

Introducción. Una breve historia del sida

José Alcamí

Unidad de Inmunopatología del Sida. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ilustra cómo el conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en la patogenia de un microorganismo puede generar rápidamente nuevos fármacos para el tratamiento de los pacientes infectados. Desde la descripción en 1981 del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y la identificación de su agente causal en 1983, se han comercializado 23 antirretrovirales pertenecientes a 5 familias. La entrada viral representa una diana preferente de intervención terapéutica pero la obtención de antagonistas frente a los distintos receptores del VIH ha sido un proceso largo y plagado de dificultades. Maraviroc es el primer fármaco antagonista de CCR5 aprobado para uso clínico y representa un hito de gran importancia en el desarrollo de nuevos tratamientos contra la infección por el VIH. Maraviroc es un fármaco novedoso y diferente del resto de antirretrovirales debido a la peculiaridad de su mecanismo de acción y a que es el primer antirretroviral dirigido a una diana celular. En esta monografía se analizan distintos aspectos del tratamiento con maraviroc: mecanismo de acción, toxicidad, eficacia, mecanismos de resistencia y su papel en el contexto del tratamiento antirretroviral del paciente infectado por el VIH.

Palabras clave: Entrada viral. Antirretrovirales. Investigación transnacional. Maraviroc.

Introduction. A brief history of AIDS

Human immunodeficiency virus (HIV) infection shows that knowledge of the molecular mechanisms involved in the pathogenesis can lead to the rapid development of new drugs to treat infected patients. Since the description of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in 1981 and the identification of its causal agent in 1983, twenty-three antiretrovirals, belonging to 5 families, have been marketed. The viral entry point is one of the preferred therapeutic treatment targets, but the development of antagonists against the different HIV receptors has been a long process and fraught with

difficulties. Maraviroc is the first CCR5 antagonist drug approved for clinical use and represents a milestone in the development of new treatments against HIV infection. Maraviroc is a novel drug and different from the rest of the antiretrovirals due to the special characteristics of its mechanism of action and is also the first antiretroviral directed towards a cell target. The different aspects of treatment with Maraviroc are analysed in this article; mechanism of action, toxicity, efficacy, resistance mechanisms, and its role in the context of antiretroviral treatment of the HIV infected patient.

Key words: Viral entry. Antiretrovirals. International research. Maraviroc.

Antecedentes

La historia de una nueva enfermedad que nos ha acompañado en el cambio de milenio, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), se extiende ya a lo largo de 25 años. La investigación desarrollada durante este período ha sido especialmente brillante, y gracias a ésta hoy podemos afirmar que el agente causal del sida, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), es el mejor conocido de todos los virus. Esto ha sido posible porque el contexto científico en que se sitúa la aparición del sida posibilitó el rápido desarrollo de la investigación sobre esta nueva enfermedad. Entre estas circunstancias favorables podemos señalar las siguientes:

- El desarrollo de las herramientas básicas de biología molecular, especialmente las técnicas de clonación y secuenciación en los años sesenta.
- El trabajo sobre retrovirus realizado a partir de los años setenta¹.
- La descripción, en 1977, del primer retrovirus humano patógeno, el HTLV-I².
- Los conocimientos en inmunología adquiridos en la década de los setenta, y especialmente la generación de anticuerpos monoclonales y su aplicación a la caracterización de subpoblaciones linfocitarias.
- La existencia en Estados Unidos de sistemas de alerta epidemiológica centralizados en los Centros para el Control de Enfermedades (CDC).
- El hecho central de que la epidemia se detecta inicialmente en países desarrollados, especialmente en Estados Unidos. La aparición del sida origina una gran alarma y una movilización de la sociedad civil que contribuyen de manera decisiva a poner en marcha grandes inversiones en investigación.

Correspondencia: Dr. J. Alcamí.
Unidad de Inmunopatología del Sida. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.
España.
Correo electrónico: ppalcamí@isciii.es

Podemos afirmar que la epidemia de sida aparece en el momento y el lugar adecuados para abordar la investigación de una nueva enfermedad con todas las herramientas de la medicina moderna. Así, el progreso realizado en los primeros años de la epidemia se produce a un ritmo vertiginoso que viene reflejado en los siguientes hitos:

- En 1981 los CDC alertan de la existencia de una nueva enfermedad infecciosa que afecta a pacientes varones jóvenes homosexuales³.
- En 1982 los datos epidemiológicos definen que el contagio se produce por vía sexual, sanguínea y materno-fetal.
- En 1983 se aísla por primera vez el agente causal del sida en el Instituto Pasteur de París⁴. En 1985, 2 grupos americanos confirman estos hallazgos.
- En 1984 se desarrolla y comercializa el primer test diagnóstico de infección por el VIH mediante la detección de anticuerpos por ELISA⁵.
- También en ese año se identifica la molécula de CD4 como el receptor principal del VIH y el linfocito CD4 como su diana celular⁶.
- En 1984-1985 se secuencian de forma completa el virus del sida y se caracterizan sus genes estructurales y reguladores⁷.

Durante diez años el ritmo de descubrimientos se ralentiza aunque la investigación progresa en el conocimiento de aspectos más sutiles de la interacción virus-hospedador y en el desarrollo de las nuevas herramientas que permitirán un nuevo salto cualitativo a mediados de la década de los noventa.

- En 1995 se optimiza la cuantificación directa del VIH en plasma. La carga viral se revela como un parámetro esencial en el pronóstico, el seguimiento y la valoración de la eficacia terapéutica en pacientes seropositivos⁸.
- También en 1995 se comprende y modeliza la dinámica de replicación del VIH-1 *in vivo*⁹.
- En 1996 se caracterizan los correceptores del VIH^{10,11}, un descubrimiento crucial que no sólo abre grandes perspectivas en la comprensión de la biología viral, sino que también permitirá definir, diseñar y desarrollar nuevas dianas terapéuticas

El sida representa, por tanto, el primer gran paradigma que ilustra la capacidad de la medicina y la biología modernas para progresar rápidamente en el conocimiento, el tratamiento y el control de una nueva enfermedad. Es importante señalar que la investigación sobre el VIH ha actuado, además, como «locomotora científica» en muchas otras áreas de la biomedicina aparentemente no relacionadas, como la oncología, el estudio de las enfermedades inflamatorias y, en particular, la inmunología y la patogénesis de otras enfermedades infecciosas.

No hay que olvidar, sin embargo, que el sida marca también los límites de esta historia de éxitos con 3 fracasos importantes: el hecho de que a pesar de conocer los mecanismos de transmisión no se ha podido evitar la propagación de la epidemia; la limitación esencial del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), que es incapaz de erradicar el VIH del organismo, lo que obliga a un tra-

tamiento durante toda la vida del paciente con los efectos secundarios asociados a largo plazo, y por último, y no menos importante, el hecho de no disponer de una vacuna preventiva eficaz contra el VIH.

De la utopía a la realidad o del laboratorio de biología molecular a la cabecera del paciente

Quizá no hay otro ejemplo como el de la infección por el VIH para ilustrar la rapidez con la que los conocimientos obtenidos mediante las herramientas de la investigación básica se trasladan al tratamiento de los pacientes. Como hemos recordado, el VIH se aísla y se caracteriza entre los años 1983 y 1984, y ya en el mismo año 1984 se dispone del primer inhibidor de la transcriptasa inversa (TI), la zidovudina, que es aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 1987. A partir de 1990, se caracterizan otros antirretrovirales TI análogos de nucleósidos (ITIAN), como la didanosina, la zalcitabina, la estavudina, la lamivudina, el abacavir y la emtricitabina, y el análogo nucleótido tenofovir¹². En 1995 se comercializa el primer inhibidor de la proteasa (IP), el saquinavir, seguido rápidamente por el ritonavir, el indinavir y el nelfinavir. En 1997 se incorporan al arsenal terapéutico los inhibidores no nucleósidos de la TI (ITINAN), primero la nevirapina y posteriormente la delavirdina y el efavirenz. Durante la última década se generan nuevos fármacos pertenecientes a las familias de inhibidores de la TI y especialmente nuevos inhibidores de la proteasa como el fosamprenavir, el lopinavir, el tipranavir y el atazanavir. No es hasta el año 2002 cuando aparece el primer miembro de una nueva familia terapéutica, el inhibidor de la fusión enfuvirtida¹³. El año 2007 marca la llegada de una nueva generación de compuestos: darunavir, un inhibidor de la proteasa; raltegravir, un inhibidor de la integrasa, y maraviroc, el primer antagonista del correceptor CCR5^{14,15}. Así, en apenas 20 años, se han desarrollado 23 principios activos contra la infección por el VIH en un área de las enfermedades infecciosas, la virología, en la que apenas se disponía de medicación eficaz.

Pero, además del desarrollo de fármacos, el tratamiento de la infección por el VIH ha sido marcado por una serie de hitos que representan auténticas revoluciones terapéuticas:

- El primer gran objetivo se alcanza en el año 1996 cuando se implanta la combinación de 3 fármacos en el tratamiento de la infección por el VIH. Nace el TARGA, que cambia drásticamente el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes seropositivos. En esa fecha, el sida empieza a dejar de ser una condena a muerte para transformarse en una enfermedad crónica. Las sucesivas y mejoradas combinaciones de antirretrovirales¹⁶ han conseguido que en la actualidad la esperanza de vida de los pacientes infectados por el VIH sea similar a la de los individuos no infectados.

- En el año 1994 se demuestra que el tratamiento con antirretrovirales en el periparto prácticamente hace desaparecer la transmisión vertical del VIH¹⁷.

- No menos importante es la demostración de que el tratamiento antirretroviral no sólo controla la replicación viral, sino que consigue reconstituir el sistema inmunitario devastado por el VIH, lo que parecía un logro inalcanzable¹⁸.

Los antagonistas de los correceptores, nuevos fármacos en una nueva frontera

Como se ha señalado previamente, a pesar del impresionante arsenal terapéutico desarrollado en los últimos años, hemos conseguido transformar la infección por el VIH en una enfermedad crónica y controlada, pero todavía no hemos podido erradicar el virus y con ello conseguir la cura de la enfermedad. Esta limitación obliga al tratamiento crónico de los pacientes con infección por el VIH, con regímenes terapéuticos que, aunque con una facilidad de administración que ha mejorado mucho en los últimos años, requieren por parte del paciente un seguimiento riguroso de la medicación para evitar los repuntes de la viremia y, sobre todo, la emergencia de resistencias. Esta circunstancia, unida a las toxicidades provocadas por la medicación antirretroviral a corto, medio y largo plazo, obliga al continuo desarrollo de nuevos fármacos de mayor potencia, menor toxicidad y con alta barrera genética.

La entrada viral representa una etapa precoz y específica de la infección por el VIH y una diana preferente de intervención terapéutica. En realidad, la entrada viral no representa un único paso, sino un proceso de gran complejidad en el que se produce la interacción entre las proteínas virales de la superficie (SU, gp120) y transmembrana (TM, gp41) del VIH y los receptores celulares CD4, CCR5 y CXCR4 presente en la superficie de los linfocitos CD4. A pesar del evidente atractivo que presentan las distintas moléculas que actúan como receptores del VIH como dianas farmacológicas, la obtención de antagonistas frente a éstas ha sido un proceso largo y plagado de dificultades. En primer lugar, ha sido necesario comprender y desentrañar la estructura del proceso de interacción entre las proteínas virales y celulares para diseñar los fármacos que podían actuar sobre éste^{19,20}. En segundo lugar, se ha debido emprender un extraordinario programa de desarrollo de compuestos obtenidos por modelización y síntesis química para obtener a partir de cientos de miles de moléculas, apenas media docena que han alcanzado la fase clínica^{14,21,22}. Por último, toxicidades importantes han frenado el desarrollo de un número importante de prototipos antagonistas de los receptores del VIH²³.

La entrada de maraviroc en fase clínica y la demostración de su eficacia antiviral^{14,15,24} representan un hito de gran importancia en el desarrollo de nuevos tratamientos contra la infección por el VIH debido, entre otros, a los siguientes motivos:

- Representa el primer compuesto desarrollado que actúa como antagonista del receptor CCR5.
- Por primera vez disponemos de un fármaco dirigido frente a una diana celular.
- Su mecanismo de acción como agonista inverso es diferente del mecanismo de inhibición competitiva del resto de los antirretrovirales.

La introducción de un nuevo antirretroviral conlleva una serie de preguntas relativas a su mecanismo de acción, toxicidad, barrera genética, eficacia en pacientes *naive* y pretratados, y con qué otros antirretrovirales debe combinarse. Debido a la novedad de su mecanismo de acción, maraviroc plantea, además, una serie de cuestiones muy específicas como son su indicación en función del tropis-

mo del virus del paciente y su impacto en la evolución viral in vivo, los mecanismos de generación de resistencias y su posible acción en los reservorios virales. Todos estos aspectos son abordados en la presente monografía con el objetivo de mejorar nuestro conocimiento de las características de este nuevo antirretroviral.

Declaración de conflicto de intereses

El autor ha declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Varmus H. Retroviruses. *Science*. 1998;240:1427-35.
2. Gallo RC. History of the discoveries of the first human retroviruses: HTLV-1 and HTLV-2. *Oncogene*. 2005;24:5926-30.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumocystis pneumonia-Los Angeles. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 1981;30:250-2.
4. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983;220: 868-71.
5. Silberman J. AIDS blood screen approved. *Sci News*. 1985;127:148.
6. Klatzmann D, Barré-Sinoussi F, Nugeyre MT, Danquet C, Vilmer E, Griscelli C, et al. Selective tropism of lymphadenopathy associated virus (LAV) for helper-inducer T lymphocytes. *Science*. 1984;225:59-63.
7. Wain-Hobson S, Sonigo P, Danos O, Cole S, Alizon M. Nucleotide sequence of the AIDS virus, LAV. *Cell*. 1985;40:9-17.
8. Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med*. 1997;126:946-54.
9. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emini EA, Deutsch P, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature*. 1995;373:117-22.
10. Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science*. 1996;272:872-7.
11. Dragic T, Litwin V, Allaway GP, Martin SR, Huang Y, Nagashima KA, et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CCR5. *Nature*. 1996;381:667-73.
12. Pomerantz RJ, Horn D. Twenty years of therapy for HIV-1 infection. *Nat Med*. 2003;9:867-73.
13. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, Montaner JS, Piliro PJ, Trottier B, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med*. 2003;348:2186-95.
14. Dorr P, Westby M, Dobbs S, Griffin P, Irvine B, Macartney M, et al. Maraviroc (UK-427,857), a potent, orally bioavailable, and selective small-molecule inhibitor of chemokine receptor CCR5 with broad-spectrum anti-human immunodeficiency virus type 1 activity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:4721-32.
15. Hardy D, Reynes J, Konourina I, Wheeler D, Moreno S, van der Ryst E, et al. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in treatment-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1: 48-week combined analysis of the MOTIVATE studies. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, 2008 [abstract 792].
16. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el VIH [actualizado Ene 2008]. Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/dcoconsensos.asp?apnv0=pcientifica&ap>
17. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group*. *N Engl J Med*. 1994;331:1173-80.
18. Autran B, Carcelain G, Li TS, Blanc C, Mathez D, Tubiana R, et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science*. 1997;277:112-6.
19. Rizzuto CD, Wyatt R, Hernández-Ramos N, Sun Y, Kwong PD, Hendrickson WA, et al. A conserved HIV gp120 glycoprotein structure involved in chemokine receptor binding. *Science*. 1998;280:1949-53.
20. Weissenhorn W, Dessen A, Harrison SC, Skehel JJ, Wiley DC. Atomic structure of the ectodomain from HIV-1 gp41. *Nature*. 1997;387:426-30.
21. Tagat JR, McCombie SW, Nazareno D, Labroli MA, Xiao Y, Steensma RW, et al. Piperazine-based CCR5 antagonists as HIV-1 inhibitors. IV. Discovery of 1-[(4,6-dimethyl-5-pyrimidinyl)carbonyl]-4-[4-[2-methoxy-1(R)-4-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl-3(S)-methyl-1-piperazyl]-4-methylpiperidine (Sch-417690/Sch-D), a potent, highly selective, and orally bioavailable CCR5 antagonist. *J Med Chem*. 2004;47:2405-8.

22. Strizki JM, Tremblay C, Xu S, Wojcik L, Wagner N, Gonsiorek W, et al. Discovery and characterization of vicriviroc (SCH 417690), a CCR5 antagonist with potent activity against human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:4911-9.
23. Crabb C. GlaxoSmithKline ends aplaviroc trials. *AIDS.* 2006;20:641.
24. Fatkenheuer G, Pozniak AL, Johnson MA, Plettenberg A, Staszewski S, Hoepelman AI, et al. Efficacy of short-term monotherapy with maraviroc, a new CCR5 antagonist, in patients infected with HIV-1. *Nat Med.* 2005;11:1170-2.