

Cura del VIH: ¿qué tan lejos estamos?

Desde el inicio de la pandemia VIH/sida hace ya 40 años, se plantea la posibilidad de encontrar una cura para la infección. Esta posibilidad se hizo palpable en 2009 con la descripción del “paciente de Berlín”, una persona con VIH en la cual se erradicó la infección mediante un trasplante de médula ósea a partir de un donante CCR5Δ32 como parte de un tratamiento para la leucemia. A partir de allí, se han reportado cinco nuevos potenciales casos de cura con intervenciones similares (Tabla 1) (1). Sin embargo, sumado a la ausencia de una vacuna preventiva, aún no existe una opción de cura efectiva y escalable para todas las personas con VIH.

Antes de tratar de dar respuesta a la recurrente pregunta de qué tan lejos estamos de una cura, mencionemos primero por qué es tan importante y por qué se dedican tantos esfuerzos y recursos para encontrarla. Se han logrado grandes avances en el tratamiento para el VIH que permiten a las personas que viven con este virus mantener la viremia suprimida a niveles indetectables, evitar las consecuencias patogénicas de la replicación viral y la transmisión a otras personas. También se han desarrollado múltiples estrategias de prevención que se combinan a nivel poblacional para lograr alcanzar al mayor número de individuos posible. Sin embargo, aún hay 39 millones de personas viviendo con VIH en el mundo (140.000 en Argentina) y ocurren 1,3 millones de nuevas infecciones por año (5300 en Argentina) (2, 3). De hecho, según los últimos datos de ONUSIDA, el número anual de nuevas infecciones ha aumentado un

Tabla 1. Casos descritos de cura espontánea o por trasplante de células hematopoyéticas

Caso	Resultado	Comentarios
Paciente de Berlín (Timothy Brown)	Cura (>10 años)	Trasplante alogénico de células madre para la LMA en 2007. Sexo masculino. Donante homocigota para la delección de CCR5Δ32. Se requirieron dos trasplantes.
Paciente de Londres (Adam Castillejos)	Cura (>30 meses)	Trasplante alogénico de células madre para linfoma de Hodgkin en 2016. Sexo masculino. Donante homocigota para la delección de CCR5Δ32. Suspende el tratamiento antirretroviral en 2017.
Paciente de Dusseldorf (Marc Franke)	Cura (>2 años)	Trasplante alogénico de células madre para LMA en 2013. Sexo masculino. Donante homocigota para la delección de CCR5Δ32. Suspende el tratamiento antirretroviral en 2018.
Paciente de Nueva York	Posible cura (>14 meses)	Trasplante alogénico de células madre duales (haplocordón) para la LMA en 2017. Donante de células madre de sangre de cordón umbilical homocigota para la delección CCR5 Δ32. Suspende el tratamiento antirretroviral 37 meses después del trasplante. Primera persona mestiza y primera mujer con posible cura.
Paciente de City of Hope (Paul Edmonds)	Posible cura (>17 meses)	Trasplante alogénico de células madre para la LMA en 2019. Sexo masculino. Donante homocigota para la delección CCR5Δ32. Suspende el tratamiento antirretroviral en 2021. Persona de mayor edad con posible curación (63 años en el momento del trasplante).
Paciente de Ginebra	Posible Cura (>22 meses)	Diagnosticado en 1990. Sexo masculino. Primer probable caso de cura con donante sin la delección de CCR5Δ32. Trasplante alogénico de células madres en 2018. Uso de Ruxolitinib para tratamiento de enfermedad de injerto contra huésped. Suspende tratamiento en 2021.
Paciente de San Francisco (Loreen Willenberg)	Cura sin intervención (>25 años)	Diagnosticada en 1992. No se utiliza ART. Sexo femenino. Ausencia de provirus intactos en >1500 células mononucleares de sangre periférica. Niveles bajos de anticuerpos contra el VIH. Mecanismo desconocido, presuntamente inmunológico.
Paciente Esperanza	Cura sin intervención (>10 años)	Diagnosticada en 2013. ART breve durante dos embarazos; Sexo femenino. No hay provirus del VIH intactos en >1100 millones de células mononucleares de sangre periférica. Mecanismo desconocido, presuntamente inmunológico.

LMA: leucemia mieloide aguda. ART: tratamiento antirretroviral. Modificado de (1)

8% en la región de Latinoamérica y el Caribe, en comparación con los datos de 2010. Por otro lado, sabemos que el acceso al tratamiento no es óptimo. Sólo el 70% de las personas a nivel global acceden al mismo (2). A esto se agregan las toxicidades asociadas a la terapia antirretroviral y el costo de las drogas que no todos los gobiernos afrontan de manera completa. Finalmente, el estigma, la criminalización y la discriminación todavía existen. Queda así claro que tener una cura podría poner fin a varios de estos problemas.

Se han identificado múltiples barreras que impiden curar el VIH con las herramientas disponibles en la actualidad: el llamado reservorio viral (células donde el genoma del virus, provirus, persiste durante toda la vida), la replicación persistente del virus a pesar de una terapia antirretroviral adecuada, y la persistencia del virus en determinados sitios anatómicos "santuarios" (4). El virus que se encuentra en el reservorio es inaccesible al tratamiento antirretroviral y a los mecanismos efectores de la respuesta inmune. Además, las células que conforman el reservorio son difíciles de identificar, cuantificar y caracterizar. Esto condujo a que encontrar una cura para la infección se haya convertido en un desafío inmenso, que abarca no sólo el desarrollo de intervenciones terapéuticas (y combinaciones de estrategias) sino también la necesidad de continuar con los estudios básicos y clínicos que permitan comprender en profundidad a los reservorios virales, los mecanismos inmunes de control viral, así como el estudio de diferentes poblaciones, géneros y subtipos virales (5).

Las investigaciones realizadas hasta ahora en "controladores elite" (individuos que controlan la replicación viral en ausencia de tratamiento) y "controladores post-tratamiento" (aquellos que luego de haber recibido un tratamiento por un tiempo controlan la replicación viral en ausencia del mismo) han proporcionado información y orientación a las investigaciones. Se han identificado diferencias importantes en la composición, la actividad y la ubicación del reservorio entre personas con VIH de distinto sexo biológico o con diferentes coinfecciones. Múltiples desarrollos tecnológicos han permitido entender mejor cómo se establece la latencia del VIH y cómo se reactiva el virus después de una interrupción del tratamiento y se han desarrollado nuevos fármacos e intervenciones que han comenzado a demostrar cierto grado de éxito en modelos preclínicos y clínicos fase I (6).

En 2021, la Sociedad Internacional de Sida propuso dos nuevos conceptos sobre la cura del VIH: la remisión y la erradicación. Definen el término "remisión" como el control duradero del virus en ausencia de cualquier tratamiento antirretroviral y la "erradicación" como el control viral sumado a la eliminación completa del provirus intacto y competente para la replicación (5). Sin embargo, es importante remarcar que el concepto de cura tiene muchas acepciones dentro y fuera del campo científico. Por ejemplo, diferentes estudios del ámbito de las ciencias sociales han reportado que, para algunos grupos de personas con VIH, la cura se asocia a la posibilidad de no transmitir la infección o la posibilidad de mantener el control viral a través del tratamiento.

Hasta el momento, la única intervención que ha demostrado disminuir la magnitud del reservorio viral es el inicio del tratamiento antirretroviral muy temprano durante la infección. Sin embargo, fuera del escenario del diagnóstico perinatal es muy infrecuente identificar individuos durante la infección primaria que permitan expandir esta estrategia. Otras intervenciones apuntan a modificar los reservorios ya establecidos, ya sea logrando la reactivación de las células que contienen provirus, llevando a la transcripción viral y a la posterior eliminación por el sistema inmune (*shock and kill*), o llevando al silenciamiento permanente de los mismos (*block and lock*). Un enfoque mucho más radical para eliminar los provirus implica el uso de terapia génica, que tiene como objetivo eliminar las secuencias virales integradas al genoma a través de técnicas como CRISPR-Cas9.

Por otro lado, múltiples estrategias centradas en el sistema inmunitario se encuentran en desarrollo. La mayoría tiene como objetivo mejorar la capacidad de las células T para reconocer el VIH y controlar su replicación en ausencia de tratamiento. Otras se enfocan en la administración de combinaciones de anticuerpos ampliamente neutralizantes que permitan controlar el rebote viral en ausencia de antirretrovirales e, idealmente, también reducir o eliminar los reservorios al ser combinadas con otras intervenciones que apunten a la reactivación viral (1).

Los puntos que hemos desarrollado muestran que hay numerosos obstáculos para lograr el objetivo final. Pese a las distintas intervenciones en desarrollo, mucho trabajo queda aún por hacer. Por un lado, fortalecer la investigación sobre la infección por VIH no sólo en Argentina sino también en toda la región de Latinoamérica y el Caribe. Desconocer las características y nece-

sidades de nuestra propia población llevará a retrasos en la implementación de cualquier desarrollo efectivo. Es claro que debemos preparar el terreno e insertar a nuestros países en la agenda de la cura. Y también es claro que, para erradicar la infección no sólo debemos eliminar el virus sino también todas las desigualdades e inequidades que alimentan su diseminación.

Gabriela Turk

Departamento de Microbiología, Parasitología e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

CONICET – Universidad de Buenos Aires. Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA (INBIRS). Buenos Aires, Argentina.

Natalia Laufer

Departamento de Microbiología, Parasitología e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

CONICET – Universidad de Buenos Aires. Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA (INBIRS). Buenos Aires, Argentina.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

Referencias

1. Landovitz RJ, Scott H, Deeks SG. Prevention, treatment and cure of HIV infection. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(10):657-70.
2. The path that ends AIDS: UNAIDS Global AIDS Update 2023. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Dirección de Respuesta al VIH, I., Hepatitis Virales y Tuberculosis, Respuesta al VIH y las ITS en la Argentina Boletín N°39. <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-ndeg-39-respuesta-al-vih-y-las-its-en-la-argentina>, 2022.
4. Payra S, Manjhi PK, Singh S, Kumar R, Singh SK, Kumar A, et al. HIV cure: Are we going to make history? *HIV Med.* 2023.
5. Deeks SG, Archin N, Cannon P, Collins S, Jones RB, de Jong M, et al. Research priorities for an HIV cure: International AIDS Society Global Scientific Strategy 2021. *Nat Med.* 2021;27(12):2085-98.
6. Bekker LG, Beyrer C, Mgodhi N, Lewin SR, Delany-Moretlwe S, Taiwo B, et al. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2023;9(1):42.

Cure for HIV: How far are we?

The possibility of finding a cure for HIV/AIDS has been contemplated since the beginning of that pandemic 40 years ago. This possibility became tangible in 2009 with the description of the “Berlin patient”, a person with HIV whose infection was eradicated by means of a bone marrow transplant from a CCR5Δ32 donor as part of his treatment for leukemia. Since then, five new potential cases of cure with similar procedures have been reported (Table 1) (1). However, in addition to the lack of a preventive vaccine, there is still no effective and scalable cure for all people with HIV.

Before attempting to provide an answer to the recurrent question of how far we are from a cure, we will first mention why it is so important and why so many efforts and resources are devoted to finding it. Great progress

has been made in the treatment of HIV, allowing people who live with this virus to maintain viremia suppressed at undetectable levels, and avoid the pathogenic consequences of viral replication and transmission to other people. Multiple prevention strategies combined at population level have also been developed to reach the greatest possible number of individuals. However, there are still 39 million people living with HIV in the world (140,000 in Argentina) and 1.3 million infections occur every year (5,300 in Argentina) (2, 3). In fact, according to the latest data released by UNAIDS, the annual number of new infections has increased by 8% in Latin America and the Caribbean, compared to the data from 2010. In addition, we know that access to treatment is not optimal. Only 70% of the people have access globally (2). We should also add the toxicities associated with antiretroviral therapy and the cost of the drugs that not all governments cover in full. Finally, stigma, criminalization and discrimination still exist. It is therefore clear that having a cure could put an end to several of these problems.

Table 1. Described cases of spontaneous cure or cure through hematopoietic cell transplant

Case	Result	Comments
Berlin patient (Timothy Brown)	Cure (>10 years)	Allogenic transplant of stem cells for AML in 2007. Male. Homozygous donor for CCR5Δ32 deletion. Two transplants were required.
London patient (Adam Castillejos)	Cure (>30 months)	Allogenic transplant of stem cells for Hodgkin lymphoma in 2016. Male. Homozygous donor for CCR5Δ32 deletion. Stopped antiretroviral treatment in 2017.
Dusseldorf patient (Marc Franke)	Cure (>2 years)	Allogenic transplant of stem cells for AML in 2013. Male. Homozygous donor for CCR5Δ32 deletion. Stopped antiretroviral treatment in 2018.
New York patient	Possible cure (>14 months)	Allogenic transplant of dual stem cells (haplo cords) for AML in 2017. Donor of stem cells from homozygous umbilical cord blood for CCR5Δ32 deletion. Stopped antiretroviral treatment 37 months after transplantation. First mestizo person and first woman with possible cure.
City of Hope patient (Paul Edmonds)	Possible cure (>17 months)	Allogenic transplant of stem cells for AML in 2019. Male. Homozygous donor for CCR5Δ32 deletion. Stopped antiretroviral treatment in 2021. Oldest person with possible cure (63 years old when transplanted).
Geneva patient	Possible cure (>22 months)	Diagnosed in 1990. Male. First probable case of cure with donor without CCR5Δ32 deletion. Allogenic transplantation of stem cells in 2018. Use of Ruxolitinib to treat graft-versus-host disease. Stopped treatment in 2021.
San Francisco patient (Loreen Willenberg)	Cure without procedures (>25 years)	Diagnosed in 1992. No ART used. Female. Absence of intact provirus in >1,500 peripheral blood mononuclear cells. Low level of antibodies against HIV. Unknown, presumably immune mechanism.
Esperanza patient	Cure without procedures (>10 years)	Diagnosed in 2013. Brief ART during two pregnancies. Female. No intact HIV provirus in >1,100 million peripheral blood mononuclear cells. Unknown, presumably immune mechanism.

AML: acute myeloid leukemia. ART: antiretroviral treatment. Modified from (1)

Multiple barriers that prevent the cure of HIV have been identified with the tools currently available: the so-called viral reservoir (cells where the virus genome, provirus, persists during the patient's whole life), the persistent replication of the virus in spite of adequate antiretroviral therapy, and the persistence of the virus in certain anatomic "sanctuary" places (4). The virus in the reservoir is not accessible to antiretroviral treatment or to the mechanisms effecting the immune response. Moreover, the cells forming the reservoir are difficult to identify, quantify, and characterize. This has led to a situation where finding a cure to the infection has become a huge challenge, covering not only the development of therapeutic procedures (and strategy combinations) but also the need to continue with basic and clinical studies that enable us to understand viral reservoirs, viral control immune mechanisms, and the study of different viral populations, genera, and subtypes in depth (5).

Research conducted so far in "elite controllers" (individuals that control viral replication in the absence of treatment) and "post-treatment controllers" (those who, after having received treatment for some time, control viral replication in its absence) has provided information and orientation. Major differences have been identified in the composition, activity, and location of the reservoir among people with HIV and different biological sex or different coinfections. Multiple technological developments have allowed us to understand better how HIV latency is established and how the virus is reactivated after interrupting treatment, and new drugs and procedures have been developed and have started to show a certain degree of success in phase-I pre-clinical and clinical models (6).

In 2021, the International AIDS Society proposed two new concepts related to the cure of HIV: remission and eradication. They define the term "remission" as the long-lasting control of the virus in the absence of any antiretroviral treatment, and "eradication" as viral control plus complete elimination of the intact virus competent for replication (5). It is important to point out, however, that the concept of cure has many meanings in and outside the scientific field. For example, different studies in the field of social science have reported that, for certain groups of people with HIV, cure is associated with the possibility of not transmitting the infection or the possibility of maintaining viral control through treatment.

So far, the only procedure that has proved to reduce the size of the viral reservoir is the start of antiretroviral treatment very early during the infection. However, except

for the scenario of perinatal diagnosis, it is not frequent to identify individuals during primary infection to allow us to expand this strategy. Other procedures aim at modifying the already established reservoirs, either by managing to reactivate the cells containing provirus, leading to viral transcription and later elimination by the immune system (shock and kill), or to their permanent silencing (block and lock). A much more radical approach to eliminating the provirus implies the use of genic therapy, whose purpose is to eliminate the viral sequences integrated to the genome with techniques such as CRISPR-Cas9. On the other hand, multiple strategies focusing on the immune system are being developed. Most of them have the purpose of enhancing the capacity of T cells to recognize HIV and control its replication in the absence of treatment. Others focus on administering combinations of broadly neutralizing antibodies that help to control viral rebound in the absence of antiretrovirals and, ideally, also reduce or eliminate the reservoirs when combined with other procedures that aim at viral reactivation (1).

The points we have developed show that there are numerous obstacles to achieve the final goal. Despite different procedures under development, there is still a lot of work to do. On the one hand, strengthen research into infection with HIV not only in Argentina but in the whole Latin American and Caribbean region as well. Ignoring the characteristics and needs of our own population will lead to delays in the implementation of any effective development. It is clear that we must pave the way and insert our countries in the HIV cure agenda. It is also clear that, in order to eradicate the infection, we must not only eliminate the virus but also all the inequalities and inequities that feed its dissemination.

Gabriela Turk

Microbiology, Parasitology and Immunology Department, School of Medicine, University of Buenos Aires, Argentina.

CONICET – University of Buenos Aires. *Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA (INBIRS)*. Buenos Aires, Argentina.

Natalia Laufer

Microbiology, Parasitology and Immunology Department, School of Medicine, University of Buenos Aires, Argentina.

CONICET – University of Buenos Aires. *Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA (INBIRS)*. Buenos Aires, Argentina.

References

1. Landovitz RJ, Scott H, Deeks SG. Prevention, treatment and cure of HIV infection. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(10):657-70.
2. The path that ends AIDS: UNAIDS Global AIDS Update 2023. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Dirección de Respuesta al VIH, I., Hepatitis Virales y Tuberculosis, Respuesta al VIH y las ITS en la Argentina Boletón N°39. <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-ndeg-39-respuesta-al-vih-y-las-its-en-la-argentina>, 2022.
4. Payra S, Manjhi PK, Singh S, Kumar R, Singh SK, Kumar A, et al. HIV cure: Are we going to make history? *HIV Med.* 2023.
5. Deeks SG, Archin N, Cannon P, Collins S, Jones RB, de Jong M, et al. Research priorities for an HIV cure: International AIDS Society Global Scientific Strategy 2021. *Nat Med.* 2021;27(12):2085-98.
6. Bekker LG, Beyrer C, Mgodhi N, Lewin SR, Delany-Moretlwe S, Taiwo B, et al. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2023;9(1):42.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>