



Dos estudios del ISCIII sobre VIH revelan nuevo conocimiento sobre cambios en el sistema inmunológico

- Uno de los artículos, publicado en la revista *Journal of Biomedical Science*, revela que la viremia de bajo grado del VIH incrementa la activación y senescencia celular, lo que podría aumentar el riesgo de padecer enfermedades como el cáncer.
- Los resultados de un segundo artículo, publicado en la revista *Frontiers in Pharmacology*, acercan más la posibilidad de ‘reprogramar’ el sistema inmunitario para eliminar el reservorio viral de personas con VIH.
- Las investigaciones se han desarrollado por parte de los grupos de Maite Coiras y Verónica Briz, del Centro Nacional de Microbiología del ISCIII. El domingo día 1 de diciembre se conmemora un nuevo Día Mundial del Sida.

29 de noviembre 2024. Dos equipos del Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) han publicado dos artículos que revelan nuevo datos sobre la relación entre el virus del VIH y los cambios que produce esta infección en el sistema inmunológico. Los resultados de ambas investigaciones se han publicado, respectivamente, en las revistas [Frontiers in Pharmacology](#) y [Journal of Biomedical Sciences](#).

La difusión de ambos trabajos coincide con una nueva celebración del **Día Mundial del Sida**, que cada año se conmemora el 1 de diciembre.

Mientras uno de los estudios aporta nuevo conocimiento sobre la viremia de bajo grado, la senescencia celular y el riesgo de enfermedades como el cáncer, el segundo sugiere una nueva estrategia basada en tratamientos transitorios con fármacos inmunomoduladores para reprogramar el sistema inmunitario y mantener controlada el reservorio viral en ausencia de tratamiento antirretroviral.



Viremia de bajo grado en VIH, senescencia celular y riesgo de enfermedad

En el caso del artículo [publicado en la revista *Journal of Biomedical Science* un artículo](#), la primera autora es Violeta Lara Aguilar y está liderado por Verónica Briz, ambas del Centro Nacional de Microbiología. La investigación revela nuevos datos acerca del impacto de la viremia de bajo grado en el sistema inmunitario de personas con VIH que reciben tratamiento antirretroviral a largo plazo, principalmente basado en inhibidores de la integrasa.

Las investigadoras han identificado una huella inmunológica desfavorable en individuos VIH con viremia de bajo grado, definida como el ARN del VIH en plasma entre 50 y 200 copias/mL, tratados con inhibidores de la integrasa, una huella relacionada con elevados niveles de activación y senescencia celular. Este fenómeno podría desembocar en un agotamiento inmunológico acelerado, lo que podría aumentar en estos pacientes el riesgo de acontecimientos graves no ligados al VIH, como neoplasias malignas y enfermedades cardiovasculares.

El tratamiento antirretroviral ha mejorado la calidad de vida de muchas personas con infección por VIH, aunque no ha logrado revertir por completo los efectos de la infección vírica en el sistema inmunitario. Se ha demostrado que el VIH provoca una desregulación de las respuestas inmunitarias, que conduce a un agotamiento del sistema inmunitario en las personas con VIH en comparación con la población general, lo que conlleva un mayor riesgo de desarrollar comorbilidades. El VIH replica principalmente en los linfocitos T, causando un fallo progresivo del sistema inmunitario. En este sentido, estudios recientes han mostrado que cualquier nivel detectable de viremia del VIH se asocia con acontecimientos graves no relacionados con el SIDA, como cáncer y alteraciones cardiovasculares, entre otros.

Los resultados de esta investigación revelan que las personas con VIH mostraban un perfil inmunitario diferente a la población general, con mayor activación, senescencia e inflamación celular, y diversos cambios que afectan a células CD4+/CD8+, IL-13 y células T CD8+ *naive*, entre otros.

Las investigadoras concluyen que la viremia de bajo grado entre 50 y 200 copias/mL conduce a una reducción de la actividad citotóxica y a una disfunción de las células T, que podría afectar a la producción de citoquinas, que serían incapaces de controlar y eliminar células infectadas. Además, el aumento de marcadores de senescencia sugiere una pérdida progresiva de la memoria inmunológica y una reducción de la capacidad proliferativa de las células inmunitarias. Este agotamiento inmunológico acelerado podría contribuir al riesgo de aparición de patologías asociadas al envejecimiento, lo que pone de relieve la necesidad de paliar el impacto de la viremia de bajo grado en estos individuos.



‘Reprogramar’ el sistema inmunitario para eliminar el reservorio viral del VIH

La segunda de las investigaciones, también llevada a cabo desde el Centro Nacional de Microbiología del ISCIII, ha concluido que el tratamiento con fármacos inmunomoduladores como ponatinib, unido a la terapia antirretroviral, puede ser eficaz para potenciar la actividad antiviral de células citotóxicas y contribuir a la eliminación del reservorio viral en casos de infección por el virus VIH-1.

Los resultados del artículo, liderado por el grupo de Mayte Coiras desde el Centro Nacional de Microbiología del ISCIII, [se han publicado en la revista *Frontiers in Pharmacology*](#). Con este estudio piloto, se ha demostrado in vitro que el tratamiento a corto plazo con agentes inmunomoduladores puede representar un método alternativo para reprogramar progresivamente el sistema inmunitario contra el reservorio vírico del VIH.

En la investigación han participado 23 pacientes tratados con ponatinib, un inhibidor de la tirosina cinasa (ITC) que se utiliza contra la leucemia mieloide crónica (LMC), y que también ha demostrado ser eficaz contra la infección por VIH-1 in vitro. El estudio ha evaluado, en células mononucleares de sangre periférica, la capacidad de este fármaco de inducir el desarrollo de poblaciones celulares citotóxicas con actividad anticancerosa y antiviral. Estos resultados alientan la posibilidad de utilizar este tratamiento en ensayos clínicos de personas con VIH, una infección que actualmente no puede curarse debido a los reservorios virales de larga duración formados por células T CD4+ infectadas de forma latente.

En este estudio longitudinal, se ha analizado la capacidad de ponatinib para inducir una respuesta antiviral frente a la infección por VIH-1 en células mononucleares de sangre periférica (CMSP) obtenidas de personas con LMC previamente tratadas con imatinib durante una mediana de 10 años que cambiaron a ponatinib durante 12 meses para potenciar la respuesta anticancerosa antes de suspender el tratamiento con cualquier ITC.

Los resultados muestran que los linfocitos T CD4+ son resistentes a la infección por el VIH-1 durante el tratamiento con ponatinib y hasta 1 año después de retirar el fármaco, por lo que este estudio sugiere una nueva estrategia en la que los pacientes con VIH-1 podrían realizar tratamientos transitorios con fármacos inmunomoduladores que reprogramasen el sistema inmunitario con el objetivo de mantener controladas a las células del reservorio en ausencia de tratamiento antirretroviral.



Referencia de los artículos:

- Manzanares M, Ramos-Martín F, Rodríguez-Mora S, Casado-Fernández G, Sánchez-Menéndez C, Simón-Rueda A, Mateos E, Cervero M, Spivak AM, Planelles V, Torres M, García-Gutiérrez V and Coiras M (2024) Sustained antiviral response against *in vitro* HIV-1 infection in peripheral blood mononuclear cells from people with chronic myeloid leukemia treated with ponatinib. *Front. Pharmacol.* 15:1426974. doi: 10.3389/fphar.2024.1426974.
- Lara-Aguilar V, Llamas-Adán M, Brochado-Kith Ó, Crespo-Bermejo C, Grande-García S, Arca-Lafuente S, de Los Santos I, Prado C, Alía M, Sainz-Pinós C, Fernández-Rodríguez A, Martín-Carbonero L, Madrid R, Briz V. Low-level HIV-1 viremia affects T-cell activation and senescence in long-term treated adults in the INSTI era. *J Biomed Sci.* 2024 Aug 19;31(1):80. doi: 10.1186/s12929-024-01064-z. PMID: 39160510; PMCID: PMC11334306.