

Linfocito TCD4+ (azul) infectado por VIH (amarillo)

http://news.sciencemag.org/sites/default/files/article_images/si-HIV.jpg

El paciente de Berlín

Antonio de Jesús Paz Martínez

“Ya no me puede pasar algo peor”

Esta historia sucedió en Berlín en el año 2009. Timothy Brown, un hombre caucásico de 40 años, acudió a consulta en el Departamento de Hematología, Oncología y Medicina de Transfusiones en el Hospital Charité campus Benjamin Franklin. Llevaba algún tiempo sintiéndose cansado, débil, perdiendo peso y con fiebre; después de una revisión y varios análisis clínicos, su médico el Dr. Gero Hütter le diagnosticó leucemia, un tipo de cáncer en la sangre. Pero también 10 años antes le diagnosticaron VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana). Cuatro años después de esto empezó a tomar terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), uno de los mayores descubrimientos terapéuticos logrados hasta ahora para combatir la infección; si bien no es una cura, evita el desarrollo del SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida). La TARGA consiste en una mezcla de diferentes fármacos que inhiben varias etapas del proceso de

replicación del virus; se usan combinados porque el virus muta rápidamente y si se usan separados el virus pronto se vuelve resistente. Durante todo el tiempo que tomó la TARGA no presentó otras enfermedades relacionadas con el SIDA; cuando acudió al médico no se detectó el virus en la sangre; además, el conteo de linfocitos-TCD4+ (LTCD4+) –las células del sistema inmunológico que son el principal blanco del virus y además son importantes para controlar otras infecciones– estaba normal. En pocas palabras el tratamiento estaba funcionando de maravilla.

Volviendo al tema de la leucemia de Tim, cuando alguien es diagnosticado con este padecimiento, el tratamiento consiste en quimioterapia; ésta se divide en tres fases: inducción, cuya finalidad es eliminar el 99.9% de las células leucémicas y lograr así la remisión; la consolidación, cuyo objetivo es reducir aún más el número de células leucémicas que queden en el cuerpo; y por último, la de mantenimiento cuyo fin es evitar que el cáncer vuelva después de haber desaparecido.

A Tim le dieron dos quimioterapias de inducción y una de consolidación. Todo iba viento en popa salvo que se tuvo que suspender la TARGA durante un tiempo por problemas de intoxicación por la naturaleza y la combinación de los medicamentos, pero el cáncer se estaba eliminando. Desafortunadamente, siete meses después a Tim le reapareció la leucemia (relapso) y esto le dejó a los médicos una única opción: un trasplante de médula ósea. Este trasplante es hasta el momento el único tratamiento para curar la leucemia en forma definitiva debido a un efecto conocido como “injerto contra tumor” donde las células trasplantadas inducen la muerte de las cancerosas y se conoce como inducción de apoptosis (ver en Cienciorama [una-muerte-que-sienta-bien](#)). Pero este efecto desafortunadamente también les ocurre a las células sanas y es responsable del rechazo de los trasplantes. Otros riesgos son que los trasplantes están limitados por la compatibilidad de los tejidos entre el donador y el receptor (generalmente entre familiares la compatibilidad es mayor), una alta susceptibilidad a infecciones en el momento en que se le elimina la médula ósea, y los efectos secundarios

de la radiación, que es el daño al material genético de otras células normales, que puede causar que se vuelvan cancerosas.

En el 2002 se documentó por primera vez un trasplante exitoso de médula ósea en una paciente infectada con VIH y VHC (Virus de la Hepatitis C), que también recibía TARGA. A raíz de este hallazgo fue que el Dr. Gero Hütter decidió realizar el mismo protocolo, pero modificando uno de los pasos.

Pero antes conozcamos al “pasajero indeseado”

Para poder explicar lo novedoso que hicieron el Dr. Hütter y su equipo, adentrémonos un poco en la vida y obra del VIH. Existen dos tipos de VIH, VIH-1 y VIH-2, siendo VIH-1 el causante de la pandemia mundial y el más agresivo. Ambos descienden del virus de la inmunodeficiencia simiesca o VIS (ver en Cienciorama: [los-origenes-del-vih](#)). Estos virus se pueden contraer de varias maneras: sexo sin protección (anal, vaginal u oral), por contacto de sangre con sangre (heridas por pinchazo de aguja, compartir equipo de inyección como sucede al compartir jeringas para inyectarse heroína) y transmisión de madre a hijo antes, durante o después del parto, si se alimenta al recién nacido con leche materna, por ejemplo; entre las formas menos comunes se encuentran los tatuajes, los trasplantes de órganos y tejidos, la inseminación artificial y los procedimientos médicos semi-invasivos con equipo que no tenga una correcta esterilización.

Ciclo de vida del virus

En el caso de la transmisión sexual del VIH hay cuatro pasos básicos (figura 1) (ver en Cienciorama: [virus-cercanos-de-todo-tipo](#)). El primero es cuando el VIH hace contacto con las mucosas, esto ocurre en el sexo sin protección. El virus pasa la barrera de la mucosa debido a lesiones microscópicas y es capturado por células de defensa del sistema inmunológico llamadas células dendríticas (celD).

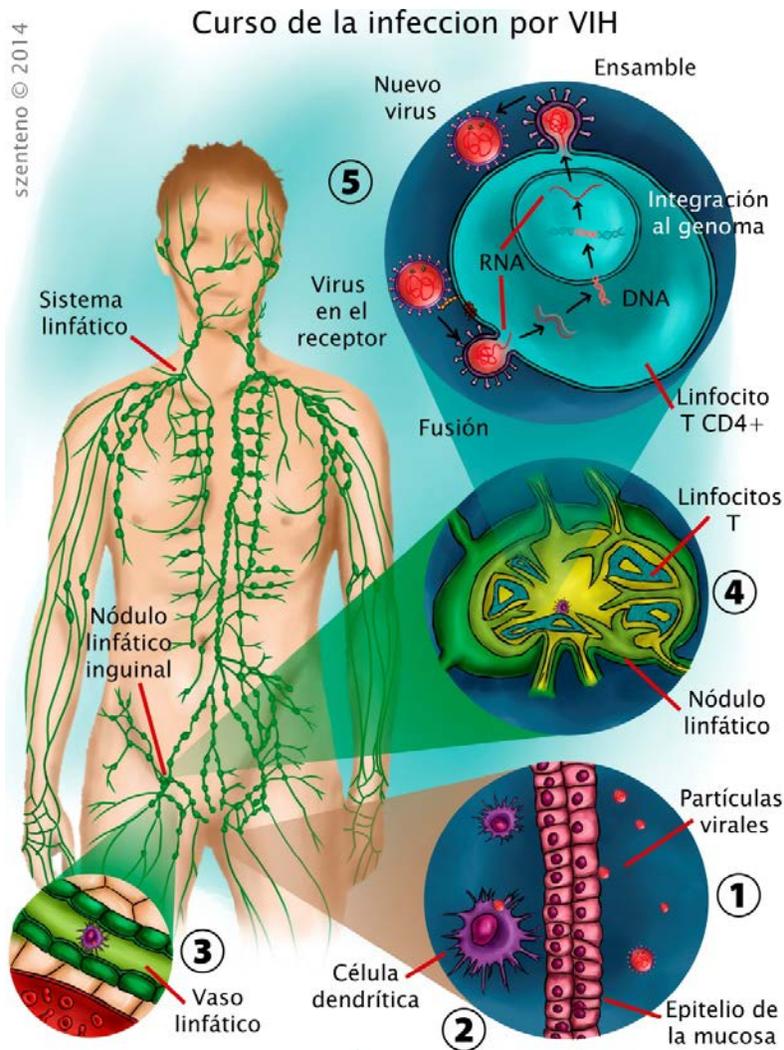


Figura 1. Curso de la infección por contacto sexual del VIH. 1) Entrada a través de las mucosas, 2) captación por parte de las células dendríticas, 3) transporte del virus a los nódulos linfáticos y 4) infección de los LTCD4+ en los nódulos que induce su muerte y debilita el sistema inmune.

Una vez dentro de las celD, ocurre el segundo paso crítico, el virus es transportado a los órganos linfoides como en un caballo de Troya (ver video de este fenómeno en: [watch?v=8sFx7e7oJjc](https://www.youtube.com/watch?v=8sFx7e7oJjc)). Las celD llevan el virus a los nódulos linfáticos donde se encuentran concentradas otras células de defensa llamadas linfocitos T CD4+ (LTCD4+), el blanco principal del virus. Finalmente se da la infección de los LTCD4+, el virus toma el control de su maquinaria celular y se genera la producción de más y más copias del VIH para finalmente en el paso crítico final, matar a los LTCD4+.

El VIH es un virus que puede infectar varios tipos de células pero el mayor daño que causa es la infección de los LTCD4+, pues éstos, que son los generales de la respuesta inmunológica, son muy importantes para combatir infecciones. Ellos dirigen la proliferación y el tipo de acción que llevarán a cabo las demás células del sistema inmunológico durante una infección, ¡sin ellos no hay quien dirija las acciones en el campo de batalla contra todas las infecciones!

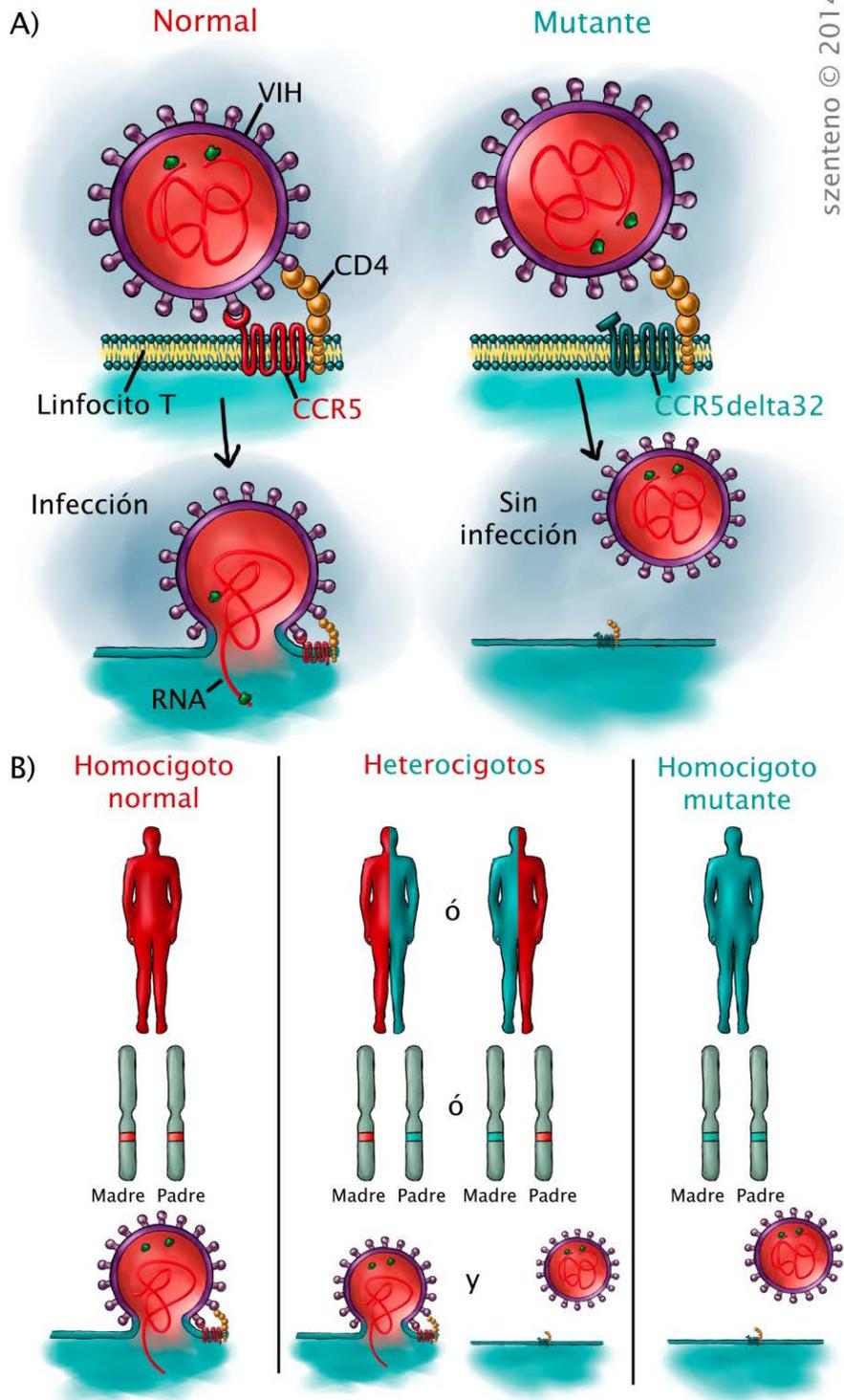
Las mutaciones ventajosas

Ahora se sabe que hay personas cuyos LTCD4+ no tienen un lugar donde el VIH se pueda pegar para infectarlos y esta importantísima condición les da inmunidad al virus, ya que éste requiere de dos proteínas clave que se encuentran en las células LTCD4+: las CD4 y CCR5 o CXCR4, hay virus que usan sólo una de estas últimas. Estas proteínas son como los porteros que le permiten la entrada al virus; las personas inmunes tienen una mutación en la proteína CCR5 que para fines prácticos la deja inservible o no abre la puerta de entrada. Las proteínas CCR5 y CXCR4 se encuentran en la membrana celular y su función es recibir señales que le indiquen a la célula a qué parte del cuerpo humano debe ir, son como una nariz que va oliendo el camino y el virus tiene la capacidad de usarlas como puerta de entrada a las células (figura 2).

La mutación de la proteína CCR5 se llama CCR5delta32 y la inmunidad sólo se da cuando el virus tiene preferencia por ella sobre la CXCR4 o cuando las personas son homocigotas para la mutación; es decir, que tanto el padre como la madre heredaron linfocitos (LTCD4+) con la proteína CCR5 inservible. Los estudios revelan que esta variante se encuentra en el 10% de la población europea, lo cual se traduce en una frecuencia de homocigotos del 1% de la población. Los individuos que poseen sólo un receptor CCR5delta32 se llaman heterocigotos y aunque no son inmunes, presentan mayor resistencia al VIH, pues tardan más tiempo en desarrollarlo aun sin tratamiento.

Usar las flaquezas como armas

Con este conocimiento el Dr. Hütter y sus colegas buscaron entre los donadores de médula ósea compatibles con Tim, alguno homocigoto para la mutación en CCR5 o CCR5delta32. Una vez identificado el donador, el trasplante se llevó a cabo exitosamente, pero comenzaron momentos muy difíciles para Tim. Había que esperar a que las células trasplantadas proliferaran en su cuerpo para evitar que infecciones oportunistas atacaran su débil sistema inmunológico. Sin embargo el primer intento no dio el resultado esperado porque la leucemia seguía proliferando. Fue necesario radiarlo nuevamente, matar las células de su médula ósea y someterlo a un segundo trasplante de médula del mismo donador. Gracias a los antibióticos administrados y al cuidado óptimo, Tim logró recuperarse. Los médicos celebraron en grande cuando los análisis arrojaron que ya era una microquimera (ver en Cienciorama: [quimeras-entre-nosotros](#)) en sangre, lo cual indicaba que el trasplante había sido un éxito.



szenteno © 2014

Figura 2. A) Se muestra la diferencia entre el CCR5 normal, que permite la entrada del VIH y el CCR5delta32 que es disfuncional y no permite la entrada del VIH. B) Para que una persona sea resistente al VIH debe ser homocigoto mutante. Si es heterocigoto tendrá cierto grado de protección frente al VIH, pero aun así se infectará. Los homocigotos para CCR5 son susceptibles al VIH.

Hoy en día Tim camina por ahí, ya no toma TARGA y ha dado negativo para el VIH debido a que las células que ahora forman su sangre y las de su sistema inmunológico ya no están infectadas por el virus. Esto fue posible porque el virus ya no tiene forma de entrar. No obstante aún tiene algunas cuantas células infectadas, llamadas macrófagos, que forman un reservorio y se encuentran en mucosas del colón. Es por esta razón que el caso de Tim se ha considerado una cura funcional.

La evolución del CCR5delta32

Tim se convirtió en la primera persona en lograr una cura funcional del VIH, pero la serie de factores que permitieron este logro son muchos, por ejemplo ¿de dónde salió el CCR5delta32 resistente al VIH? Como ya mencioné, el 10% de la población caucásica posee ese tipo de receptor, su prevalencia es bastante alta e indica que esta mutación resultó de presiones de selección.

Darwin tenía razón una vez más. En una población siempre surgirán de forma natural individuos diferentes debido a mutaciones que pueden ser letales, neutras o benéficas. Si la mutación es letal o desventajosa, los individuos que la poseen generalmente mueren o tienen menos posibilidad de dejar descendencia, y en consecuencia esa mutación no se pasa a las siguientes generaciones. Las mutaciones ventajosas obviamente confieren una ventaja a su portador, que puede tener más posibilidades de dejar descendencia al transferir la mutación a sus hijos. Las mutaciones neutras son las que no parecen afectar en nada la capacidad del individuo, por lo que no aumentan ni disminuyen su descendencia. Una mutación neutra puede dejar de serlo si cambian las presiones de selección, es decir que pase algo que motive la selección de individuos con tal o cual característica: un cambio ambiental o en la dieta o infecciones, por ejemplo. El receptor CCR5delta32 es un caso de mutación neutra y surgió en una sola ocasión después de la divergencia de los caucásicos de sus ancestros africanos hace apenas entre 1,000 y 1,200 años en la región de Escandinavia que ahora comprende a Noruega, Suecia y Dinamarca.

Después esta variante de CCR5 fue esparcida por los vikingos a Islandia, Francia, la costa Mediterránea y Rusia.

¿Qué presión de selección es responsable de que se haya seleccionado el receptor CCR5delta32 que confiere protección contra el VIH? La primera infección registrada de este virus en 1959, ocurrió de acuerdo a los reportes en el continente africano, así que no pudo haber sido este virus la presión de selección. Todo indica que la enfermedad responsable de la aparición del receptor CCR5delta32 fue otro virus: el de la viruela (figura 3) que causó una mortalidad del 30% en Europa durante dos epidemias --una en la edad media temprana y otra en el siglo XVIII-- y en periodos inter-epidémicos hasta su reciente erradicación. Como generalmente las personas contrajeron la viruela cuando tenían diez años, era una enfermedad predominantemente infantil que disminuyó bastante el potencial reproductivo, por lo tanto los individuos con resistencia al virus tenían mayores probabilidades de dejar descendencia y transmitirla. Así se convirtió en una fuerte presión de selección de CCR5delta32. Los modelos computacionales y cálculos matemáticos, indican que el virus de la viruela podría ser el responsable de haber seleccionado el receptor CCR5delta32, ya que este virus y el VIH infectan linfocitos y usan el receptor CCR5. Para fortuna de las personas que tienen esta variante, no hay efectos adversos cuando el CCR5 no funciona adecuadamente y los homocigotos son aparentemente sanos, lo cual se debe seguramente a que otros receptores “olfativos” --llamados quimiocinas-- pueden realizar el mismo trabajo.

Selección natural de CCR5delta32 por la viruela

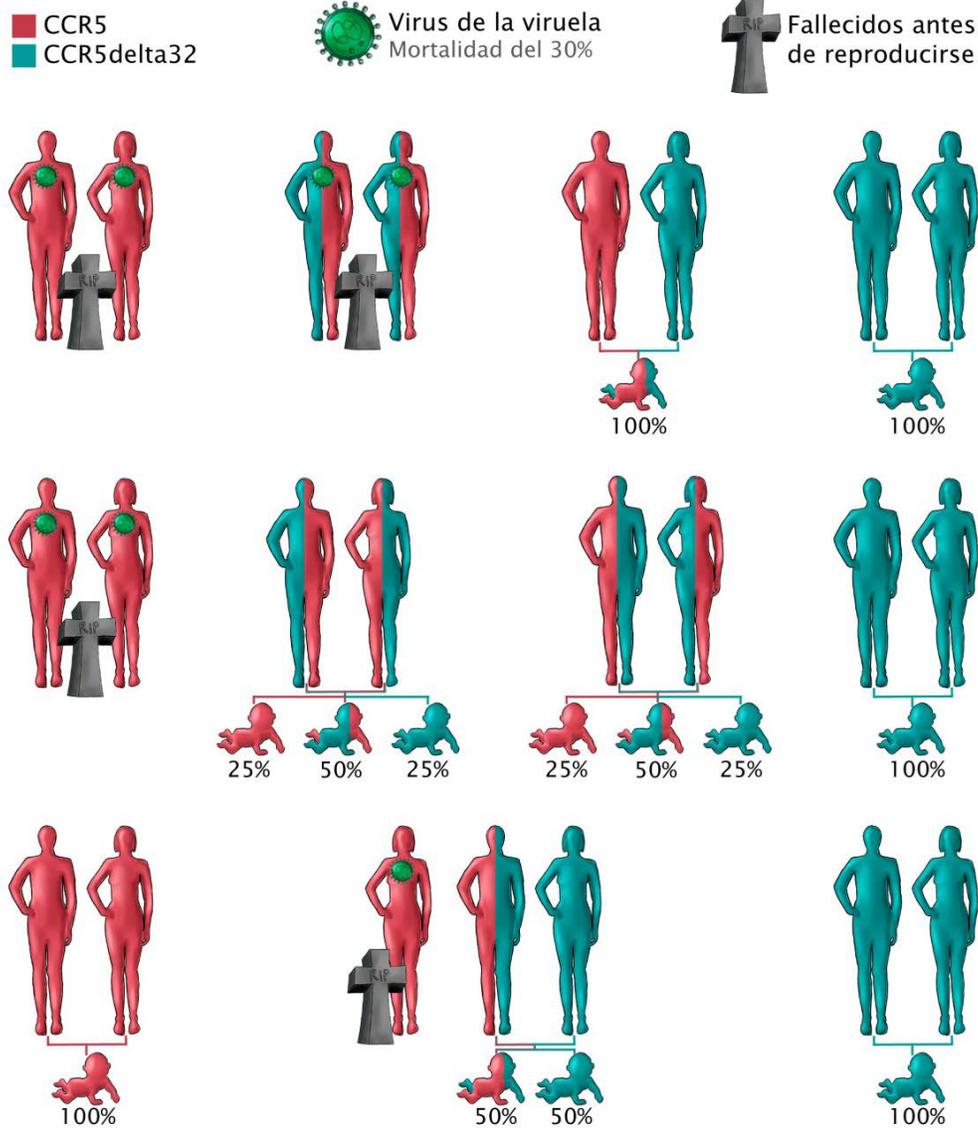


Figura 3. El CCR5delta32 se fue seleccionando de manera natural a través del tiempo por las epidemias de viruela. Los individuos que tenían dos copias de CCR5delta32 (homocigotos) eran inmunes y tenían mayor posibilidad de tener hijos y transmitir el receptor CCR5delta32, los hijos eran inmunes también. Quienes tenían una copia de CCR5delta32 y una de CCR5 normal (heterocigotos) también presentaban resistencia a la viruela y podían transmitir el CCR5delta32. Los que tenían ambas copias normales de CCR5 (homocigotos), tenían mayor posibilidad de morir por infección de viruela durante su juventud, lo cual evitaba que pasaran sus genes a la siguiente generación. Por esta razón es que un 10% de la población europea lleva el CCR5delta32 en sus genes.

¿Y por qué no curar a todos?

Desafortunadamente no es posible por ahora. La razón principal es que la sangre del donante para el trasplante de médula, además de ser homocigota para el receptor CCR5delta32, también tiene que ser compatible. Se están haciendo bancos de sangre en donde también se hará una determinación del receptor CCR5 para poder usar la sangre y las médulas después. Por otro lado, no todos los hospitales del mundo tienen las condiciones para realizar un trasplante de médula ósea que conlleva un gran riesgo para el paciente y sólo se realiza en situaciones como las de Tim, donde no hay más opciones.

Afortunadamente ahora se cuenta con más experiencia, un caso exitoso que ha logrado la cura funcional del VIH, y este conocimiento se puede usar de otras maneras quizás creando moléculas que inactiven al CCR5 para evitar que el virus interactúe con él. Hay esperanza y estamos un paso más cerca de lograr la cura de una de las pandemias más importantes de la humanidad.

Agradezco al Doctor Luis Felipe Montaña Estrada del Laboratorio de Inmunobiología del Departamento de Biología Celular y Tisular de la Facultad de Medicina de la UNAM, por su valioso apoyo en la realización de este trabajo.

Bibliografía de divulgación

- Marmasse N., “El destierro de la viruela.”, *¿Cómo ves?* 45, 2002, pp. 10-16.
- Duhne M., “El sida en el nuevo milenio”, *¿Cómo ves?* 25, 2000, pp. 10-14.
- Martínez E.C., “Los orígenes del VIH”, *Cienciorama*, 2006: <http://www.cienciorama.unam.mx/#!titulo/155/?los%20origenes%20del%20vih>
- Paz M. A.; “Quimeras entre nosotros”, *Cienciorama*, 2014: <http://www.cienciorama.unam.mx/#!titulo/356/?quimeras-entre-nosotros>
- <http://www.apoyopositivo.org/preguntas/archivo/29182.html>
- Carranco A. P., “Virus cercanos de todo tipo”, *Cienciorama*, 2014: <http://www.cienciorama.unam.mx/#!titulo/303/?virus-cercanos-de-todo-tipo>

- Vargas R. F., “Una muerte que sienta bien”, *Cienciorama*. 2014:
<http://www.cienciorama.unam.mx/#!titulo/333/?una-muerte-que-sienta-bien>

Bibliografía especializada

- Zhu T., et al., “An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic.”, *Nature* 1998, 391(6667):594-597.
- Soto L. E., “Mecanismos patogénicos de la infección por VIH”, *Rev Invest Clin*. 2004, 56(2): 143-152.
- Kelly M., “Natural history of HIV infection. HIV Management in Australasia a guide for clinical care”, http://www.ashm.org.au/images/Publications/Monographs/HIV_Management_Australasia/hiv_management-chapter_3.pdf
- Read J.S., “Human milk, breastfeeding, and transmission of human immunodeficiency virus type 1 in the United States”, *Pediatrics* 2003, 112(5):1196-1205
- Hütter G. et al., “Long-term control of HIV by CCR5 delta 32/delta 32 stem-cell transplantation”, *N Engl J Med*. 2009. 360:692-698.
- Galvani AP y Novembre J., “The evolutionary history of the CCR5-Δ32 HIV-resistance mutation”, *Micro Infec*. 2005.7:302-309.
- Hütter G. et al., “Transplantation of selected or transgenic blood stem cells --a future treatment for HIV/AIDS?”, *J inter AIDS Soc*. 2009, 12:10.