

16 DE MARZO DE 07

Inspección del árbol genealógico del VIH para encontrar formas de bloquear el “escape inmune”

Las reglas cambian constantemente en las batallas ardientes entre el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y las células T de un paciente infectado. Las células T se adaptan continuamente para reconocer las proteínas del VIH y alertar al sistema inmune para que lance un ataque. Pero el virus persevera porque tiene una capacidad de mutar excepcional -tomando así formas mutantes que pueden escapar la vigilancia inmune-.

El escape inmune hace que el VIH sea más peligroso porque el virus no puede ser dominado por el sistema inmune. Mediante el trabajo que realizan los investigadores para desarrollar una vacuna que asista al sistema inmune en su batalla contra el VIH, intentan conocer exactamente qué mutaciones permiten que el virus evada la detección.

"Estas nuevas técnicas bioinformáticas, junto con los datos inmunológicos funcionales generados en tiempo real, a medida que la epidemia se expande, serán críticos para que el diseño de vacunas contra el VIH trate la enorme variabilidad del virus."

- Bruce D. Walker

Inicialmente se pensaba que realizando el análisis cruzado de mutaciones del VIH se podría definir las que habían surgido como resultado del escape inmune e identificar regiones del genoma viral que son importantes para el reconocimiento por parte de las células T.

La nueva investigación realizada por un equipo de científicos que incluye al investigador del Instituto Médico Howard Hughes Bruce Walker, ha establecido que la precisión de este tipo de análisis puede variar debido a los muchos subtipos de VIH que circulan globalmente. Esto se debe a que algunas de las mutaciones representan diferencias históricas de subtipo o de linaje en lugar de mutaciones que han surgido como resultado de la presión de selección inmune.

Walker y sus colegas han encontrado que la identificación de la presencia de estos linajes múltiples del VIH puede mejorar mucho la exactitud de los análisis genéticos. Además, los métodos estadísticos para aclarar tales relaciones filogenéticas entre secuencias genómicas virales les darán a los virólogos nuevas pistas sobre la evolución de los virus y la forma en la que los virus se alteran a sí mismos a medida que se adaptan al sistema inmune.

Los investigadores publicaron su nueva metodología en el número del 16 de marzo de 2007, de la revista *Science*. Bette Korber del Laboratorio Nacional Los Alamos y del Instituto Santa Fe fue la autora senior del artículo. Walker se encuentra en el Centro de Investigación de SIDA Partners del Hospital General de Massachusetts, Facultad de Medicina de Harvard. Otros coautores eran de Investigación Microsoft, de la Universidad de Washington y del Hospital Real de Perth, en Australia.

En un estudio anterior, el coautor Simon Mallal y sus colegas en el Hospital Real de Perth revelaron que las secuencias genéticas virales aisladas de un grupo de pacientes en Perth presentaban evidencia clara de la selección inmune guiada por el huésped durante la infección.

“Ese fue un estudio seminal, porque demostró que la biología del sistema inmune humano afectaba la forma en la que el VIH estaba evolucionando debido a estos genes inmunes”, dijo Korber. “Pero los métodos utilizados no tomaban en cuenta la posibilidad de que distintos linajes del virus podían estar presentes y podían afectar el análisis”, dijo.

“El desafío para el diseño de vacunas contra el VIH es determinar las vías mutacionales precisas que el virus utiliza para escapar a la detección”, dijo Walker. “Los métodos existentes no distinguían entre el escape inmune real y las diferencias históricas entre los subtipos del VIH”.

En el nuevo estudio, Korber, Walker y sus colegas reanalizaron los datos de Perth utilizando una nueva técnica estadística que podía rastrear la forma en

la que múltiples subtipos genéticos del virus habían evolucionado en pacientes individuales. El tomar en cuenta estos efectos de linaje, dijo Korber, originó “una imagen muy diferente de la naturaleza específica de la selección inmune que ellos habían publicado en el artículo original”.

Los investigadores se centraron en los genes virales para dos proteínas del VIH. La imagen genética que emergió de esos experimentos reveló que la muestra —que previamente se creía homogénea— en realidad contenía más de un subtipo genético del virus. La presencia de subtipos múltiples comprometería la exactitud del análisis genético, dijeron Korber y Walker. Incluso entre estos subtipos, los investigadores encontraron “subgrupos” genéticos distintos que comprometerían aún más la exactitud de los análisis genéticos del escape inmune. La nueva metodología debería mejorar la exactitud de los análisis futuros al tener en cuenta las relaciones filogenéticas entre secuencias genéticas virales, dijeron.

“Estas nuevas técnicas bioinformáticas, junto con los datos inmunológicos funcionales generados en tiempo real, a medida que la epidemia se expande, serán críticos para que el diseño de vacunas contra el VIH trate la enorme variabilidad del virus”, dijo Walker.

“Esta metodología es generalmente aplicable a otros virus y a otros estudios del VIH”, dijo Korber. “Por ejemplo, mis colegas y yo la estamos utilizando para averiguar si en el momento de la transmisión, hay diferencias genéticas en el virus transmitido, en comparación con el virus que existe en una infección crónica. Toda esta clase de información puede ayudar a los que desarrollan vacunas tomen decisiones inteligentes sobre qué componentes necesitan ser incluidos en una vacuna para dar cobertura máxima a la población”.

Korber dijo que el nuevo análisis también indicó que las mismas características genéticas del VIH que le pueden permitir al virus escapar la detección inmune en una persona podrían hacer que el virus sea susceptible a la detección en otra persona. Tal comprensión también será importante en la formulación de vacunas con la suficiente variación para ser máximamente eficaces en muchas personas, dijo ella. “Si se tiene esas variantes en una vacuna, se podría no sólo conseguir una cobertura mejor de la población en primer lugar sino que también se podría bloquear las rutas de escape inmunes comunes”, dijo ella.

“Este proyecto es un gran ejemplo de personas en múltiples disciplinas que trabajan conjuntamente para obtener una nueva comprensión de una enfermedad que está devastando grandes áreas del globo”, dijo Walker.

Korber y sus colegas están aplicando su método para analizar los genes para todas las proteínas producidas por el genoma del VIH, además de los dos publicados en el estudio de *Science*, para obtener más conocimiento sobre la maquinaria de escape inmune.