

Prioridades de investigación para la cura del VIH: Estrategia científica global de la IAS 2021

La ciencia en contexto



Una nueva estrategia científica para lograr la cura del VIH

[Prioridades de investigación para la cura del VIH: Estrategia científica global de la IAS 2021](#), publicado en Nature Medicine, destaca los vacíos de conocimiento más críticos así como también los avances promisorios en las investigaciones para la cura del VIH, y brinda recomendaciones estratégicas a investigadores, donantes, defensores y otras partes interesadas para los próximos cinco años. IAS (La Sociedad Internacional de Sida, a través de su programa Hacia la cura del VIH, reunió a un grupo de trabajo científico internacional compuesto por 68 miembros que incluyó investigadores destacados, especialistas en ética, representantes de la industria y defensores de la comunidad para desarrollar esta tercera Estrategia Científica Global. La primera e innovadora Estrategia científica global de la IAS: Hacia la cura del VIH se publicó en 2012 y se actualizó en 2016.

La estrategia incorpora revisiones de más de 150 estudios y contribuciones de partes interesadas de todo el mundo a través de consultas en línea y una encuesta.

Prioridades de investigación para la cura del VIH: Estrategia científica global de IAS 2021 hace recomendaciones concretas sobre las prioridades de investigación para la cura en áreas de investigación básica, traslacional y clínica y ciencias sociales y del comportamiento. Pone énfasis en la importancia de las implicaciones éticas, el fortalecimiento de la investigación para la cura en países o zonas de recursos bajos y medios, y la importancia del rol de las comunidades afectadas por el VIH, que son fundamentales para el éxito de cualquier cura.



La Estrategia Científica Global sirve como:

- Una guía para la investigación científica a fin de abordar los vacíos de conocimiento más críticos y las preguntas pendientes en el campo
- Una herramienta para los organismos fuente de financiamiento y elaboradores de políticas para orientar su apoyo a las investigaciones más eficaces y eficientes para lograr la cura del VIH
- Un marco para los defensores de la comunidad para que apoyen investigaciones de alta calidad, éticas y rentables que puedan llevar a una cura del VIH

La necesidad de una cura para el VIH

Si bien el tratamiento antirretroviral (TAR) puede controlar el virus y mejorar las vidas de las personas con VIH, el tratamiento requiere la adherencia durante toda la vida, lo cual supone un reto para muchos a causa de diversos factores que pueden impedir o dificultar el acceso. Las personas que reciben TAR también pueden sufrir efectos secundarios o toxicidades por fármacos, incluidos trastorno del sistema inmune e inflamación crónica.

Los sistemas de salud también enfrentan dificultades para prestar servicios de prevención del VIH y pruebas de diagnóstico para personas con riesgo de tener VIH, además de servicios de tratamiento, atención y retención para quienes

viven con el VIH en la actualidad y las millones de personas más que los precisarán en el futuro.

Hace diez años, surgió un consenso global en el que se determinó que el desarrollo de una intervención curativa era de prioridad alta para las personas que viven con el VIH y que sería necesaria para ayudar a controlar la epidemia de VIH. Una cura podría superar las limitaciones de la TAR, limitar las nuevas transmisiones del VIH, reducir el estigma y la discriminación y proporcionar una solución financiera sostenible para controlar la epidemia.



Datos importantes de 2020 que apoyan las investigaciones para lograr la cura del VIH

37.7 millones

de personas vivían con VIH en todo el mundo

1.5 millón

de personas adquirieron el VIH en ese año

680 000

personas fallecieron a causa de enfermedades relacionadas con el SIDA

27.5 millones

de personas tenían acceso a la TAR

Se precisaron

US\$26 millones

para dar respuesta al SIDA en países de ingresos medios y bajos

La financiación de los programas contra el VIH/SIDA fue **insuficiente** para lograr

los objetivos 95-95-95 de ONUSIDA



Definiciones sobre la cura del VIH

Para tener un impacto sobre la epidemia mundial de VIH, las intervenciones curativas deben demostrar en última instancia que son seguras y eficaces, brindar protección contra una nueva infección, ser asequibles en los países en vías de desarrollo y debe ser escalable para abordar toda la magnitud de la epidemia. Los criterios mínimos y óptimos para distintas estrategias para la cura del VIH, que incluyen la aceptabilidad, se definieron después de una [consulta de IAS de 2020](#).

Erradicación

Una cura clásica funciona para erradicar completamente el VIH del cuerpo, inclusive de reservorios ocultos.

Remisión

Una remisión sostenida del VIH sin TAR reduciría la cantidad de VIH en el cuerpo a niveles en los que no puede detectarse, causar enfermedad o transmitirse; pero no eliminaría completamente el virus del cuerpo.

Prioridades de investigación para la cura del VIH: Estrategia científica global de la IAS 2021 se centra tanto en la remisión como en la erradicación.

Los avances en las investigaciones para la cura del VIH aumentan la esperanza de lograr una cura.

- La investigación en “controladores del VIH”, personas que controlan naturalmente el VIH sin TAR o después de una intervención relacionada con la cura, ha proporcionado nueva información y orientación a las investigaciones.
- Los reservorios del VIH (células que son el origen de la reaparición del VIH una vez que se suspende el TAR) ahora son vistos como fuentes virales que no son alcanzadas por la TAR, que evolucionan y que no son estáticas. Se han identificado diferencias importantes entre personas con VIH, como el sexo biológico, que afectan la ubicación y la dinámica del reservorio.
- Los desarrollos tecnológicos permiten entender mejor cómo se establece la latencia del VIH y cómo se reactiva el virus después de una interrupción analítica del tratamiento (realizada en el contexto de una investigación para la cura del VIH); esto permite la identificación de nuevos blancos para curas del VIH.
- Se están desarrollando nuevos fármacos e intervenciones que han comenzado a demostrar su éxito en modelos en animales (preclínicos).



Se han registrado varios casos de remisión y erradicación. Las investigaciones para lograr la cura del VIH hacen uso de estos casos reales y de los controladores del VIH para entender mejor cómo podría funcionar una cura y ayudar a identificar intervenciones relacionadas con la cura del VIH. Los ejemplos incluyen:

- Timothy Ray Brown, el “paciente de Berlín” (2008), y Adam Castillejo, el “paciente de Londres” (2019), se mantuvieron libres del virus sin tomar TAR después de un complejo trasplante de células madre.
- La cohorte VISCONTI (2013) de 14 personas que iniciaron la TAR inmediatamente después de haber adquirido el VIH y permanecieron bajo tratamiento por un mínimo de tres años, han controlado su VIH desde que interrumpieron la TAR.
- La “niña sudafricana” (2017) recibió TAR durante 40 semanas poco tiempo después de su nacimiento y pudo suprimir el virus sin medicamentos después de interrumpir el tratamiento.
- Loreen Willenberg (2020) y la “paciente de Esperanza”, llamada así por la ciudad argentina donde nació (2021), son casos conocidos como “controladores excepcionales de VIH” debido a la capacidad natural de sus sistemas inmunitarios para eliminar el virus hasta un nivel no detectable.

Prerrequisitos para la cura del VIH: Más allá de la ciencia

- Coordinar las inversiones para continuar con las investigaciones para la cura del VIH más prometedoras
- Fortalecer las colaboraciones internacionales para garantizar un enfoque multidisciplinario para el desarrollo de una cura que sea accesible y que pueda ampliarse en entornos diversos
- Promover la participación de investigadores jóvenes e investigadores de los países más afectados por el VIH
- Apoyar la comunicación y el intercambio de información entre los investigadores de los sectores público y privado que trabajan en la investigación para la cura del VIH para mitigar los desafíos normativos y logísticos relacionados con el desarrollo de fármacos
- Desarrollar capacidad de investigación para la cura del VIH entre las diferentes poblaciones y países para generar más investigación y apoyo para la cura del VIH en todo el mundo
- Aumentar el compromiso de la comunidad con la investigación para la cura del VIH a través de la difusión del conocimiento y el desarrollo de recursos para la defensoría y el compromiso efectivo con el fin de representar sus intereses
- Impulsar la investigación sobre las implicaciones psicosociales y éticas de participar en una investigación clínica para la cura del VIH para garantizar que los participantes y los diseñadores del ensayo clínico estén bien informados y preparados



Recomendaciones de la estrategia 2021

Esta tercera Estrategia científica global de IAS es una hoja de ruta integral que incluye los vacíos más apremiantes en la investigación para la cura del VIH y las prioridades de investigación para guiar al campo hacia una cura que sea accesible, aceptable y asequible. La estrategia resume las recomendaciones en ocho áreas principales.



Las investigaciones precisan comprender mejor los reservorios del VIH **1**, en particular de qué manera el virus integra su material genético en el genoma humano y cómo medir el tamaño del reservorio **2**, así como también identificar las fuentes del incremento repentino y pronunciado de la carga viral (rebote viral) cuando se interrumpe la TAR y los mecanismos de expansión celular que le siguen.

Entender los mecanismos de control del virus **3**, en particular el control natural del VIH en ausencia de la TAR por parte de los controladores del VIH, proporcionará claves para diseñar intervenciones curativas, en especial intervenciones que tengan como objetivo el sistema inmune del huésped.

Para apoyar las intervenciones curativas, deberán desarrollarse herramientas que se basen en tecnologías innovadoras para entender

mejor la biología del VIH, identificar nuevos blancos y medir el éxito de las intervenciones curativas. Descubrir marcadores biológicos ayudará a identificar y apuntar a las células infectadas con VIH de manera inequívoca, además de optimizar, estandarizar y validar modelos animales, tales como modelos de ratones humanizados.

Las intervenciones curativas se concentrarán en actuar sobre el provirus **4** y sobre el sistema inmune **5** y también se aprovecharán las terapias celulares y génicas **6**.

La investigación para la cura exitosa requerirá la integración de las ciencias sociales y del comportamiento y de los aspectos éticos de la investigación para la cura **8** y no se limitará a los adultos; incluirá investigación para la cura del VIH para niños **7**.

Las herramientas de investigación a menudo dependen de tecnologías complejas que no están fácilmente accesibles o disponibles en todos los contextos y entornos de investigación. Identificar marcadores biológicos y desarrollar pruebas para utilizar en los puntos de atención es importante para facilitar nuestra comprensión del reservorio del VIH y medir el impacto de las intervenciones en la cura. Estas herramientas deben ser escalables y accesibles en distintos contextos.

La investigación preclínica depende de los modelos animales, en especial en situaciones en las que no sería ético o práctico utilizar humanos. La investigación en animales proporciona información y conocimientos fundamentales que respaldan los avances científicos y pueden ayudar a entender cómo las intervenciones para la cura afectan el reservorio, la reactivación viral durante la TAR o el rebote viral tras la interrupción de la TAR.

Prioridades de investigación para la cura del VIH

Actuar sobre el provirus

El reservorio del VIH sigue siendo el objetivo principal para lograr la cura del VIH. Los tres métodos siguientes para actuar sobre el reservorio son considerados temas prioritarios.

- “Poke and clear” o “golpear y eliminar” (antes conocido como “shock and kill” o “sacudir y matar”) utiliza fármacos llamados agentes de reversión de la latencia (LRA, por sus siglas en inglés) para despertar el virus inactivo en las células latentemente infectadas con VIH. Después de la activación, las células productoras de virus se eliminan mediante una segunda intervención.
- “Block and lock” (“bloquear y trabar”) es una estrategia en el lado opuesto del espectro que, en lugar de despertar el reservorio del VIH, conduce al reservorio a un estado de reposo permanente más profundo.
- “Reduce and control” (“reducir y controlar”) intenta reducir el tamaño del reservorio y ayudar al sistema inmunitario a controlar la replicación viral sin necesidad de una TAR a largo plazo.

Estos métodos puede usar uno o más agentes, incluidos anticuerpos ampliamente neutralizantes (bNAb), diferentes células asesinas (citotóxicas), vacunas terapéuticas y terapias celulares y génicas.

El esfuerzo para actuar sobre el reservorio del VIH deberá dar cuenta de las diferencias observadas entre las personas y el desarrollo de LRA más potentes, con menos efectos fuera del objetivo y perfiles de seguridad mejorados.

Para evaluar el impacto de estos métodos, la estrategia enfatiza la necesidad de encontrar marcadores biológicos y desarrollar mejores herramientas para detectar, medir y entender el reservorio del VIH.

Desafíos que plantea actuar sobre el reservorio del VIH

- Comprender el panorama viral: ubicación, estado y capacidad del virus para volverse activo y producir más copias del virus
- Mitigar los riesgos de efectos fuera del objetivo de los fármacos y métodos usados
- Mejorar la precisión, especificidad y sensibilidad de las pruebas para diferentes partes del virus (ADN, ARN, proteínas) y tipos de virus que circulan en poblaciones diferentes
- Armonizar las pruebas entre los laboratorios

Actuar sobre el sistema inmune

El reconocimiento de las células infectadas por parte del sistema inmune puede contribuir a una remisión sostenida del VIH sin TAR. Existe una gran y creciente variedad de terapias inmunes basadas en vacunas y estimuladores y moduladores del sistema inmune que son prometedores y podrían avanzar hacia los ensayos de prueba de concepto.

Se recomienda la investigación sobre el desarrollo y uso de anticuerpos ampliamente neutralizantes solos o en combinación con otros métodos, que incluyen vacunas terapéuticas, inmunomoduladores y/o LRA.

Estos estudios serán intensivos y complejos. Se precisarán marcadores biológicos para evaluar la eficacia porque aún no se han utilizado en humanos. Presentan múltiples desafíos desde el punto de vista metodológico y normativo.

Los anticuerpos ampliamente neutralizantes se obtienen originalmente de personas con VIH que tienen respuestas inmunitarias contra el virus particularmente buenas. Se pueden modificar para aumentar la potencia y vida media, y pueden combinarse con otros anticuerpos ampliamente neutralizantes u otras intervenciones.

Terapias celulares y génicas

Inspirada en la eliminación del VIH en Timothy Ray Brown y Adam Castillejo, la estrategia utilizada respalda la realización de más investigaciones basadas en terapias celulares y génicas. Esto incluye la edición de genes con tecnología CRISPR/Cas9 (o relacionada) y terapias celulares que usan células T con receptor de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés).

Las terapias celulares y génicas también pueden usarse para administrar moléculas similares a anticuerpos que podrían imitar el control inmune natural del virus.

Administrar estas intervenciones en el cuerpo será un desafío, y deberán lograrse avances para superar estos obstáculos y para garantizar que puedan trasladarse y emplearse en zonas de recursos medios y bajos.

Terapias celulares y génicas para la cura del VIH

Se han desarrollado muchos métodos innovadores basados en la edición genómica como estrategias para la cura. Estos métodos pueden administrarse in vivo (usando nanotecnología para administrar la terapia contra el VIH a células blanco en el cuerpo) o ex vivo (las células se toman del paciente, se modifican en el laboratorio y se vuelven a introducir en el paciente).

Tecnología de edición genómica CRISPR-Cas9 (o similar)

Identificada en primer término en bacterias, la tecnología CRISPR utiliza una enzima capaz de editar el material genético en las células humanas. Este método podría usarse para eliminar el VIH oculto en células reservorio o eliminar la proteína en la superficie de las células humanas usadas por el VIH para ingresar e infectar a las células. Las nucleasas con dedos de zinc (ZFN, por sus siglas en inglés) y las nucleasas efectoras de tipo activador

de transcripción (TALEN, por sus siglas en inglés) son otras dos tecnologías de edición genómica desarrolladas para la cura del VIH.

Células T con receptor de antígeno quimérico (CAR)

Las aplicaciones clínicas en humanos de las células T CAR comenzaron hace 25 o 30 años. Las células T CAR pueden reconocer y eliminar las células infectadas con VIH. Las células T se toman de la sangre de un paciente, se modifican en el laboratorio y se vuelven a introducir en el paciente por infusión.

Los estudios en humanos de terapias celulares y génicas siguen siendo pequeños y han demostrado un éxito limitado hasta el momento. Las investigaciones aún deben superar algunos desafíos, en particular la diversidad de ubicaciones de las células reservorio y el riesgo de los efectos fuera del objetivo.

Remisión y cura pediátrica

Durante 2020, aproximadamente 160 000 niños adquirieron el VIH en todo el mundo, un número muy distante del objetivo mundial de 20 000 planteado por ONUSIDA para ese año. En 2019, solo el 58 % de las mujeres embarazadas con VIH en África occidental y central recibieron TAR para evitar la transmisión perinatal. El contexto singular de la adquisición del VIH en el período perinatal precisa de estrategias específicas para pediatría de modo de lograr una remisión sostenida sin TAR en los niños.

El tratamiento antiviral temprana sola (por ejemplo, el "bebé de Mississippi") no será suficiente para alcanzar la cura. Es necesario incluir a los bebés y niños junto con los adultos en los avances de la investigación para la cura del VIH.

Las metas de la investigación en los próximos años incluyen estudiar las diferencias en la dinámica del reservorio de VIH de niños y adultos y desarrollar herramientas y metodologías de investigación no invasivas específicamente para estudios con niños.



Diferencias fundamentales entre adultos y niños que son relevantes para las investigaciones para la cura del VIH

- Los niños nacidos con VIH tienen sistemas inmunes que siempre han estado expuestos al VIH. Esto es diferente en el caso de los adultos que adquirieron el VIH cuando sus sistemas inmunes ya estaban desarrollados.
- Los bebés y niños tienen la perspectiva de precisar TAR durante varias décadas más que la mayoría de los adultos con VIH. Esto sugiere que su necesidad de una cura es mayor.
- La TAR temprana luego del nacimiento podría hacer que el reservorio de VIH sea más pequeño y potencialmente más fácil de eliminar que en los adultos cuya infección se diagnostica, generalmente, de forma tardía.

La investigación para la cura en contexto

La investigación dirigida a la cura del VIH entrelaza aspectos sociales, comportamentales, éticos y comunitarios y de participación de las partes interesadas que son críticos y deben incluirse en la agenda de la investigación científica. [Prioridades de investigación para la cura del VIH: Estrategia científica global de IAS 2021](#) clama por:

- El compromiso significativo de las comunidades que viven con el VIH y se ven afectadas por el VIH en todas las etapas de la investigación para la cura, incluidos los esfuerzos educativos por parte de los investigadores, apoyados por la financiación adecuada
- Ampliar la representación y la diversidad de las partes interesadas durante el desarrollo de las intervenciones de investigación para la cura del VIH
- Incorporar la investigación social, comportamental y ética en los ensayos para comprender mejor de qué manera el género, la raza y otras características moldean y aumentan la participación en la investigación
- Evaluar el impacto social de la investigación tanto a nivel individual como de la comunidad para garantizar la viabilidad, aceptabilidad y pertinencia de las intervenciones para lograr la cura del VIH
- Promover la comprensión de la investigación en los participantes y sus parejas
- Incluir la equidad y la justicia en el diseño y el desarrollo de estrategias eficaces para garantizar la aceptabilidad, adaptabilidad y rentabilidad de las intervenciones para lograr la cura del VIH

Se espera que la creación de la HIV Cure Africa Acceleration Partnership ([HCAAP](#)) permita ampliar la participación y facilite la implementación rápida de cualquier estrategia exitosa en regiones de recursos bajos y medios.



Agradecimientos:

Agradecemos las generosas contribuciones de todos los miembros del Grupo de trabajo científico internacional, con un agradecimiento especial a Simon Collins, Steven G. Deeks, Karine Dubé, Sarah Fidler, Fernanda Heloise Côrtes, Edward Nelson Kankaka, Sharon R. Lewin, Rosanne Lamplough, Olivier Lambotte, Michael Louella, Aurelio Orta-Reséndiz y Gabriela Turk por el desarrollo de este documento.

La mención: Deeks, S.G., Archin, N., Cannon, P. et al. Research priorities for an HIV cure: International AIDS Society Global Scientific Strategy 2021. *Nat Med* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01590-5>

Principales recomendaciones de Prioridades de investigación para la cura del VIH: Estrategia científica global de IAS 2021

① Comprender los reservorios del VIH

Definir y caracterizar las fuentes de virus competentes para la replicación y fuentes del rebote viral durante la TAR.

Definir el fenotipo de las células que albergan genomas intactos del VIH.

Definir la importancia clínica de provirus defectuosos pero inducibles.

Definir los mecanismos de proliferación clonal.

Determinar si las células infectadas que persisten durante la TAR son resistentes a la muerte celular.

Definir el impacto del sexo y otros factores en el reservorio y las terapias específicas para el virus

② Medición del reservorio del VIH

Desarrollar y validar un ensayo de alto rendimiento para cuantificar el reservorio competente para el rebote.

Desarrollar ensayos para cuantificar los sitios de integración.

Desarrollar ensayos para dar cuenta de las diferencias cualitativas en los transcritos virales.

Desarrollar métodos para cuantificar la expresión de proteínas del VIH en células y tejidos.

Desarrollar técnicas de imagen que cuantifiquen el tamaño, la distribución y la actividad del reservorio en los tejidos.

Definir el vínculo entre los reservorios celulares, la viremia plasmática residual y el virus que es fuente del rebote.

Desarrollar ensayos para el control de la carga viral en los puntos de atención y eventualmente en el hogar.

③ Mecanismos de control del virus

Identificar los mecanismos que contribuyen al control del VIS/VIH.

Definir el rol de anticuerpos específicos del VIH, células B y la respuesta inmune innata en la eliminación o el control del virus.

Definir la dinámica viral y los marcadores biológicos relacionados con el control posterior al tratamiento.

Optimizar los modelos de organoides humanos, así como en ratones y modelos primates no humanos para estudios relacionados con la cura y la remisión.

④ Actuar sobre el provirus

Desarrollar estrategias mejoradas para revertir la latencia.

Desarrollar estrategias para silenciar al provirus de manera permanente.

Determinar el impacto de actuar sobre el provirus al momento del inicio de la TAR.

Definir el rol del subtipo viral en la eficacia de las intervenciones que actúan sobre el provirus.

⑤ Actuar sobre el sistema inmunitario

Desarrollar enfoques para "reducir y controlar".

Desarrollar inmuno-moduladores.

Llevar a cabo ensayos clínicos para determinar si las inmunoterapias combinadas tendrán como resultado una remisión segura y duradera del VIH.

⑥ Terapia celular y génica

Definir el nivel de expresión de antígeno que se precisa para posibilitar el reconocimiento de las células infectadas por parte de las inmunoterapias.

Desarrollar estrategias de edición genética que actúen sobre el provirus.

Desarrollar estrategias para la producción sostenida in vivo de anticuerpos antivirales.

Aprovechar los avances en otros campos biomédicos para desarrollar enfoques más seguros y escalables.

⑦ Remisión y cura pediátrica

Caracterizar el establecimiento, la persistencia y el potencial para prevenir o revertir la latencia del VIH en bebés y niños que realizan la TAR.

Desarrollar ensayos para monitorear e identificar marcadores biológicos para predecir la eficacia de la terapéutica para la cura del VIH.

Evaluar las inmunoterapias para el VIH y otras estrategias en bebés y niños.

⑧ Aspectos sociales, comportamentales y éticos de la investigación para la cura

Ampliar la participación de la comunidad/partes interesadas y la construcción y capacitación de recursos.

Desarrollar la investigación para la cura del VIH contemplando la equidad, representación y escalabilidad.

Establecer estándares para que la investigación clínica se lleve a cabo de manera segura.

Integrar la investigación social, comportamental y ética como parte de los ensayos para la cura del VIH.

Desarrollar capacidad y formar recursos para investigaciones básicas y clínicas en zonas muy afectadas por el VIH pero de recursos limitados.