

Dianas moleculares en el tratamiento del SIDA.

Dra. Ana-Aurelia Iglesias Iglesias. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

Hasta hoy, el tratamiento del SIDA consiste en la combinación de tres tipos de fármacos: inhibidores de la transcriptasa reversa nucleósidos (ITRN), inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRNN) e inhibidores de la proteasa (IP). Recientemente se ha incorporado una nueva familia de fármacos: los inhibidores de la fusión (IF). En todos los casos se trata de inhibir directamente la función de proteínas víricas con el objetivo de impedir la infección de las células diana o romper el ciclo replicativo del virus. Los tratamientos con combinaciones de tres de estos fármacos han permitido conseguir una mayor supervivencia y calidad de vida de los afectados (especialmente en lo que se refiere a una mejora del estado inmunológico de los pacientes, lo cual conlleva una menor incidencia de infecciones oportunistas y un menor deterioro físico y psíquico), permitiendo que pase de ser una enfermedad mortal en un periodo corto de tiempo a convertirse en una infección crónica en muchos pacientes. Sin embargo, debido a las interacciones farmacológicas, las resistencias generadas y los efectos adversos, producidos sobre todo por los tres primeros tipos de fármacos citados (ITRN, ITRNN e IP), y a la exigencia de recurrir a la administración subcutánea en el caso de los IF (con las molestias que este tipo de administración conlleva a largo plazo) se hace necesaria la búsqueda de nuevas dianas moleculares en el tratamiento del SIDA: el objetivo es conseguir principios activos con un buen perfil de seguridad y eficacia, con alta especificidad por el VIH-1 y que no provoquen la aparición de resistencias.

Actualmente se trabaja, no sólo en la obtención de fármacos que actúen sobre proteínas o elementos víricos, sino que también se estudia el desarrollo de moléculas que interaccionen sobre proteínas celulares implicadas en mecanismos de proliferación y diferenciación celular, ya que se consideran como posibles dianas terapéuticas en el tratamiento de enfermedades infecciosas. Entre las líneas de investigación actuales podemos citar:

- el desarrollo de IF de segunda generación (con el fin de aumentar la potencia y mejorar el perfil de seguridad),
- el empleo de inmunotoxinas capaces de eliminar selectivamente las células CD4+ infectadas que actúan como reservorio del virus,
- moléculas que interaccionan con proteínas implicadas en las vías de transducción de señales (como serina/treonina-quinasas),
- inhibidores de las cdk de los complejos ciclina/cdk,
- moléculas que interaccionen con proteínas de la superficie de las células infectadas,
- inhibidores de la integrasa del virus,
- inhibidores del complejo Tat-TAR,
- análogos de la neomicina que se unen específicamente a la región de empaquetamiento del ARN vírico.

Por otro lado, el SIDA es considerado, en la actualidad, como una enfermedad genética de carácter adquirido, ya que el VIH retrotranscribe su ARN genómico en ADN y lo integra en el ADN de la célula huésped, modulando las funciones celulares en su beneficio. Por este motivo, se trata de una enfermedad candidata al tratamiento mediante terapia génica. De hecho, se han realizado diversos ensayos clínicos de terapia génica de la infección por el VIH; entre las alternativas estudiadas podemos citar: la transferencia de oligonucleótidos antisentido, el manejo de ribozimas o la inmunización intracelular (consistente en la introducción en células diana, de genes que codifican anticuerpos que neutralizan proteínas víricas).

Todas estas nuevas estrategias en el tratamiento del SIDA, abren la puerta, no sólo a nuevas formas de tratamiento de la enfermedad, sino también de curación y de prevención de la infección por el VIH.