

JUSTIFICACIÓ

La impossibilitat d'erradicar el VIH de l'organisme humà amb les actuals pautes terapèutiques d'alta eficàcia (TARGA), l'adherència a pautes terapèutiques complexes i el risc a una important toxicitat farmacològica aguda i crònica, són els principals problemes en l'administració perllongada dels fàrmacs antirretrovirals. És imminent la necessitat de dissenyar noves estratègies de tractament i en aquest sentit s'han desenvolupat les anomenades teràpies immuno-mediades dirigides a controlar la replicació del VIH en base a la recuperació de la resposta immune específica (Sereti I i col., 2001; Cohen D col., 2001).

Amb la utilització del TARGA, s'han aconseguit nivells de càrrega vírica (CV) indetectables i mantinguts en el temps. En canvi, el fet de retirar el tractament es tradueix amb un rebrot de la CV fins a nivells basals previs al seu inici, fet que podria ser degut a l'absència de la resposta immune específica anti-VIH-1 (Plana M i col., 1998). De fet, tant la resposta helper com la citotòxica (CTL) disminueixen després de 6 mesos de TARGA efectiu (Pitcher C i col., 1999; Ogg G i col., 1998). A rel de l'anomenat "pacient de Berlin" (Lisziewicz J i col., 1999) es va observar, en alguns pacients que havien realitzat interrupcions del tractament (IET) prèvies, un rebrot de la CV retrassat o absent després d'una nova interrupció (Ortiz i col., 1999). Vàries hipòtesis han suggerit que les IET podrien reactivar la resposta immune específica anti-VIH-1, fet que es reflexaria amb una disminució del valor d'estabilització de la CV en cadascuna de les interrupcions i amb un control de la CV en la darrera interrupció, podent ser considerada com una teràpia immuno-mediada de la infecció pel VIH-1 (Haslett PA i col., 2000; Binley J i col., 2000; Lori F i col., 2000; Lisziewicz J i col., 1999; Lori F i col., 2000; Ortiz GM i col., 2002). En el model animal sotmès a aquest règim terapèutic s'ha descrit una intensa resposta anti-SIV helper i CTL (Lori F i col., 2000).

S'han descrit canvis de la dinàmica viral durant el rebrot de la CV al llarg de les IET, fet que es podria deure a factors relacionats amb l'hoste o amb el virus.

Factors relacionats amb l'hoste.

Models matemàtics sobre la dinàmica de la interacció entre el virus i el sistema immunitari (Wodarz D i col., 2001; Adams B i col., 2002) han suggerit que la transició des d'un estat de replicació viral incontrolada cap a una replicació continguda és a conseqüència del canvi d'una resposta CD4+helper-independent de CD8+, que és insuficient per controlar la replicació viral, cap a una resposta més potent de tipus CD4+helper-depenent de CD8+, que te la capacitat de reduir la càrrega vírica a nivells indetectables. Aquests models també suggereixen que aquest canvi seria molt més difícil en els malalts amb infecció crònica, en els que el compartiment de CD4+ ja es troba alterat. Tot i amb això, en malalts amb infecció crònica que han parat el tractament, s'ha observat un increment en la resposta tant de cèl.lules CD4+ com de cèl.lules CD8+ (Deeks SG i col., 2001; Haase AT i col., 2002; Nowak M i col., 1996).

Factors relacionats amb el virus.

És evident, que els factors virològics han de tenir una contribució cabdal en els canvis de la virèmia plasmàtica durant les IET.

Durant la primoinfecció pel VIH-1 s'estableix un conjunt de cèl.lules T CD4+ en repòs portadores del VIH-1 en un estat de latència (Chun i col., 1998). Aquest reservori persistirà inalterat al llarg de la vida del pacient tot i l'establiment d'un TARGA eficaç amb virèmies plasmàtiques indetectables (Chun T i col., 1997; Finzi D i col., 1997; Wong J i col., 1997). Diversos grups han descrit que el virus que rebrota després d'una única aturada de tractament és genèticament homòleg al virus present en les cèl.lules T CD4+ en repòs (Chun T i col., 2000; Imamichi i col., 2001; Wong J i col., 1997). En altres estudis, el virus sembla rebrotar a partir de reservoris diferents (teixit limfàtic, tracte genital, etc) (Cheng-Mayer C i col., 1989; Chun T i col., 1997, Furtado M i col., 1999; Koyanagi Y i col., 1987; Overbaugh J i col., 1996). L'estudi de l'aparició de poblacions virals heterogènies de diversa procedència o bé el rebrot de virus homogenis a partir d'un únic reservori, permetrien comprendre

millor el paper que té el virus en el canvi de la replicació viral observat durant les IET.

D'altra banda, el VIH-1 presenta una extraordinària variabilitat genètica. La font principal de la variabilitat de la població viral en un mateix pacient és l'absència de mecanismes correctors de la transcriptasa inversa (RT), l'enzim implicat en la replicació del genoma del virus, conjuntament amb l'elevada cinètica de replicació del VIH-1. Les altes taxes d'error, combinades amb la cinètica de replicació vírica, fan que les poblacions del VIH repliquin com distribucions complexes de genomes, no idèntics però estretament relacionats entre ells, que s'anomenen quasiespècies (Domingo E 1997), una característica molt típica dels virus ARN manifestada d'una forma molt àmplia en el cas del VIH-1. La dinàmica de les quasiespècies és una font d'adaptabilitat dels virus i en el cas del VIH-1 existeix cada vegada més evidència de que juga un paper important en el control front la progressió de la infecció (Domingo E i col 2001).

Les pressions ambientals adverses degudes al tractament o a l'acció del sistema immunològic, provoquen la selecció de variants d'escapament que repliquen en presència del fàrmac o que escapen al control immunològic, i en els dos casos condueixen a un restabliment de la replicació viral tot i que l'eficàcia biològica dels virus resultants pot estar disminuïda. Durant les IET, es podria donar la situació paradoxal de que al reforçar la resposta immune de l'hoste es permetria un increment de la diversitat genètica en l'espectre de mutants de la quasiespècie que facilitaria la selecció de variants d'escapament. D'altra banda un dels riscos virològics de les IET, és la selecció de mutacions de resistència als antirretrovirals com a resultat del rebrot de la CV que es dona durant la interrupció del tractament. En l'estudi SSITT de la cohort Suïssa, es va detectar en un pacient, que havia tingut la CV suprimida, un nombre significatiu de mutacions de resistència seleccionades durant els períodes d'aturada del tractament (Fagard C i col., 2003). A més a més, un model matemàtic ha estimat que el risc de desenvolupar mutacions de resistència es veuria incrementat en 100 vegades durant les IET (Dorman KS i col., 2000).

En el grup de l'Hospital Clínic de Barcelona s'han realitzat diversos estudis d'IETS. Amb aquests antecedents, l'estudi virològic de la dinàmica i l'evolució del VIH al llarg de les diferents interrupcions estructurades del tractament, permetrà un millor coneixement dels canvis observats en la replicació viral durant les IET, ja siguin degut a factors immunològics, virològics a ambdues. Per últim, l'estudi de les mutacions de resistència en aquestes cohorts de pacients ajudaran a determinar el risc que pot comportar l'aplicació d'aquesta teràpia a la pràctica clínica.