-1 rejuvenecía a las células T asesinas, que atacan virus directamente, pero no se investigó las células T ayudantes, que movilizan el sistema inmune contra infecciones.

Los resultados de Ahmed incitaron a Walker y a sus colegas a explorar el papel de la vía PD-1 en una población grande de pacientes infectados con VIH en la provincia KwaZulu-Natal de Sudáfrica. La provincia está en el epicentro de la epidemia del VIH en el África subsahariana; un tercio de las mujeres embarazadas de allí están infectadas con el VIH. Los investigadores realizaron muchos de sus trabajos en el Instituto de Investigación Médica Doris Duke, en Durban. Durban es la ciudad más grande de KwaZulu-Natal, y el predominio de VIH en mujeres embarazadas en la ciudad excede el 50 por ciento.

Los estudios en el laboratorio de Sudáfrica encontraron que la PD-1 estaba activada de forma significativa en 71 pacientes infectados con el VIH que todavía no habían comenzado el tratamiento antiviral. En un estudio diferente, los investigadores demostraron que la PD-1 también estaba activada en las células T de personas con el virus Epstein-Barr, que es una infección persistente, pero mucho menor en las células T de personas inmunizadas con el virus vaccinia, que es un virus vivo usado como vacuna contra la viruela que se elimina eficazmente por el sistema inmune. Según Walker, esos resultados indican que la activación de la vía PD-1 ocurre durante la respuesta general del sistema inmune a la infección viral.

En los estudios de tubo de ensayo, los investigadores demostraron que una mayor expresión de PD-1 se asociada con un “agotamiento” funcional más severo de las células T asesinas específicas para el VIH. Los estudios demostraron claramente que cuanto mayor es la expresión de PD-1, mayor es la carga viral y más bajo el número de células T ayudantes, dijo Walker.

Cuando compararon la activación de PD-1 en muestras de sangre de cuatro pacientes antes y después de la terapia antiviral, encontraron que la expresión de PD-1 cayó cuando el tratamiento comenzó. “Llegó a estar muy claro a partir de este análisis que el virus llevaba realmente a estos altos niveles de expresión de PD-1, y que uno podría cambiar realmente el nivel de PD-1 eliminando el antígeno viral con drogas”, dijo Walker. Un antígeno es una proteína en el virus u otro agente infeccioso que activa una reacción inmune.

Walker dijo que uno de los resultados claves del equipo emergió de sus estudios de tubo de ensayo que demostraron que el bloqueo de la vía PD-1 podía restaurar la función de las células T asesinas agotadas. “Queríamos determinar si estas células T habían sido dañadas de forma irremediable o programadas erróneamente”, dijo. “Y encontramos que podían funcionar; sólo habían sido apagadas”.

De forma similar, los investigadores también encontraron que el bloqueo de la PD-1 restauraba la función de las células T ayudantes. “Éste fue el descubrimiento más llamativo, porque la mayoría de los pacientes que estudiamos no tenía un nivel perceptible de estas células específicas para el VIH; pero tan pronto como bloqueamos la vía PD-1, tuvieron una tonelada de ellas”, dijo Walker.

Los descubrimientos de los investigadores podrían conducir inmediatamente a la aplicación clínica, aunque el Walker advirtió contra el sobreoptimismo. “Obviamente, la gran pregunta es si uno podría manipular esta vía en las personas infectadas con VIH para volver a encender estas células T y controlar mejor el virus”, dijo. “Y las drogas para bloquear esta vía ya se han desarrollado para el cáncer, así que la pregunta debería poder responderse en el futuro muy cercano.

“Sin embargo, se debe proceder con mucha precaución, porque si se invierte un interruptor inmunorregulador que el cuerpo ha decidido apagar, se pueden activar problemas inmunológicos serios tales como la autoinmunidad”, hizo notar Walker. Y a pesar de que una estrategia clínica ideal sería intentar apagar la PD-1 sólo en las células T específicas para el VIH, las técnicas para una inhibición tan específica no existen, dijo.

Los investigadores también están explorando la medición de PD-1 como herramienta de diagnóstico, dijo Walker. “Actualmente, sólo contamos el número de células T ayudantes para decidir cuando tratar a alguien, pero nos entusiasma la posibilidad de que el agregado de la medición de PD-1 pueda decirnos más sobre la probabilidad de progresión de la enfermedad y la necesidad de tratamiento en las personas infectadas”, dijo.

Walker dijo que los científicos saben poco sobre el propósito evolutivo de una vía que desactive un componente tan importante del sistema inmune frente a un ataque viral. “Puede ser que en el medio de una batalla que ve que no está ganando, el cuerpo hace un ajuste para intentar coexistir”, dijo. “Pero realmente no lo sabemos en este momento”.

Walker enfatizó que el estudio no se habría podido realizar sin la colaboración en curso de su grupo con la Universidad de KwaZulu Natal. “Éstos son estudios que simplemente no se habrían podido realizar en los Estados Unidos”, dijo. “A pesar del hecho de que estos pacientes en África viven en la pobreza y en áreas rurales, nos es más fácil obtener su cooperación en tales estudios que la de pacientes en los Estados Unidos”.

“Fue con la ayuda clave de la Fundación Caritativa Doris Duke y la Facultad de Medicina Nelson Mandela que hemos podido construir un instituto de investigación biomédica y desarrollar esta rica colaboración internacional que nos permite estudiar la epidemia del VIH en su epicentro, para obtener conocimiento que no podríamos obtener en ningún otro lugar”, dijo.