

Nuevas dianas y nuevos fármacos en el tratamiento de la infección por el VIH

José López-Aldeguer^{a,f}, Koldo Aguirrebengoa^b, José Ramón Arribas^c, José A. Esté^{d,f} y José María Kindelán^e

^aHospital Universitario La Fe. Valencia. España. ^bHospital de Cruces. Bilbao. España. ^cHospital Universitario La Paz. Madrid. España. ^dFundación IrsiCaixa. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. España. ^eHospital Reina Sofía. Córdoba. España. ^fReceptores de una ayuda de la RIS (Red de Investigación en Sida).

El tratamiento antirretroviral ha modificado el curso de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) hasta convertirla en una enfermedad crónica.

Sin embargo, dado que el tratamiento se concibe de por vida, se requieren nuevos fármacos que sean más eficaces, tengan menos efectos adversos y, además, que superen la resistencia creciente del virus. Estas nuevas moléculas pueden actuar tanto sobre las dianas virales conocidas como sobre otras nuevas.

Los mecanismos de unión y entrada del virus a la célula incluyen las nuevas dianas terapéuticas más estudiadas. A pesar de que los estudios con sustancias que bloqueen eficazmente la unión del virus al receptor CD4 están en fases muy precoces, ya están en fases avanzadas (II o III) estudios de algunas moléculas que bloquean los correceptores de la entrada y recientemente se ha comercializado la enfuvirtida, que actúa bloqueando la fusión de membranas, fase última de la entrada del virus. Otro punto de actuación farmacológico muy prometedor es la integración del ADN proviral, ya que se están encontrando sustancias capaces de bloquear la integrasa *in vitro*.

Por otra parte se siguen incorporando nuevos fármacos a las tres familias clásicas de antirretrovirales. Entre los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos destacan la emtricitabina (recientemente comercializada) y el amdoxovir. La capravirina y el TMC-125 son los no análogos en fase más avanzada de desarrollo. Mientras que atazanavir, fosamprenavir, tipranavir y TMC-114 son nuevos inhibidores de la proteasa ya comercializados o próximos a estarlo.

Palabras clave: VIH. Agentes anti-VIH. Inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH-1. Inhibidores de la proteasa del VIH. Inhibidores de la fusión del VIH. Inhibidores de la integrasa del VIH-1.

New targets and new drugs in the treatment of HIV

Antiretroviral treatment has modified the course of human immunodeficiency virus (HIV) infection transforming it into a chronic disease. However, as treatment is conceived "for life", more effective and safety drugs, overcoming the growing resistance of the virus are required. New molecules may block the known viral targets or other new ones.

The mechanism of the virus union and entrance to the cell includes the new therapeutic targets that are studied more frequently. Although studies with substances that efficiently block the virus-CD4 receptors union are in very early phases, other studies of molecules capable to block the entrance co-receptors are in more advanced phases (II or III), and enfuvirtide, a substance that blocks membrane fusion, the last phase of virus entrance, has been recently marketed. Another very promising pharmacological target is the integration of the proviral DNA as we know some substances that *in vitro* block HIV integrase.

Besides this, new drugs are increasing the three classic antiretroviral families. Among nucleoside analogs emtricitabine (recently marketed) and amdoxovir are the more prominent. Capravirine and TMC-125 are the non-nucleoside analogs whose studies are more advanced. And atazanavir, fosamprenavir, tipranavir and TMC-114 are the new protease inhibitors recently marketed or near to be.

Key words: HIV. Anti-HIV agents. HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. HIV protease inhibitors. HIV fusion inhibitors. HIV-1 integrase inhibitors.

Introducción

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida es actualmente una de las principales causas de mortalidad en el mundo. El tratamiento antirretroviral reduce la replicación viral y la progresión de la enfermedad, por lo que la mortalidad se ha reducido en los países que disponen de tratamiento. Sin embargo, los fármacos actuales son incapaces de erradicar el virus y el tratamiento se concibe "de por vida". Los tratamientos prolongados y su difícil seguimiento (fallos de adhesión) han puesto de manifiesto problemas inicialmente intuados como la aparición de resis-

Correspondencia: Dr. J. López-Aldeguer.
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España.
Correo electrónico: lopez_jos@gva.es

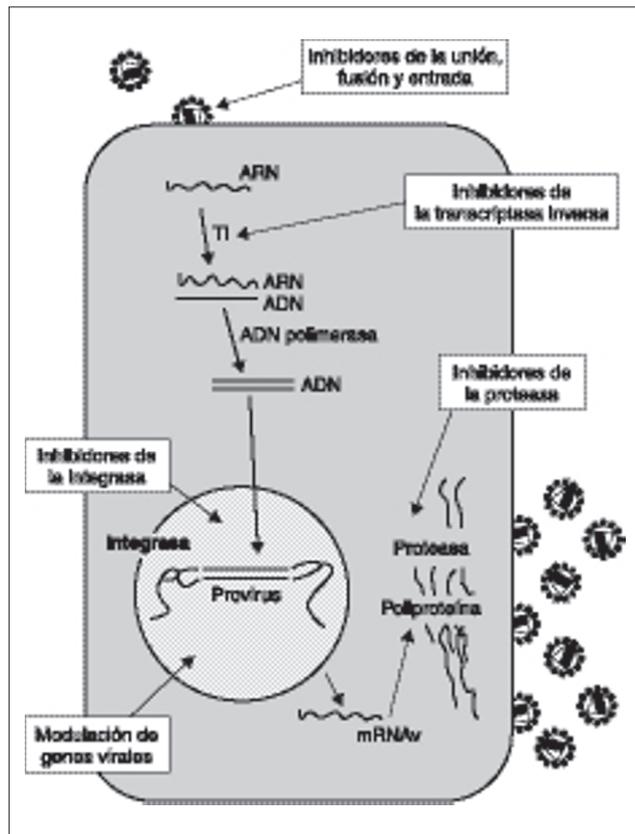


Figura 1. Ciclo vital del VIH. Posibles puntos de actuación de los antirretrovirales.

tencias a los fármacos antirretrovirales o efectos adversos inesperados como la toxicidad mitocondrial, la redistribución de la grasa corporal y las alteraciones metabólicas. La prevalencia de resistencia primaria o adquirida a los fármacos disponibles está aumentando. Por ello es imperativo encontrar nuevos fármacos que actúen sobre las dianas ya conocidas (transcriptasa inversa y proteasa), así como otros que actúen sobre nuevas dianas y que ambos tengan una mínima toxicidad para el hospedador^{1,2}.

Las dianas terapéuticas más prometedoras son el proceso de unión y entrada del virus a la célula y la integración del ADN viral en el genoma del huésped. A más largo plazo se vislumbran otras posibles dianas como actuaciones sobre el genoma del virus y la posible utilidad de mecanismos biológicos de la célula huésped para inhibir la replicación viral (fig. 1).

Fármacos que actúan sobre nuevas dianas

Unión y entrada del VIH en la célula

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) está recubierto por una doble capa lipídica salpicada por glucoproteínas virales entre las que destacan las glucoproteínas gp120 y gp41. Ambas están asociadas y derivan de un precursor común de mayor tamaño: la proteína gp160. La gp120 deriva de la porción aminoterminal de la gp160 y está situada en la parte más externa de la capa lipídica del virus; esta glucoproteína interviene en la unión al re-

ceptor CD4 y “dirige” el mecanismo de la fusión. La gp41 deriva de la porción carbono terminal de la gp160; es una proteína transmembrana y tiene un importante papel en la fusión de membranas. La infectividad de un virus requiere la presencia de ambas glucoproteínas³.

La secuencia de aminoácidos de la gp120 está formada por cinco regiones variables (V1 a V5) que alternan con otras más conservadas. Las regiones variables son las más expuestas de la superficie viral. El sitio de unión del virus al receptor CD4 lo forman determinadas regiones de la gp120 que tanto por la secuencia primaria como por su conformación espacial crean un dominio que es capaz de reconocer su diana (receptor CD4) y unirse a la misma con mayor o menor afinidad en función de la existencia o no de mutaciones en la glucoproteína gp120 o en el receptor CD4^{3,4}.

Desde el punto de vista fisiopatológico se pueden considerar tres fases o mecanismos en la entrada del virus en la célula⁴⁻⁶ y cada uno de ellos puede ser una diana terapéutica: a) adhesión del virus al receptor CD4; b) unión a los receptores de quimiocinas que actúan como correceptores del VIH, y c) fusión de las membranas celular y viral.

Unión del virus al receptor CD4

Este paso está mediado por la gp120 y el dominio que reconoce el receptor CD4. El aspecto de la gp120 es como una espiga (trímero) formado por las distintas asas (V1-V5) y en la que la región de unión se ha descrito en la parte conservada del tronco de V1-V2 y próximas a V3. Algunas actividades biológicas del virus como tropismo celular, patogenicidad, capacidad de fusión y uso de correceptores parecen estar mediados por un dominio en el asa V3. Tras la unión de gp120 al receptor CD4 se inducen cambios conformacionales que acercan el virus a los receptores de quimiocinas.

Unión a los correceptores

Los cambios en la conformación de la gp120 ponen al descubierto los epítopes que se requieren para la unión a los receptores de quimiocinas. Las quimiocinas son pequeñas proteínas con función proinflamatoria liberadas por macrófagos, linfocitos T activados y otras células mononucleadas (en el caso de MIP-1 α , MIP-1 β y RANTES) o producidas por células estromales (en el caso de SDF-1) que, cuando se unen a sus receptores, transmiten una señal al interior de la célula activando la quimioatracción. La mayoría de las quimiocinas se pueden agrupar en función de una secuencia de aminoácidos característica en dos familias: CC y CXC. La producción de quimiocinas y la disponibilidad de sus receptores depende de múltiples factores como presencia de citocinas, infecciones por microorganismos, etc.^{7,8}.

Los receptores de quimiocinas utilizados por los retrovirus para entrar en la célula serían los verdaderos receptores del VIH, ya que se ha observado que algunas cepas de VIH modificadas genéticamente que son capaces de entrar en la célula prescindiendo del receptor CD4⁹. El receptor CCR5 de las β -quimiocinas se ha identificado como correceptor de los virus de infección reciente, con tropismo por los macrófagos que tienen este receptor en su membrana y con poca capacidad para formar sincitios en líneas celulares linfoides. Los virus que utilizan este receptor se llaman VIH R5. La importancia del receptor CCR5 en los

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9277342>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9277342>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)