



**UNIVERSIDAD DE TALCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA**

**AGENTES REVERSORES DE LATENCIA DEL VIH
REVISIÓN NARRATIVA.**

HIV latency reversing agents Narrative Review.

Memoria presentada a la Escuela de Odontología de la Universidad de Talca como parte de los requisitos científicos exigidos para la obtención del título de Cirujana Dentista.

**ESTUDIANTE: VALENTINA BELÉN LARA GAETE
PROFESOR GUÍA: DR. MARCELO RICHARD SÁNCHEZ ASTORGA
PROFESOR INFORMANTE: DR. BERNARDO VENEGAS ROJAS**

TALCA - CHILE

2021

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2021

INFORMACIONES CIENTÍFICAS DEL PROFESOR GUÍA

Nombre
Marcelo Richard Sánchez Astorga
ORCID
-
Google Scholar
https://scholar.google.com/citations?user=Zc2IECAAAAAJ&hl=es
Correo electrónico
marsanchez@utalca.cl

DEDICATORIA

“Todo lo hizo hermoso en su tiempo; y ha puesto eternidad en el corazón de ellos, sin que alcance el hombre a entender la obra divina de Dios desde el principio hasta el fin”

Dedicado a las personas que han formado parte de mi vida y han estado en mi proceso de crecimiento, en las buenas y las malas, hasta el día de hoy. A mi Abuelo, Ramón, que está presente en cada momento, aunque no de forma física, pero he sentido su apoyo incondicional desde ese lugar lejano y hermoso donde hace un tiempo tuvo que partir. A mi Mamá, María, la persona más importante de mi vida, que desde pequeña me enseñó a ser valiente y jamás soltó mi mano. Cada vez que necesite apoyo estuvo presente con su compañía y palabras, en los peores y mejores momentos, para poder seguir adelante luchando por cumplir mis metas. A mi Abuela, Luisa, mi segunda Mamá, que siempre estuvo en cada momento de mi vida, con su apoyo y preocupación fundamental. A Roberto, mi tío hermano, que sembró desde pequeña muchos valores en mi y formo gran parte de lo que soy. A Víctor, mi tío hermano, que estuvo siempre cuando lo necesite y su apoyo fue incondicional. Gracias a Dios, por su compañía en todos estos años, por nunca dejarme sola. A mis Tías/os, Primas/os, en general a mi familia hermosa, amigos y a todas esas personas que siempre confiaron en mi y dedicaron su tiempo en apoyarme.

AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos a la Escuela de Odontología de la Universidad de Talca por ayudar a mi formación académica. A Dr. Marcelo Sánchez Astorga, cuyo apoyo fue incondicional durante su docencia en pregrado y también para la escritura de esta memoria. Gracias por su tiempo y dedicación, por ayudarme ante las adversidades, por su paciencia, gracias por ser un docente excelente y por su contención durante todo este proceso. Gracias a mis docentes guías de pregrado, sobre todo a quienes me ayudaron en la etapa clínica y me enseñaron de su experiencia y contribuyeron a generar habilidades y a entregar siempre lo mejor de mi para los pacientes.

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	1
1.1. Palabras clave.....	1
2. ABSTRACT.....	2
2.1. Keywords	2
3. INTRODUCCIÓN	3
4. CLASIFICACIÓN DE AGENTES REVERSORES DE LATENCIA DEL VIH.....	6
4.1. Tabla clasificación de Agentes reversores de latencia del VIH.....	6
5. MECANISMOS DE ACCIÓN DE AGENTES REVERSORES DE LATENCIA DEL VIH (LRAs)	10
5.1. Familia de Factores de transcripción.....	10
5.1.1 Factor de transcripción NF- κ B.....	10
5.1.1.1 Agonistas de la Proteína cinasa C.....	10
5.1.1.1.1 Agentes estudiados Agonistas PKC	11
5.1.1.2 Miméticos de Smac.....	12
5.1.1.2.1 Agentes estudiados Miméticos Smac.....	13
5.1.1.3 Derivados de la vía Akt.....	14
5.1.1.3.1 Agentes estudiados Derivados de la vía Akt.....	14
5.1.1.4 Antagonista CCR5	15
5.1.1.4.1 Agentes estudiados Antagonistas CCR5	15
5.1.2 Factor de transcripción AP-1	16
5.1.2.1 Agonistas de MAPK	17
5.1.2.1.1 Agentes estudiados Agonistas de MAPK.....	17
5.1.3 Factor de transcripción P-TEFb	18
5.1.3.1 Inductores de liberación de P-TEFb.....	19
5.1.3.1.1 Agentes estudiados Inductores de liberación de P-TEFb.....	19
5.1.3.2 Proteína viral TAT	22
5.1.3.2.1 Agentes estudiados Proteína viral TAT	22

5.1.4	STAT5.....	23
5.1.4.1	Derivados de Benzotriazol	24
5.1.4.1.1	<i>Agentes estudiados Derivados de benzotriazol.....</i>	24
5.2	Familia de Modificadores Epigenéticos.....	25
5.2.1	Inhibidores de las Enzimas Histonas Deacetilasas (HDACis).....	26
5.2.1.1	<i>Agentes inhibidores de Enzimas Histonas Deacetilasas (HDACis)</i>	26
5.2.2	Inhibidores de las Enzimas Histonas Metiltransferasas (HMTis).....	27
5.2.2.1	<i>Agentes Inhibidores de las enzimas histonas metiltransferasas (HMTis)28</i>	
5.2.3	Inhibidores de metilación de DNA (DNMTis)	29
5.2.3.1	<i>Agentes inhibidores de metilación de DNA (DNMTis).....</i>	29
5.2.4	Inhibidores del factor asociado al BRG-Brahma (BAFis).....	30
5.2.4.1	<i>Agentes estudiados inhibidores del factor asociado al BRG-Brahma (BAFis).....</i>	30
5.3	Familia de Inmunomoduladores.....	31
5.3.1	Agonistas de receptores tipo Toll (TLR)	31
5.3.1.1	<i>Agentes estudiados Agonistas de Receptores tipo Toll.....</i>	31
5.3.2	Interleuquinas.....	33
5.3.2.1	<i>Agentes estudiados Interleuquinas.....</i>	33
5.3.3	Inhibidores de puntos de control inmunológico.....	34
5.3.3.1	<i>Agentes estudiados Inhibidores de puntos de control inmunológico.....</i>	34
6.	DISCUSIÓN	36
7.	REFERENCIAS.....	38

1. RESUMEN

El tratamiento antiretroviral para el VIH ha permitido la supervivencia de los pacientes infectados, sin embargo, todavía no es capaz de eliminar la infección en su totalidad debido a la presencia de pequeños depósitos de virus en estado de latencia, en los denominados reservorios. En latencia ocurre un estado de reposo del virus, una mínima replicación y no se observan síntomas, pero permite la recuperación de la carga viral y sintomatología apenas el paciente suspende el tratamiento antiretroviral. Los reservorios, son el principal obstáculo para curar el VIH/SIDA, por lo que se han estudiado varios mecanismos que generen una reactivación de estos virus en latencia, a través de los denominados Agentes reversores de latencia (LRAs). Su objetivo es reactivar la transcripción del VIH, y con ello, permitir la posterior eliminación del virus.

El estado actual de la investigación, nos indica que los LRAs, presentan gran diversidad en su naturaleza química, sus mecanismos de acción, estado de avance de su investigación, nivel de eficacia y agentes estudiados. Debido a esto y para un mejor entendimiento de los LRAs, se realizó una clasificación actualizada, determinando tres grupos principales de agentes; Factores de transcripción, Moduladores Epigenéticos e Inmunomoduladores, se estudió sus mecanismos de acción y se obtuvo un extenso listado de los agentes investigados hasta ahora.

El estado actual de las investigaciones, aun cuando ha avanzado y presenta un futuro promisorio, todavía demuestra un nivel de conocimiento parcial y resultados disímiles, lo que hace que todavía no se encuentre un LRA completamente efectivo.

1.1. Palabras clave.

VIH, Latencia del Virus, Reservorios de Enfermedades, Agentes reversores de latencia, Terapia Antiretroviral.

2. ABSTRACT

Antiretroviral treatment for HIV has allowed the survival of infected patients; notwithstanding, it is not yet capable of eliminating the infection in its entirety due to the presence of small deposits of virus in a latent state, in the so-called reservoirs.

During latency stage occurs a resting-state of the virus, a minimal viral replication and also that symptoms are not observed, nevertheless, it allows the recovery of viral load and symptoms as soon as the patient suspends antiretroviral treatment. Reservoirs are the major barriers to curing HIV / AIDS, which is why several mechanisms that generate a reactivation of these latent viruses have been studied, through denominated latency reversing agents (LRAs), whose aim is to reactivate viral transcription of HIV, and thereby allowing subsequent elimination of the virus.

The current state of research, indicates that LRAs exhibit a significant diversity in their chemical nature, their mechanisms of action, progress of their research, level of effectiveness and studied agents. As a result of this, and for a better understanding of LRAs, an updated classification has been made, determining three main groups of agents; Transcription Factors, Epigenetic Modulators and Immunomodulators, their mechanisms of action were studied, and an extensive list of the agents investigated so far was obtained. The current state of research, even when there have been advances and have a promising future, still displays a partial knowledge level and dissimilar results, which means that a fully effective LRA has not yet been found.

2.1. Keywords

HIV, Virus latency, Disease reservoirs, Latency reversing agents, Antiretroviral Therapy.

3. INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es una de las enfermedades transmisibles más comunes en el mundo (1). Fue descrita en el año 1981 y su agente causal, fue identificado en el año 1983 (2). El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), causante de la enfermedad, infecta a las células del sistema inmunitario, produciendo un deterioro progresivo de este, con la consiguiente "inmunodeficiencia". Se considera que el sistema inmunitario es deficiente cuando deja de cumplir su función de lucha contra las infecciones y enfermedades (3).

Al término del año 2020, ONUSIDA estimó que a nivel mundial hay 38 millones de personas que viven con VIH/SIDA y que se han producido casi 33 millones de muertes, transformándose en un importante problema de salud pública en todo el mundo (4).

En el año 1987, seis años después de la aparición de los primeros casos de pacientes con SIDA, se aprobó la Zidovudina, como primer fármaco antiretroviral para su uso clínico. El continuo avance de las investigaciones permitió que en el año 1996 se lograra de forma eficaz y duradera suprimir la replicación del VIH, mediante la combinación de tres fármacos distintos. A esta combinación, se les denominó tratamiento antirretroviral, TAR. Debido al TAR, muchos pacientes infectados por VIH tienen una calidad de vida y una funcionalidad socio-familiar y laboral prácticamente normales (5). Sin embargo, presenta efectos adversos importantes, es un tratamiento muy costoso (6) y además, no ha sido capaz de eliminar por completo la infección por VIH. Esto último, es debido a la presencia de los reservorios del virus dentro del organismo, donde el virus permanece latente en pequeños depósitos de células, principalmente del sistema inmunitario.

La latencia, es una propiedad del virus que le permite mantenerse en el cuerpo, pero en estado de reposo, con una capacidad replicativa muy mínima, evadiendo la respuesta inmunitaria y la acción de los fármacos (7). Por lo general, una infección vírica latente no causa síntomas observables y puede durar mucho tiempo antes de volver a convertirse en infección activa y provocar síntomas. La presencia de los reservorios puede traer como consecuencia la recuperación de la carga viral y la sintomatología clínica apenas el paciente suspenda la TAR. De esta forma, los reservorios son el principal obstáculo para curar el

VIH/SIDA (8). Por todo esto, se hace urgente la necesidad de descubrir una cura para la enfermedad.

Se sabe que el reservorio celular más importante, son las células T CD4+ en reposo (6). Estas células presentan características particulares que favorecen la latencia viral y la producción de virus competentes para la replicación tras la activación celular (9). También se ha evidenciado que las células dendríticas, monocitos, macrófagos, células madres hematopoyéticas, mastocitos y células del SNC permiten la formación de reservorios de VIH (9) (10).

Se han estudiado múltiples mecanismos involucrados en el mantenimiento de la latencia del VIH, pero aún no está claro como realmente ocurre. Entre ellos, se reconocen estados represivos de la cromatina, metilación del ADN, modificaciones postraduccionales de las histonas y las proteínas no histonas, bajos niveles de factores de transcripción del huésped y de la proteína TAT del VIH-1, interferencia transcripcional, defectos en el empalme y la exportación del ARN, entre otros (11). Todos estos mecanismos han sido de utilidad a la hora de generar terapias para la reversión de esta latencia viral, generando mecanismos que vayan en la dirección contraria a la latencia.

Para poder eliminar los reservorios latentes de VIH-1, la mayoría de los estudios actuales se han enfocado en la estrategia “Shock & Kill” o “Choque y Muerte”, donde se utilizan agentes farmacológicos denominados agentes reversores de latencia (LRAs), cuyo objetivo es reactivar la transcripción viral del VIH, lo cual provocaría la expresión de antígenos de superficie y, posteriormente, desencadenar la eliminación de las células productoras del virus, ya sea por la muerte de la propia célula huésped por el ataque viral o por el sistema inmunológico del huésped (6).

Estos LRAs, representan un número muy variado de agentes, los cuales presentan una alta diversidad en su naturaleza química y múltiples mecanismos de acción. Su eficacia ha presentado una variedad de limitaciones, por factores como; disponibilidad de su obtención farmacológica, dificultad de los estudios clínicos, producción de tormenta de citoquinas y citotoxicidad, penetración en ciertos órganos del cuerpo, por lo que se requiere más investigación para evaluar su aplicación clínica (6).

Debido a esta gran diversidad observada en las investigaciones, se realizó, a través de una revisión narrativa, una síntesis del estado del arte con el fin de obtener una clasificación

actualizada de los agentes reversiones de latencia del VIH, una recopilación de los mecanismos de acción involucrados y un listado de los agentes actualmente estudiados. Todo con el propósito de aportar información útil y resumida.

4. CLASIFICACIÓN DE AGENTES REVERSORES DE LATENCIA DEL VIH

Esta investigación nos permitió actualizar y modificar la clasificación de Ait-Ammar A, Kula A, descrita el año 2019 (12). Clasificamos los diversos LRAs, según el mecanismo de acción sobre su molécula objetivo o diana.

Con la información recopilada hasta septiembre del año 2020 (13), se realizó la clasificación en tres grandes familias: Factores de transcripción, Moduladores Epigenéticos e Inmunomoduladores, cada una con sus subfamilias respectivas y además, se determinó los agentes estudiados en cada familia.

4.1. Tabla clasificación de Agentes reversores de latencia del VIH

1. FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN	
1.1 NF-κB	
<i>1.1.1 Agonistas PKC</i>	<ul style="list-style-type: none">- Briostatina-1- Briólogos (SVW132, SVW133, SUW128)- PMA + Cloroquinona- Derivados de la Gnimacrina- Productos marinos: Aplysiatoxina, Debromoaplysiatoxina, Aloketal C- Prostratina- Ingenoles: Ingenol B, Ingenol 3,20 dibenzoate (Ingenol db), Ingenol 3 angelate (Ingenol mebutate PEP005), Derivados del Ingenol (Kansui, EK-16A)
<i>1.1.2 Miméticos de SMAC</i>	<ul style="list-style-type: none">- SBI-0637142- LCL161- Birinapant- Ciapavir (SBI-0953294)- Debio 1143

1.1.3 Derivados de la vía Akt	<ul style="list-style-type: none"> - 1,2,9,10-tetrametoxi-7H-dibenzo [de, g] quinolin-7-ona (57704) - Disulfiram - -c-Src asociado a vesículas extracelulares (EV)
1.1.4 Antagonistas CCR5	<ul style="list-style-type: none"> - Maraviroc - Vicriviroc
1.2 AP-1	
1.2.1 Agonistas de la MAPK	<ul style="list-style-type: none"> - Trímero de procianidina C1 (PC1)
1.3 P-TEFb	
1.3.1 Inductores de liberación de P-TEFb	<ul style="list-style-type: none"> - Inductores de liberación: P-TEFb purificado. - Inhibidores BET: JQ1, RVX-208, PFI-1, OTX015, MMQO, I-BET, IBET 151, UMB-136, CPI-203, BI-2536, BI-6727 - Fosforilación de HEXIM-1: Hexametenbisacetamida (HMBA)
1.3.2 Proteína TAT	<ul style="list-style-type: none"> - Tat-R5M4 protein - Gliotoxina (GTX)
1.4 STAT 5	
1.4.1 Derivados de Benzotriazol	<ul style="list-style-type: none"> - Derivados del Benzotriazol (BOL): 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 1-hidroxi-7-amino benzotriazol (HOAt) - Derivados de Benzotriazina (BIN): 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4 (3H)-ona (HODHBt), BIN002, BIN003

2. MODIFICADORES EPIGENÉTICOS

<p>2.1 Inhibidores de Enzimas Histonas Deacetilasas (HDACis)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ácido hidroxámico: Vorinostat o SAHA, Panobinostat, Tricostatina A, Fimepinostat, AR-42 - Benzamidas: Chidamida, Entinostat, Givinostat, Mocetinostat - Ácidos alifáticos de cadena corta: Ácido Valproico, Ácido butírico - Tetrapéptidos cíclicos y depsipéptidos: Romidepsina, Trapoxina, MRK11-1/11 - Compuestos marinos: Psammaplin A
<p>2.2 Inhibidores de Enzimas Histonas Metiltransferasas (HMTis)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Chaetocina - EPZ-6438 - GSK-343 - DZNEP - BIX-01294 - UNC-0638
<p>2.3 Inhibidores de Metilación de DNA (DNMTis)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 5-AzaC - 5-AzadC
<p>2.4 Inhibidores del Factor asociado al BRG-Brahma (BAFis)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Acido cafeico fenetil ester o CO9 (CAPE) - Pirimetamina (A11)

3. INMUNOMODULADORES

3.1 Agonistas Receptores tipo Toll (TLR)	<ul style="list-style-type: none">- Agonistas de TLR:<ul style="list-style-type: none">o TLR2: Pam3CSK4o TLR7: GS-9620, Vesatolimodo TLR8: R-848o TLR9: MGN 1703- Anticuerpos anti-VIH ampliamente neutralizantes (bnab) asociados con TLR
3.2 Interleuquinas	<ul style="list-style-type: none">- Agonistas de IL-15 (ALT-803)
3.3 Inhibidores de Punto de control inmunológico	<ul style="list-style-type: none">- Anti-PD-1: Nivolumab, Pembrolizumab- Anti-CTLA-4: Ipilimumab

5. MECANISMOS DE ACCIÓN DE AGENTES REVERSORES DE LATENCIA DEL VIH (LRAs)

Son múltiples los LRAs estudiados y con distintos mecanismos de acción. A continuación, se describirá de manera general los mecanismos de acción de los LRAs, siguiendo el orden establecido en la tabla anterior y se nombrarán los agentes estudiados en cada familia.

5.1. Familia de Factores de transcripción

Los factores de transcripción son proteínas específicas que se unen a secuencias de ADN en las regiones reguladoras de genes y controlan la transcripción, primera etapa de la expresión génica donde hay producción de ARN mensajero a partir de ADN (14). Son varios los factores de transcripción que se utilizan como molécula diana de LRAs. Entre ellos: NF- κ B, AP-1, P-TEFb y STAT5.

5.1.1 Factor de transcripción NF- κ B

NF- κ B o factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas, es un complejo proteico que actúa como factor de transcripción, regulando la expresión génica de manera rápida, en respuesta al estrés ambiental, la radiación y a los factores de crecimiento (15). Varios grupos de LRAs usan a esta molécula como su diana farmacológica. Entre ellos: Agonistas de la Proteína cinasa C, Miméticos de SMAC, Derivados de la vía Akt y Antagonista de CCR5.

5.1.1.1 Agonistas de la Proteína cinasa C

Las proteínas cinasas son un amplio número de enzimas que modifican sustratos mediante la fosforilación. Actúan como un verdadero interruptor molecular en la cascada de segundos mensajeros intracelulares, a través de la transferencia de un grupo fosfato. Se

destacan como uno de los principales mecanismos de control de los eventos intracelulares (16).

La proteína cinasa C (PKC) desempeña funciones reguladoras clave en una multitud de procesos celulares, que van desde el control de las actividades autónomas fundamentales de la célula, como la proliferación, hasta funciones más orgánicas, como la memoria (17).

Los Agonistas PKC imitan la acción del Diacilglicerol (DAG), en su función de activación de PKC. El ingreso de un Agonista de PKC, estimula la fosforilación dependiente de la enzima quinasa IKK sobre IκB, proteína inhibitoria de NF-κB, con la posterior degradación de IκB, permitiendo que NF-κB quede libre y se pueda translocar al núcleo uniéndose a zonas específicas del ADN. Una vez en el núcleo, NF-κB favorece la activación de la síntesis proteica. Los agonistas de PKC, por lo tanto, conducen a la activación de la expresión del VIH latente, ya que modula elementos reguladores a nivel del promotor viral. Esto ocurre mediante las vías de NF-κB y de manera secundaria por la vía de señalización AP-1 (activator protein 1) (18).

Los agentes Agonistas PKC inducen aumentos sostenidos en la activación y proliferación de las células T y una importante producción de citoquinas inespecíficas por parte de los linfocitos T CD4+ y T CD8+ (19). Tratamientos combinados con Agonistas de la PKC y otros LRAs han mostrado un aumento sinérgico de la reactivación viral (20).

5.1.1.1.1 Agentes estudiados Agonistas PKC

- Briostatina-1
- Briólogos: SVW132, SVW133, SUW128
- PMA + Cloroquinona
- Derivados de la Gnimacrina
- Productos marinos: Aplysiatoxina, Debromoaplysiatoxina, Aloketal C
- Prostratina
- Ingenoles: Ingenol B, Ingenol 3,20 dibenzoate, Ingenol 3 angelate, Kansui, EK-16

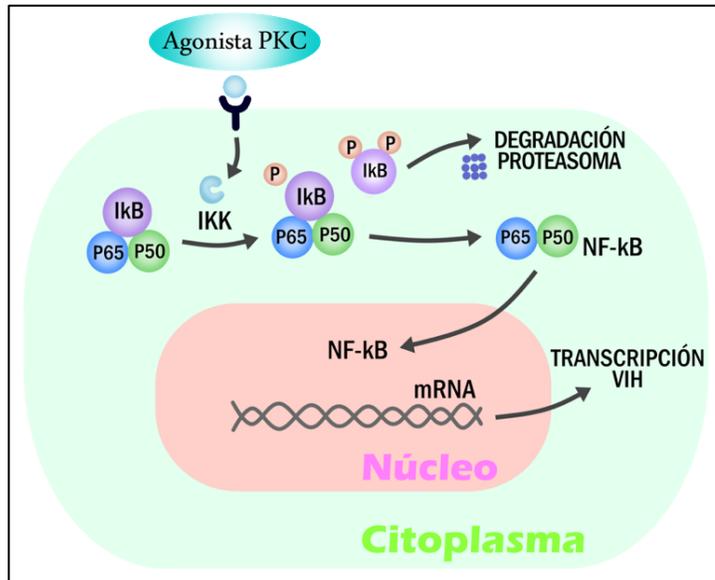


Figura N° 1. Mecanismo de acción Agonistas PKC (18). En la figura se muestra el complejo formado por IκB y el heterodímero NF-κB entre P65 y P50. El agonista PKC estimula a la enzima quinasa IKK, a su vez, esta fosforila a IκB, proteína inhibitoria de NF-κB y posteriormente, IκB se degrada por acción del proteosoma, permitiendo que NF-κB quede libre y se pueda translocar al núcleo, ocurriendo la transcripción viral.

5.1.1.2 Miméticos de Smac

El segundo activador de caspasas derivado de la mitocondria, conocido como Smac, es una proteína endógena mitocondrial, liberada en el citoplasma durante el proceso de apoptosis y que además presenta una acción como activador de NF-κB (21).

En estado normal, BIRC2 o también llamado cIAP1, miembro de la familia de inhibidores de la apoptosis, interfiere con la activación de las caspasas, enzimas mediadoras esenciales de procesos como apoptosis y muerte celular programada. BIRC2 mantiene inhibido a los precursores de la activación de NF-κB, transformándose en un potente inhibidor de este, y por lo mismo, en un inhibidor de la transcripción viral. Los Smac, inducen la degradación proteosomal de BIRC2 y es capaz de desactivar este complejo por la vía no canónica, logrando, la activación de NF-κB. Esta vía es funcionalmente más selectiva, por lo que es activada por un grupo reducido de factores, lo que restringe la producción de efectos indeseados (22).

Cabe destacar un segundo mecanismo utilizado por uno de estos agentes, de manera particular, que propone una estrategia nueva y de gran valor. Esta nueva estrategia, llamada “Bloqueo y Apoptosis”, consiste en mantener la latencia y finalmente provocar apoptosis de la célula huésped. Se utilizan en combinación con otro tipo de LRAs (22).

5.1.1.2.1 Agentes estudiados Miméticos Smac

- SBI-0637142
- LCL161
- Birinapant
- Ciapavir
- Debio 1143

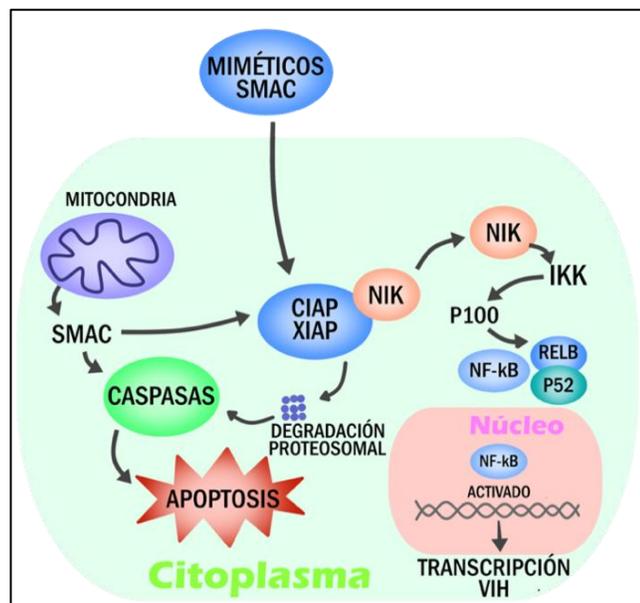


Figura 2. Mecanismo de acción Miméticos de SMAC (22). En la figura, se observa en el lado izquierdo como SMAC se une a cIAP1 para inhibirlo y así permitir la activación de las caspasas y que ocurra el proceso de apoptosis. En el lado derecho, se observa que la degradación de cIAP inducida por los Miméticos de Smac, promueve que NIK; que es la quinasa inductora de NF-κB, fosforile a la enzima quinasa IKK. Después de esto, IKK fosforila a p100 y así el heterodímero de NF-κB, formado por RelB y p52, se transloca al núcleo ocurriendo la transcripción viral.

5.1.1.3 Derivados de la vía Akt

La vía PI3K/Akt, regula importantes procesos celulares. Estos agentes provocan una activación de la fosfoinositol 3-quinasa (PI3K), la cual activa a Akt, una proteína cinasa B, activando a su vez, una serie de factores activadores de la transcripción, que provocan cambios en la proliferación celular, el metabolismo, la apoptosis y el ciclo celular (23). Akt activa NF- κ B mediante la fosforilación y consecuente activación de la enzima IKK que fosforila y marca a I κ B, inhibidor de NF- κ B, para ser degradado mediante el sistema ubiquitina-proteosoma, dejando libre a NF- κ B. Esto, finalmente, favorece tanto su translocación al núcleo, como su actividad de transcriptor de genes antiapoptóticos (24).

5.1.1.3.1 Agentes estudiados Derivados de la vía Akt

- 1,2,9,10-tetrametoxi-7H-dibenzo [de, g] quinolin-7-ona
- Disulfiram
- -c-Src asociado a vesículas extracelulares (EV)

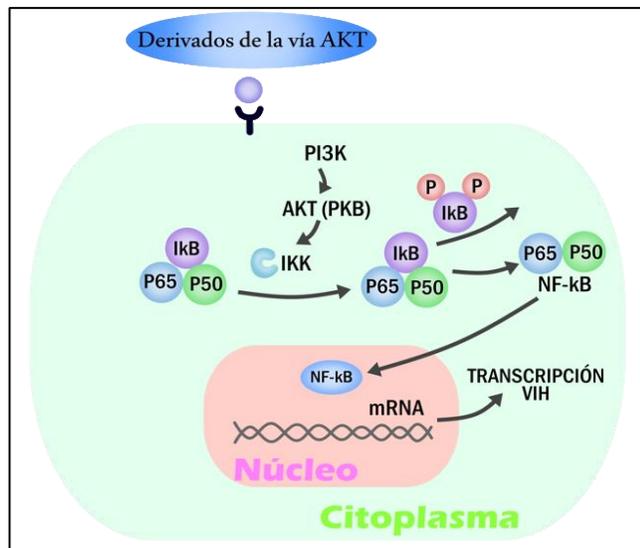


Figura N° 3. Mecanismo de acción de la vía Akt (23). En la figura se muestra, el complejo formado por I κ B y el heterodímero NF- κ B entre P65 y P50. Se observa que los derivados de la vía Akt activan a PI3K, la cual activa a la Akt estimulando que la enzima quinasa IKK fosforile a la proteína inhibitoria de NF- κ B, I κ B. Posteriormente, I κ B se degrada por acción

del proteosoma, permitiendo que NF- κ B se transloque al núcleo ocurriendo transcripción viral.

5.1.1.4 Antagonista CCR5

CCR5 es una proteína de superficie de los linfocitos T CD4 y otras células inmunes y es fundamental para la entrada del virus al interior de la célula (25). Desde el año 2017, se está estudiando su relación con la reactivación de latencia de VIH, por su efecto en la activación de NF- κ B (26).

El Maraviroc (MVC) es un potente agente antirretroviral aprobado para el tratamiento de la infección por el VIH-1 que bloquea la interacción entre el virus y el correceptor CCR5, impidiendo la entrada viral (26). En su rol de LRA, Maraviroc media la activación del factor de transcripción NF- κ B, a través, de la interacción directa con su receptor CCR5. Debido a la activación de NF- κ B, la transcripción génica dependiente de la activación de la repetición terminal larga viral (LTR) se incrementa, dando como resultado una mejor replicación viral. Sin embargo, no logra reducir el tamaño del reservorio, ya que sólo se encontró una disminución no significativa en la cantidad total de los linfocitos T CD4 + infectados de forma latente in vivo (26).

5.1.1.4.1 Agentes estudiados Antagonistas CCR5

- Maraviroc
- Vicriviroc

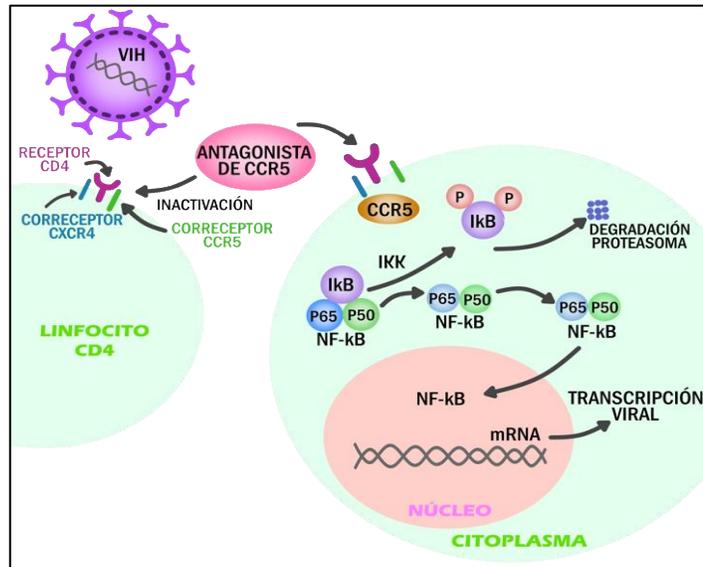


Figura N° 4. Mecanismo de acción Antagonista de CCR5 (27). En la figura se muestra; en el lado izquierdo a un linfocito CD4+, el cual presenta el correceptor CCR5, receptor CD4 y Correceptor CXCR4, donde en presencia de un Antagonista de CCR5 se bloquea la interacción entre el virus y el correceptor CCR5, impidiendo la entrada viral. En el lado derecho del esquema se observa; el correceptor CCR5, el complejo formado por IκB y el heterodímero NF-κB entre P65 y P50. Los Antagonistas de CCR5 estimulan a la enzima quinasa IKK, esta fosforila a la proteína inhibitoria de NF-κB, IκB. Posteriormente IκB se degrada por acción del proteosoma, permitiendo que NF-κB quede libre y se transloque al núcleo, ocurriendo la transcripción viral.

5.1.2 Factor de transcripción AP-1

AP-1 es una proteína activadora, considerada un factor de transcripción heterodimérico. Su función es regular la expresión de genes en respuesta a estímulos fisiológicos y patológicos como citoquinas, factores de crecimiento, señales de estrés, infecciones bacterianas y virales y estímulos oncogénicos. Controla procesos celulares como proliferación, diferenciación y apoptosis (28). Los agonistas de MAPK, usan a esta molécula como su diana farmacológica.

5.1.2.1 Agonistas de MAPK

La vía de las MAPK (de las siglas en inglés Mitogen-Activated Protein Kinases o proteínas quinasas activadas por mitógenos), consiste en una secuencia de activaciones de proteínas de tipo cinasa, que culminan con la activación de diferentes factores de transcripción nuclear (29).

Comienza con la estimulación de un receptor de membrana y este, a la Proteína RAS. RAS activa la vía, comenzando con MAPK-quinasa-quinasa (MAPKKK o MEK), luego MAPK-quinasa (MAPKK), ambas ubicadas en el citoplasma, y finalmente MAPK, la cual se transloca al núcleo y fosforila directamente a un gran número de factores de transcripción, principalmente a AP-1. A esto se suma una posterior interacción con NF- κ B, dando como resultado un complejo que activa sinérgicamente los LTR viral (del inglés Long Terminal Repeat), secuencia de nucleótidos característica que se encuentra en cada extremo del RNA viral y está comprometido con la integración y promoción del genoma retroviral del VIH-1 (29).

Los Agonistas de MAPK, logran la activación de esta vía y su acción combinada con otros LRAs logran aumentar la reactivación viral (30).

5.1.2.1.1 Agentes estudiados Agonistas de MAPK

- Trímero de Procianidina C1

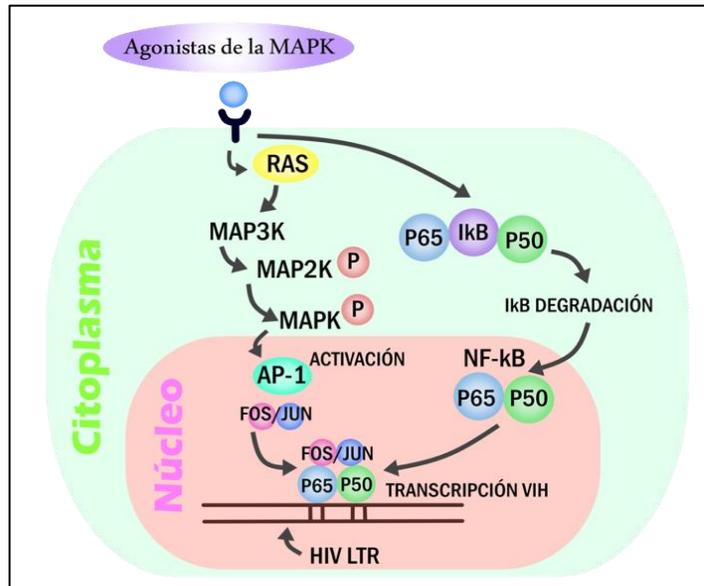


Figura N° 5. Mecanismo de acción agonistas de la MAPK. En la figura se observa a los Agonistas de la MAPK activando a la proteína RAS. Luego RAS activa una serie de fosforilaciones. MAP3K fosforila a MAP2K y MAP2K fosforila a MAPK. Finalmente MAPK activa a AP-1. AP-1 es un factor heterodimérico compuesto por proteínas como Fos y Jun. Fos y Jun interaccionan con NF- κ B dando como resultado un complejo que activa sinérgicamente la LTR del VIH-1, ocurriendo la transcripción viral.

5.1.3 Factor de transcripción P-TEFb

P-TEFb es un complejo multiproteico, denominado también factor positivo de elongación de la transcripción. Su rol es regular la transcripción mediada por la ARN polimerasa II (31).

El proceso de transcripción de DNA a RNA, es un proceso altamente regulado, existiendo una serie de regulaciones de activación y de inhibición. P-TEFb, es uno de los factores activadores de transcripción más importantes, permitiendo el alargamiento del proceso de transcripción (32). Dos grupos de LRAs usan a esta molécula como su diana farmacológica: Inductores de liberación de P-TEFb y Proteína viral TAT.

5.1.3.1 Inductores de liberación de P-TEFb

P-TEFb inhibe, a través de fosforilación, a dos factores de elongación, que detienen el inicio de la transcripción; DSIF, factor inductor de la sensibilidad y a NELF, factor de elongación de transcripción negativa. Esto da como resultado, el alargamiento de la transcripción (33). P-TEFb, está conformado por 2 subunidades; la subunidad catalítica CDK9 que realiza las fosforilaciones y la subunidad ciclina T que es reguladora. A su vez, P-TEFb se encuentra unido a un pequeño complejo inhibitorio llamado 7SKsnRNP, el cual es un ARN nuclear de tamaño pequeño que mantiene inactivo a P-TEFb. Al quedar libre de este complejo, P-TEFb, puede ejercer su acción. Además, el VIH, presenta una proteína de acción similar llamada TAT, la cual necesita de un cofactor celular para ejercer su acción. Este cofactor es precisamente P-TEFb. De aquí, la importancia de los inductores de liberación de P-TEFb, como agentes reversores de latencia (33).

Los inductores de liberación de P-TEFb, presentan tres mecanismos de acción:

- Inductores de liberación: Logran liberar a P-TEFb de su complejo regulador 7SKsnRNP (33).
- Inhibidores BET: Inhiben la interacción BRD4 con P-TEFb, favoreciendo su unión a TAT y su reclutamiento al extremo LTR viral (20).
- Fosforilación de HEXIM1: Activan vía PI3K/Akt, fosforilando HEXIM1 y se libera P-TEFb de su complejo inhibido 7SKsnRNP (34).

5.1.3.1.1 Agentes estudiados Inductores de liberación de P-TEFb

- Inductores de liberación: P-TEFb purificado
- Inhibidores BET: JQ1, RVX-208, PFI-1, OTX015, MMQO, BET 151, UMB-136, CPI-203, BI-2536, BI-6727
- Fosforilación de HEXIM1: Hexametenbisacetamida (HMBA)

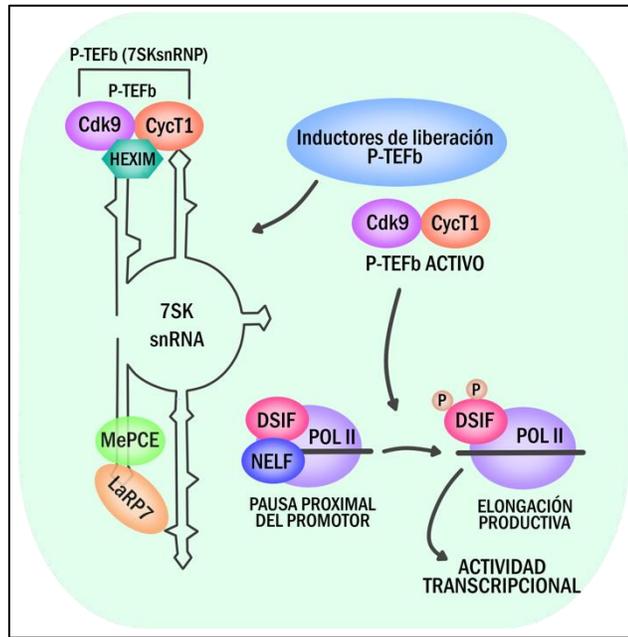


Figura N° 6. Mecanismo de acción Inductores de liberación P-TEFb (33). En la figura se observa el complejo 7SKsnRNP, compuesto por; 7SKsnRNA, enzima MEPCE, proteína LARP7, HEXIM y P-TEFb. HEXIM, proteína de unión de ARN bicatenario, permite a P-TEFb conformado por 2 subunidades; la subunidad catalítica CDk9 y la subunidad ciclina CycT1, mantenerse en el complejo 7SKsnRNP. Mediante los inductores de liberación de P-TEFb, 7SKsnRNP sufre un cambio de conformación y se expulsa HEXIM, quedando P-TEFb libre y activo, inhibiendo a través de la fosforilación a dos factores de elongación, DSIF y NELF, dando como resultado el alargamiento productivo y conduciendo la síntesis de ARNm y así la transcripción viral.

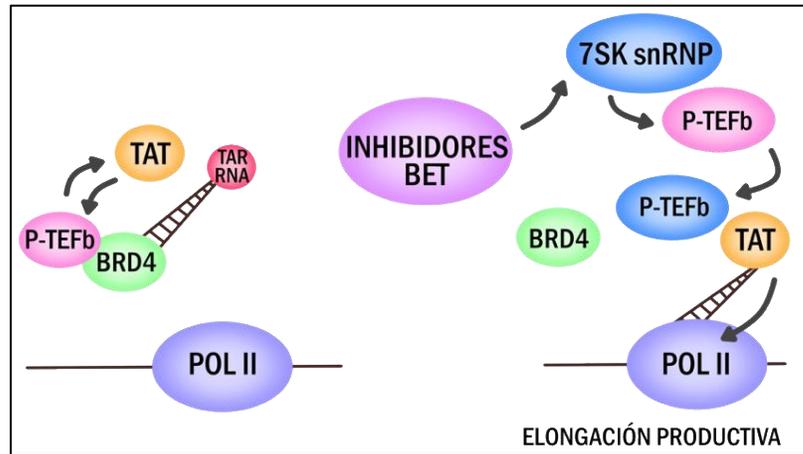


Figura N° 7. Mecanismo de acción Inductores de liberación P-TEFb / Inhibidores BET (33). En la figura se observa a los Inhibidores de Bromodominio extra terminal (BET), los cuales inhiben la interacción con P-TEFb, favoreciendo su unión a TAT y el reclutamiento al extremo LTR viral, produciendo la elongación productiva y así la transcripción viral.

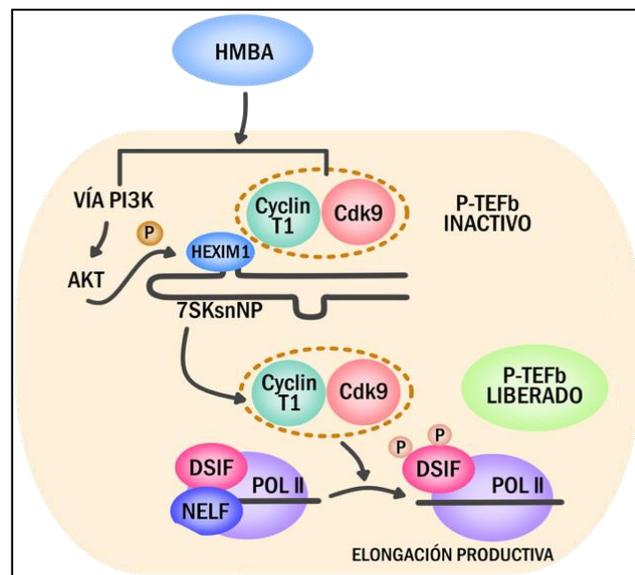


Figura N° 8. Mecanismo de acción Inductores de liberación P-TEFb/HMBA (34). En la figura se observa a HMBA, un inductor del factor de liberación de P-TEFb, que por medio de la vía PI3K, 7SKsnRNP sufre un cambio de conformación y expulsa HEXIM1. P-TEFb queda libre y activo y así puede inhibir a través de fosforilación a dos factores de elongación, DSIF y NELF, dando como resultado el alargamiento productivo, conduciendo la síntesis de ARNm y así la transcripción viral.

5.1.3.2 Proteína viral TAT

La Proteína trans-activadora viral, TAT, es una proteína del virus VIH, que participa en la fase temprana de la transcripción viral. Funcionalmente, desempeña varios roles, entre ellos, la transactivación de la repetición terminal larga (LTR), indispensable para la transcripción génica (35), actuando como un verdadero factor de transcripción.

En el estado de infección latente existe una cantidad insuficiente de proteína TAT endógena dentro de las células. Si se agrega proteína TAT recombinante de forma exógena, esta puede interactuar con elementos de respuesta de transactivación y además, reclutar otros factores transcripcionales importantes como el factor de elongación de la transcripción del huésped (P-TEFb). TAT también recluta otras proteínas (CBP / P300 y PCAF), para promover la acetilación de histonas (36).

El efecto general de la acción de P-TEFb es, por un lado, eliminar los bloqueos del alargamiento impuestos por NELF y DSIF y por otro, estimular el alargamiento eficaz y el procesamiento transcripcional de VIH (37).

En 2016, mediante la acumulación de una serie de mutaciones, se generó una proteína TAT recombinante del VIH-1 atenuada llamada TAT-R5M4, que ha mantenido su potente actividad transcripcional, pero ha reducido significativamente la citotoxicidad y la inmunogenicidad (36).

5.1.3.2.1 Agentes estudiados Proteína viral TAT

- Tat-R5M4 protein
- Gliotoxina

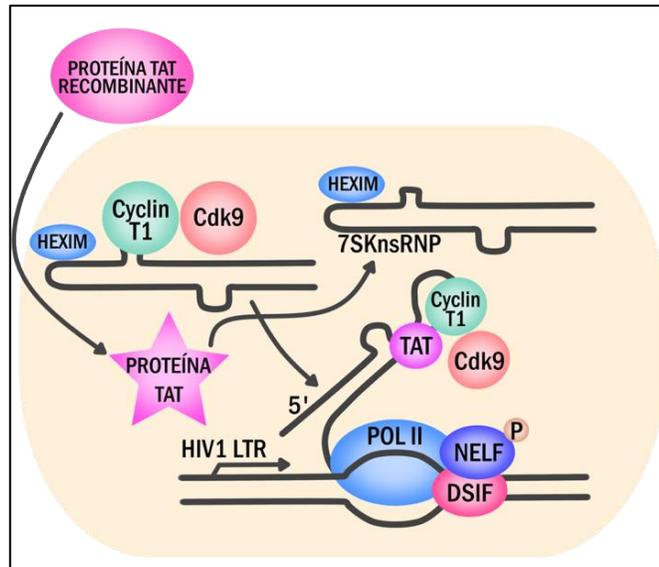


Figura N° 9. Mecanismo de acción Proteína TAT (36). En la figura se observa el complejo 7SKsnRNP, compuesto por 7SKsnRNA, HEXIM y P-TEFb; conformado por CDK9 y Cyclin T1. La proteína TAT recombinante facilita la expulsión de HEXIM y así P-TEFb queda libre y activo. TAT transactiva la repetición terminal larga (LTR), estimula el alargamiento eficaz y procesamiento transcripcional de VIH.

5.1.4 STAT 5

Las STAT son una familia de siete proteínas reguladoras transcripcionales, que controlan el funcionamiento celular en respuesta al entorno extracelular. Participan en proliferación, supervivencia celular, respuestas antivirales, inflamación, motilidad celular, entre otros procesos biológicos. Las STAT pueden ser inactivadas por un proceso llamado SUMOilación, el cual consisten en la adición de un grupo SUMO (siglas en inglés de small ubiquitin-like modifier) deteniendo la transcripción y otros procesos biológicos (38).

STAT5 es un regulador de la actividad transcripcional en LT CD4 y juega un papel directo en la reactivación de latencia de VIH (39).

Los Derivados de Benzotriazol usan a esta molécula como su diana farmacológica.

5.1.4.1 Derivados de Benzotriazol

Los Derivados de Benzotriazol son una familia de compuestos con múltiples aplicaciones; fotografía, inhibidores de la corrosión de metales, derivados de drogas, etc (40). Se ha estudiado su uso en fármacos para la obesidad, trastornos psiquiátricos, trastornos neuroinflamatorios, cáncer, entre otros (38).

Los Derivados de Benzotriazol, inhiben la SUMOilación de STAT5, pero no se sabe exactamente como lo hace. Una teoría posible es inhibiendo la enzima de conjugación SUMO Ubc9, que se cree que es la responsable de la SUMOilación de STAT5. La SUMOilación es una modificación postraduccional reversible en la que un pequeño modificador de tipo ubiquitina (SUMO) modifica a proteínas. Este proceso tiene un papel fundamental en la progresión del ciclo celular y modula la localización, actividad y estabilidad subcelular de una amplia variedad de sustratos (40).

Para ejercer su acción, STAT 5 debe ser fosforilado por la proteína cinasa JAK y así se puede mantener por más tiempo a nivel nuclear, manteniendo su estado de unión al DNA y ejercer su rol de activador de la transcripción génica (41) (42).

5.1.4.1.1 Agentes estudiados Derivados de benzotriazol

- Derivados del Benzotriazol: 1-hidroxibenzotriazol, 1-hidroxi-7-amino benzotriazol
- Derivados de Benzotriazina: 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4 (3H)-ona, BIN002, BIN003

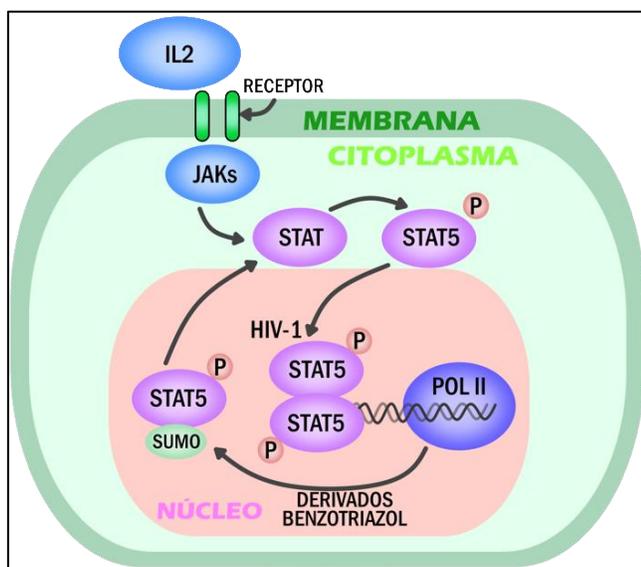


Figura N° 10. Mecanismo de acción Derivados de Benzotriazol (40). En la figura se observa a STAT5 fosforilado por la proteína cinasa JAK. Los Derivados de Benzotriazol inhiben a la enzima SUMO y no ocurre el proceso de SUMOilación, impidiendo el recambio natural de STAT5. Esto conduce a un aumento de la fosforilación de STAT5 y la localización nuclear, por lo tanto una mayor actividad transcripcional viral.

5.2 Familia de Modificadores Epigenéticos

La Epigenética, es el estudio de los mecanismos que modulan la expresión de los genes, sin que estos sean modificados, debido a cambios en la interacción del DNA/Histonas. Las histonas sufren modificaciones por medio de procesos como acetilación, fosforilación, metilación, deaminación, isomerización de prolinas y ubiquitinización, las cuales generan cambios en sus cargas, modifica el estado de condensación de la cromatina y modula la transcripción de proteínas (43).

Son varios los fármacos que, utilizando esta diana farmacológica, están siendo estudiados como posibles agentes reversores de latencia del VIH. Particularmente, son cuatro los grupos de agentes en estudio; Inhibidores de las Enzimas Histonas Deacetilasas (HDACis), Inhibidores de las Enzimas Histonas Metiltransferasas (HMTis), Inhibidores de Metilación de DNA (DNMTis) e Inhibidores del Factor asociado al BRG-Brahma (BAFis). Siendo el primer grupo el más estudiado (43).

5.2.1 Inhibidores de las Enzimas Histonas Deacetilasas (HDACis)

En el proceso de acetilación/desacetilación intervienen dos enzimas: las Histonas Acetiltransferasas (HATs) y las Histonas Deacetilasas (HDACs). Las HATs catalizan la transferencia de grupos acetilo a residuos de lisina en las histonas, generando histonas hiperacetiladas, lo que reduce las cargas positivas en estas proteínas y hace que su interacción con el ADN (de carga intrínseca negativa por la presencia de los grupos fosfato) se debilite. Esto permite que la cromatina en esa zona quede menos compacta y los genes sean accesibles para el complejo de la ARN polimerasa, permitiendo su expresión. En el contexto del VIH, el efecto final será la reactivación viral. Por el contrario, las HDACs, generan histonas hipoacetiladas, con mayor carga positiva, aumentando su interacción con DNA y su grado de compactación, impidiendo la expresión génica (44).

Se ha planteado la utilización de Inhibidores de HDACs para evitar la pérdida de los grupos acetilos, mantener el estado de menor compactación de la cromatina y generar la reactivación de la infección latente por VIH, al fomentar la transcripción génica, la síntesis de proteínas virales y por consiguiente la conformación de nuevos viriones activos (44). Los HDACis, representan el grupo de LRAs más estudiado (45). Dentro de este grupo, a su vez, hay 5 subgrupos, según su naturaleza química.

5.2.1.1 Agentes estudiados Inhibidores de Enzimas Histonas Deacetilasas (HDACis)

- Ácido hidroxámico: Vorinostat o SAHA, Panobinostat, Tricostatina A, Fimepinostat, AR-42.
- Benzamidas: Chidamida, Entinostat, Givinostat, Mocetinostat
- Ácidos alifáticos de cadena corta: Ácido Valproico, Ácido butírico
- Tetrapéptidos cíclicos y depsipéptidos: Romidepsina, Trapoxina, MRK11-1/11
- Compuestos marinos: Psammaphin A

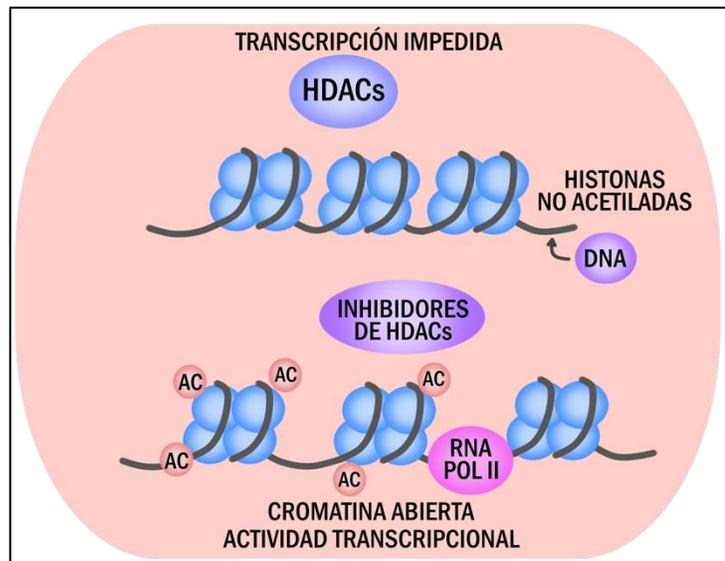


Figura N° 11. Mecanismo de acción Inhibidores HDACs (44). En la figura, se observa a las Enzimas Histonas Deacetilasas (HDACs), impidiendo la acetilación de las histonas, por lo que la cromatina se encuentra compacta, impidiendo la expresión génica. Mediante los Inhibidores de HDACs, las histonas son acetiladas, así la cromatina queda menos compacta y ocurre la transcripción génica, generando la reactivación de la infección latente.

5.2.2 Inhibidores de las Enzimas Histonas Metiltransferasas (HMTis)

La metilación de las histonas, regulada por parte de las Histonas Metiltransferasas (HMTs), provoca una inhibición de la actividad transcripcional. Por el contrario, los Inhibidores de las Enzimas Metiltransferasas, bloquean la metilación de las histonas, produciendo un estado de menor empaquetamiento de la cromatina y una mayor transcripción génica, razón por la cual pueden participar en múltiples procesos celulares y además, generar la reactivación de la latencia viral del VIH (46).

Estos inhibidores, han demostrado inducir la producción de virus en líneas celulares y cultivos primarios de linfocitos T, pero aún están en etapas preliminares y no se han realizado ensayos clínicos (8).

5.2.2.1 Agentes estudiados Inhibidores de las Enzimas Histonas Metiltransferasas (HMTis)

- Chaetocina
- EPZ-6438
- GSK-343
- DZNEP
- BIX-01294
- UNC-0638

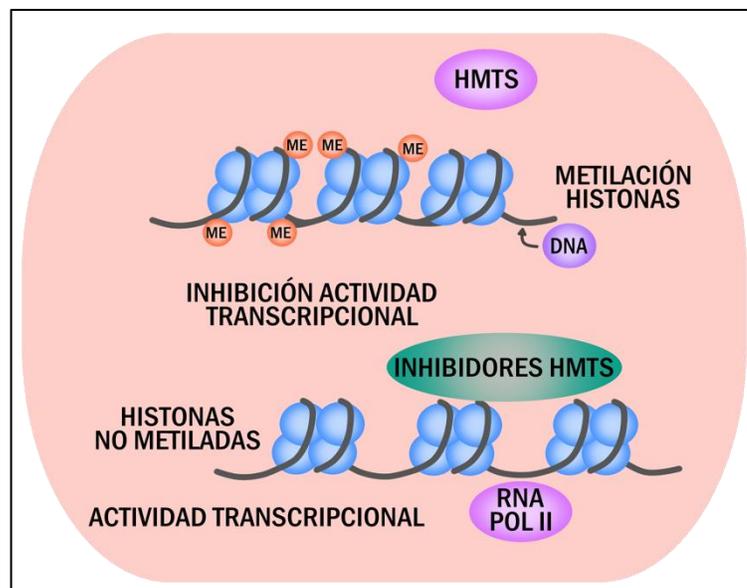


Figura N° 12. Mecanismo de acción Inhibidores HMTs (46). En la figura se observa a las Enzimas Histonas Metiltransferasas, generando metilación de las histonas, inhibiendo la actividad transcripcional. Mediante los Inhibidores de HMTs, se bloquea la metilación de las histonas, hay un menor empaquetamiento de la cromatina y un estado de mayor transcripción génica.

5.2.3 Inhibidores de Metilación de DNA (DNMTis)

Las Enzimas DNA Metiltransferasas (DNMTs) transfieren un grupo metilo al DNA, generando una hipermetilación alrededor de los sitios de inicio de la transcripción, que se asocia con el silenciamiento de genes. Su inhibición, por tanto, permite un aumento de la transcripción y de la reactivación viral (47).

5.2.3.1 Agentes estudiados Inhibidores de Metilación de DNA (DNMTis)

- 5-AzaC
- 5-Aza2C

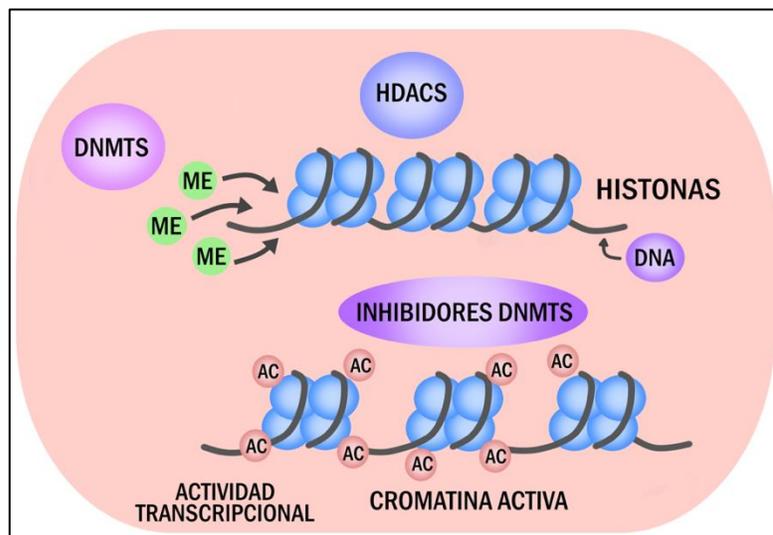


Figura N° 13. Mecanismo de acción Inhibidores DNMTs (47). En la figura se observa a las Enzimas DNA Metiltransferasas transfiriendo un grupo metilo al DNA, generando una hipermetilación. Mediante los inhibidores de DNMTs se inhibe la transferencia de los grupos metilos y así ocurre acetilación de las histonas, generando una cromatina activa y actividad transcripcional.

5.2.4 Inhibidores del factor asociado al BRG-Brahma (BAFis).

Los complejos de remodelación de cromatina dependientes de ATP son un grupo de factores que alteran los contactos de histona-ADN y cambian la estructura de la cromatina. Uno de estos grupos es el complejo de remodelación de cromatina BAF, también conocido como Factor asociado a Brg/Brahma (BAF). BAF regula de manera represiva los programas de transcripción, posicionando un nucleosoma represivo (nuc-1), inmediato al sitio de inicio de la transcripción del VIH, anulando la transcripción. En el caso del VIH, provocando la latencia viral (48). Los inhibidores de BAF disminuyen significativamente el porcentaje de eventos latentes en el momento de la infección y permiten la reactivación del virus latente, al eliminar a nuc-1 posicionado de forma represiva (49).

5.2.4.1 Agentes estudiados Inhibidores del Factor asociado al BRG-Brahma (BAFis)

- Acido cafeico fenetil ester o CO9 (CAPE)
- Pirimetamina (A11)

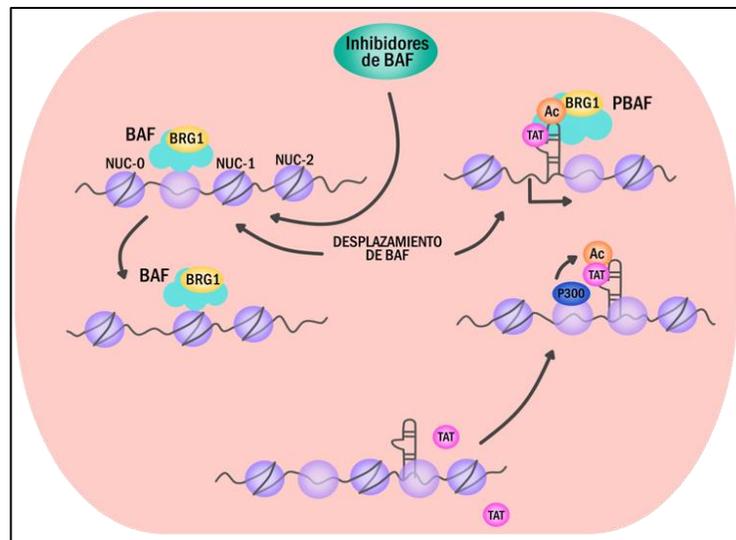


Figura N° 14. Mecanismo de acción Inhibidores del factor BAFI (48). En la figura, se observa el complejo de remodelación de cromatina BAF, regulando de manera represiva la transcripción, posicionando un nucleosoma represivo (nuc-1) inmediatamente al sitio de inicio de la transcripción de VIH, anulando la transcripción y provocando la latencia viral. Tras la presencia de Inhibidores de BAF, el complejo BAF se disocia de la LTR, lo que da

lugar a un reposicionamiento de los nucleosomas y lo que conduce a la desrepresión de la transcripción del VIH, ocurre expresión de la proteína TAT. La enzima histona acetiltransferasa p300 acetila a TAT y esta recluta selectivamente al complejo PBAF, utilizando energía de la hidrólisis de ATP para reposicionar los nucleosomas, permitiendo una transcripción eficiente.

5.3 Familia de Inmunomoduladores

Los Inmunomoduladores son sustancias que tienen la capacidad de aumentar o disminuir la respuesta inmune, alterando la actividad de las células inmunes (50).

Son muchos los elementos involucrados en la inmunomodulación, pero sólo algunos se están estudiando como LRAs. Entre ellos, los Agonistas de Receptores tipo Toll (TLR), Interleuquinas e Inhibidores de Puntos de control inmunológico (51).

5.3.1 Agonistas de receptores tipo Toll (TLR)

Los TLR, son receptores de reconocimiento de patógenos capaces de detectar pequeños patrones moleculares conservados dentro de los microbios y son potentes potenciadores de la inmunidad antiviral innata (52).

Son variados los mecanismos utilizados por estos Agonistas TLR, para ejercer una acción de reactivación de latencia: reactivan el VIH induciendo la activación de varios factores de transcripción (NF- κ B, NFAT y AP-1 y P-TEFb), inducen la secreción de varias citoquinas (IL-22, TNF- α) (53), modifican respuestas celulares, revierten el agotamiento de las células T CD8+, mejoran las respuestas de las células T promoviendo la defensa antiviral autónoma (51) y activan vías celulares (principalmente, la vía MAPK) (53).

5.3.1.1 Agentes estudiados Agonistas de Receptores tipo Toll

- Agonistas TLR2: Pam3CSK4
- Agonistas TLR7: GS-9620, Vesatolimod

- Agonistas TLR8: R-848
- Agonistas TLR9: MGN 1703
- Anticuerpos anti-VIH ampliamente neutralizantes (bnab) asociados con agonistas TLR

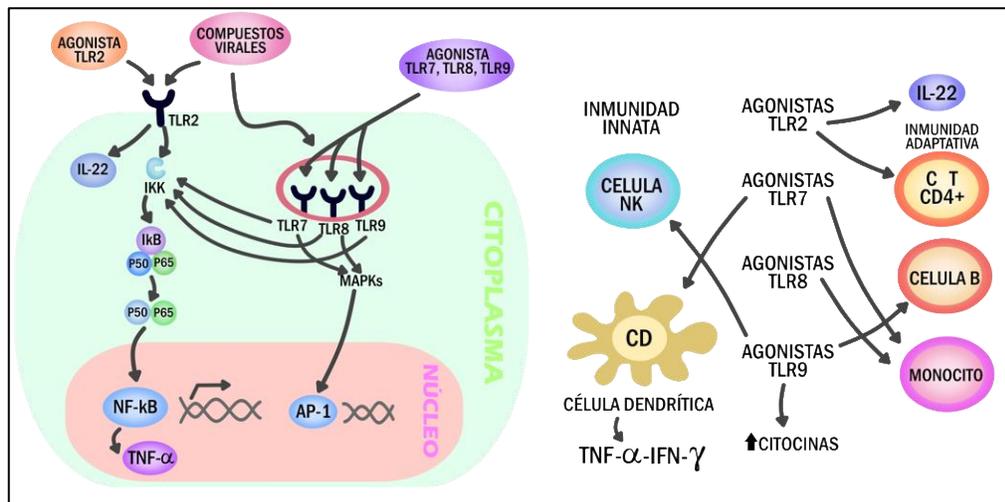


Figura N° 15. Mecanismo de acción Agonistas de receptores tipo Toll (53). En la figura, en el lado izquierdo, se observa a los Agonistas TLR2 estimulando la secreción de IL-22 y también el complejo formado por IκB y el heterodímero NF-κB entre P65 y P50. Se observa que los Agonistas TLR2, TLR7 y TLR8 estimulan a la enzima quinasa IKK y esta fosforila a IκB, proteína inhibitoria de NF-κB. Posteriormente esta se degrada por acción proteosomal, permitiendo que NF-κB quede libre y se transloque al núcleo, ocurriendo la transcripción viral y también induce la secreción de TNF-α. Se observa que los Agonistas de TLR7 y TLR9 actúan por la vía de MAPK, activando en el núcleo a la AP-1.

En el lado derecho se observa la relación de los Agonistas TLR sobre distintas células de inmunidad innata e inmunidad adquirida y la secreción de diversas citoquinas.

5.3.2 Interleuquinas

Los agonistas de la IL-15, presentan mayor afinidad por las células Natural Killer y las células T, mayor vida media y 25 veces más actividad que la IL-15 nativa. Mejora significativamente la eliminación de las células infectadas a concentraciones bajas (25 nM) en monos cynomolgus sin inducir una toxicidad clínica. Los estudios han demostrado que el ALT-803 es un potente complejo inmunoestimulador que promueve la activación y la proliferación de células Natural Killer y células T CD8+ contra enfermedades infecciosas, con una inducción mínima de la proliferación de células T CD4+, para eliminar selectivamente a las células T CD4+ infectadas por el VIH en reposo (51).

5.3.2.1 Agentes estudiados Interleuquinas

- Agonistas de IL-15: ALT-803

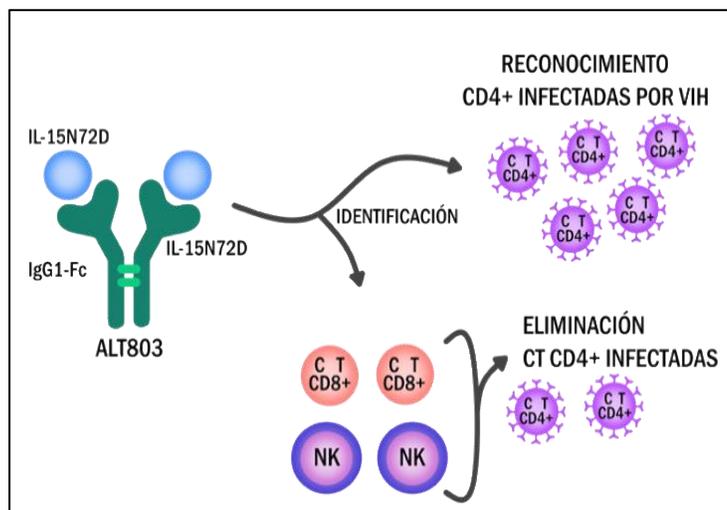


Figura N° 16. Mecanismo de acción Interleuquinas (51). En la figura se observa al complejo superagonista inmunoestimulador ALT – 803, compuesto por una forma mutante de interleuquina-15 (IL-15N72D) asociada a una fusión dimérica de la cadena α del receptor de IL-15, IgG1 Fc. ALT-803 da lugar a una potente activación de las células Natural Killer (NK) y los linfocitos T CD8+, por lo que este complejo identifica y activa a NK y CT CD8+ y además hace que estas células eliminen a los linfocitos CD4 + infectados por VIH.

5.3.3 Inhibidores de Puntos de control inmunológico

Las proteínas de puntos de control inmunológico impiden que la respuesta inmunitaria sea tan fuerte que destruya las células sanas en el cuerpo, regulando la respuesta inmunitaria mediante la supresión de la activación de las células T con una molécula del complejo de histocompatibilidad, principal péptido antígeno específico que se muestra en las células presentadoras de antígeno, inhibiendo a las células inmunes (54).

Los puntos de control más conocidos son el antígeno CTLA-4 asociado al linfocito T citotóxico (55) y PD-1, receptor de muerte programada (54), descubierta en 1992 (56). Ambas contribuyen al establecimiento y mantenimiento de la latencia del VIH y mantienen las células CD4+ inactivas (54).

Los agentes Inhibidores de punto de control, por el contrario, bloquean estas proteínas de control y así devuelven la señal de respuesta inmune y generan una reactivación de la latencia viral del VIH (54).

5.3.3.1 Agentes estudiados Inhibidores de Puntos de control inmunológico

- Anti-PD-1: Nivolumab, Pembrolizumab
- Anti-CTLA-4: Ipilimumab

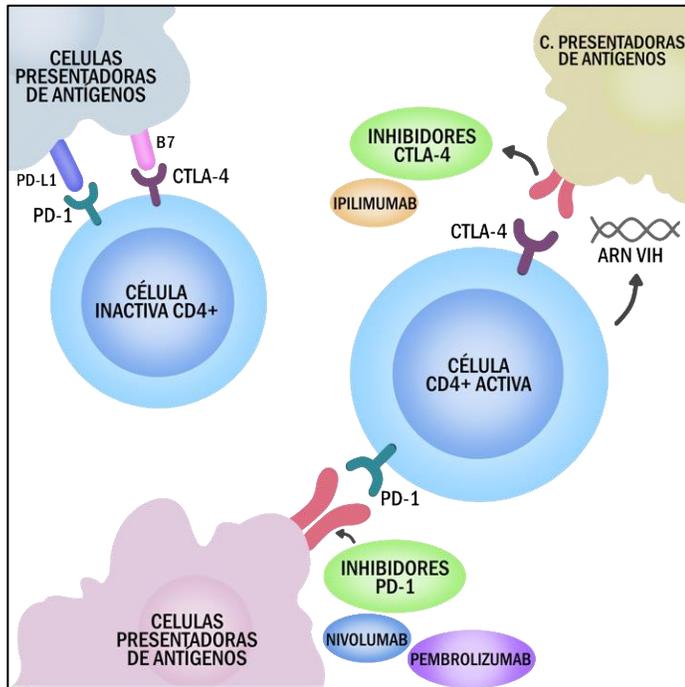


Figura N° 17. Mecanismo de acción Inhibidores de punto de control inmunológico (54).

En la figura se observa a una célula presentadora de antígenos, donde se muestra al antígeno PD-L1 y B7. El receptor de muerte programa PD-1 y CTLA-4 se encuentran en la superficie de la membrana del linfocito CD4+. El antígeno PD-L1 unido a PD-1 y el antígeno B7 unido a CTLA-4 resulta en la inactivación del linfocito CD4+. En presencia de Inhibidores CTLA-4 e Inhibidores de PD-1 ocurre la activación del linfocito CD4+, dando como resultado la transcripción viral.

6. DISCUSIÓN

"Choque y muerte" es sin duda, una de las estrategias más estudiadas en la reactivación del VIH-1 en células infectadas de forma latente. Consiste en reactivar al virus latente, permitiendo la generación de proteínas virales y su expresión en superficie y la posterior muerte de estos, por la propia muerte viral, por muerte de la célula huésped por apoptosis o por intervención del sistema inmune (linfocito T citotóxico), de una manera controlada. Esta es una cura de tipo funcional en la que el reservorio permanece, pero el sistema inmunológico se modifica para permitir el control a largo plazo de la replicación viral sin TAR. Diferente es la cura esterilizante, en donde hay total eliminación del reservorio (trasplante de médula ósea), proceso de mayor complejidad y menor factibilidad (10).

Otras estrategias menos conocidas, son "choque y bloqueo", donde se produce la reactivación y luego el bloqueo de la maduración y de la salida del virión con la posterior muerte por apoptosis de la célula huésped; otra es el "bloquear, bloquear" consiste en mantener la latencia, inhibiendo la replicación viral residual (producida en periodo de latencia) hasta la reactivación viral luego de la interrupción del tratamiento (12).

Se han caracterizado varios LRAs, con distintas clases de mecanismos para reactivar la expresión del gen viral del VIH-1. Se encuentran en distintas etapas de estudio, mientras algunos recién están en una etapa de análisis digital, a través del análisis de compuestos presentes en bibliotecas virtuales, otros se han probado in vivo, en ensayos clínicos, con escaso éxito, pero aún así, demuestran que es posible revertir la latencia del VIH-1.

Sin embargo, esto no ha permitido asegurar la reducción del tamaño de los reservorios virales (57). Son múltiples los agentes estudiados, pero todos todavía, con un nivel de conocimiento parcial y resultados disímiles. En cada familia de agentes hay, a lo menos, un representante que está a la vanguardia en sus resultados, pero con el análisis hecho de la literatura, pronto aparecen nuevos estudios, que rebaten dichos resultados. Por lo que aventurar, por ahora, un LRAs mejor que otro, resultaría a lo menos equivocado.

Algunos LRAs presentan escasa especificidad ante sus moléculas diana, por lo que aún no se detectan todas las vías involucradas, lo cual genera mucho de los efectos indeseables de estos agentes, como el aumento exagerado de la citoquinas proinflamatorias, llegando incluso a la toxicidad y muerte celular.

La heterogeneidad de los reservorios y la falta de un conocimiento cabal de estos representa uno de los escollos más importantes, contribuyendo en gran medida al limitado éxito de los ensayos clínicos que utilizan LRAs. Se sabe que los antecedentes genéticos del virus, el tipo celular del reservorio, mecanismo de silenciamiento, sitios de integración, características del paciente y su género, pueden hacer variar el comportamiento del reservorio (12).

Al igual que en el manejo de la enfermedad, la prevención seguirá jugando un rol preponderante, porque el momento de mayor formación de los reservorios, es en la etapa inicial, dentro de las primeras semanas del contagio, momento en el cual el paciente puede no tener síntomas que lo alarmen.

Estamos en mitad de un desierto, con un horizonte desconocido, con mucha incertidumbre aún, pero con una gran variedad de caminos por explorar. Pese a los problemas, debemos hacer notar que se han logrado avances y algunos de estos problemas, se convertirán en fortalezas una vez que exista mayor investigación: existen agentes, ya probados, que sí provocan la reactivación de la latencia, por lo tanto, ya existe prueba de que se va por un buen camino.

La multiplicidad de agentes y de vías involucradas, que ahora es un problema, en el futuro nos dará múltiples opciones de tratamientos. Por lo pronto, ya se está investigando la combinación de agentes, logrando una sinergia entre ellos. A veces, con dos, tres y hasta más agentes al mismo tiempo. Esto redundará en una mejor tolerancia al fármaco, menor toxicidad y sobre todo mayor potencia de reactivación. Esta estrategia, con seguridad, será la que prevalecerá en el futuro.

Tenemos una gran ventaja; la gran mayoría de los LRAs en estudio, proceden de investigaciones de otras enfermedades, principalmente de terapias contra el cáncer, por lo que llevan trabajo adelantado y fases clínicas que no se deben volver a repetir.

Se concluye finalmente debido a la realización de la clasificación modificada y actualizada, que existe una gran variedad de agentes reversores de latencia del VIH en estudio, con diversos mecanismos de acción y resultados disímiles. La evidencia nos indica que todavía falta mucha investigación para convertir esta terapia en una realidad.

7. REFERENCIAS

1. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15035. doi: 10.1038/nrdp.2015.35.
2. Alcamí J. Introducción. Una breve historia del sida. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2008;26:1-4. doi: [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(08\)76556-X](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(08)76556-X).
3. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983;220(4599):868-71. doi: 10.1126/science.6189183.
4. Giovanetti M, Ciccozzi M, Parolin C, Borsetti A. Molecular Epidemiology of HIV-1 in African Countries: A Comprehensive Overview. *Pathogens*. 2020;9(12):1072.
5. Lozano F, Domingo P. Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2011;29(6):455-65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.02.009>.
6. Datta PK, Kaminski R, Hu W, Pirrone V, Sullivan NT, Nonnemacher MR, et al. HIV-1 Latency and Eradication: Past, Present and Future. *Curr HIV Res*. 2016;14(5):431-41. doi: 10.2174/1570162x14666160324125536.
7. Dahabieh MS, Battivelli E, Verdin E. Understanding HIV latency: the road to an HIV cure. *Annu Rev Med*. 2015;66:407-21. doi: 10.1146/annurev-med-092112-152941.
8. Xing S, Siliciano RF. Targeting HIV latency: pharmacologic strategies toward eradication. *Drug Discovery Today*. 2013;18(11):541-51. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2012.12.008>.

9. Arcia Anaya D, Montoya Guarín CJ, Rugeles López MT. Reservorios del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1): mecanismos de latencia y estrategias terapéuticas. *Iatreia*. 2014;27:320-9.
10. Sengupta S, Siliciano RF. Targeting the Latent Reservoir for HIV-1. *Immunity*. 2018;48(5):872-95. doi: 10.1016/j.immuni.2018.04.030.
11. Siliciano JD, Siliciano RF. HIV-1 eradication strategies: design and assessment. *Current opinion in HIV and AIDS*. 2013;8(4):318-25. doi: 10.1097/COH.0b013e328361eaca.
12. Ait-Ammar A, Kula A, Darcis G, Verdikt R, De Wit S, Gautier V, et al. Current Status of Latency Reversing Agents Facing the Heterogeneity of HIV-1 Cellular and Tissue Reservoirs. *Frontiers in Microbiology*. 2020;10(3060). doi: 10.3389/fmicb.2019.03060.
13. Gunst JD, Højen JF, Søgaaard OS. Broadly neutralizing antibodies combined with latency-reversing agents or immune modulators as strategy for HIV-1 remission. *Curr Opin HIV AIDS*. 2020;15(5):309-15. doi: 10.1097/coh.0000000000000641.
14. Latchman DS. Transcription factors: an overview. *Int J Biochem Cell Biol*. 1997;29(12):1305-12. doi: 10.1016/s1357-2725(97)00085-x.
15. Pordanjani SM, Hosseinimehr SJ. The Role of NF- κ B Inhibitors in Cell Response to Radiation. *Curr Med Chem*. 2016;23(34):3951-63. doi: 10.2174/0929867323666160824162718.
16. Hanks SK, Hunter T. The eukaryotic protein kinase superfamily: kinase (catalytic) domain structure and classification1. *The FASEB Journal*. 1995;9(8):576-96. doi: <https://doi.org/10.1096/fasebj.9.8.7768349>.
17. Mellor H, Parker PJ. The extended protein kinase C superfamily. *Biochem J*. 1998;332 (Pt 2)(Pt 2):281-92. doi: 10.1042/bj3320281.

18. Karin M, Ben-Neriah Y. Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF-[kappa]B activity. *Annu Rev Immunol.* 2000;18:621-63. doi: 10.1146/annurev.immunol.18.1.621.
19. Clutton G, Xu Y, Baldoni PL, Mollan KR, Kirchherr J, Newhard W, et al. The differential short- and long-term effects of HIV-1 latency-reversing agents on T cell function. *Sci Rep.* 2016;6:30749. doi: 10.1038/srep30749.
20. Darcis G, Kula A, Bouchat S, Fujinaga K, Corazza F, Ait-Ammar A, et al. An In-Depth Comparison of Latency-Reversing Agent Combinations in Various In Vitro and Ex Vivo HIV-1 Latency Models Identified Bryostatins-1+JQ1 and Ingenol-B+JQ1 to Potently Reactivate Viral Gene Expression. *PLoS Pathog.* 2015;11(7):e1005063. doi: 10.1371/journal.ppat.1005063.
21. Du C, Fang M, Li Y, Li L, Wang X. Smac, a mitochondrial protein that promotes cytochrome c-dependent caspase activation by eliminating IAP inhibition. *Cell.* 2000;102(1):33-42. doi: 10.1016/s0092-8674(00)00008-8.
22. Derakhshan A, Chen Z, Van Waes C. Therapeutic Small Molecules Target Inhibitor of Apoptosis Proteins in Cancers with Deregulation of Extrinsic and Intrinsic Cell Death Pathways. *Clinical Cancer Research.* 2017;23(6):1379-87. doi: 10.1158/1078-0432.Ccr-16-2172.
23. Barclay RA, Mensah GA, Cowen M, DeMarino C, Kim Y, Pinto DO, et al. Extracellular Vesicle Activation of Latent HIV-1 Is Driven by EV-Associated c-Src and Cellular SRC-1 via the PI3K/AKT/mTOR Pathway. *Viruses.* 2020;12(6). doi: 10.3390/v12060665.
24. Pinzón CE, Serrano ML, Sanabria MC. Papel de la vía fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K/Akt) en humanos. *Revista Ciencias de la Salud.* 2009;7:47-66.

25. López-Huertas MR, Jiménez-Tormo L, Madrid-Elena N, Gutiérrez C, Rodríguez-Mora S, Coiras M, et al. The CCR5-antagonist Maraviroc reverses HIV-1 latency in vitro alone or in combination with the PKC-agonist Bryostatine-1. *Scientific Reports*. 2017;7(1):2385. doi: 10.1038/s41598-017-02634-y.
26. Madrid-Elena N, García-Bermejo ML, Serrano-Villar S, Díaz-de Santiago A, Sastre B, Gutiérrez C, et al. Maraviroc Is Associated with Latent HIV-1 Reactivation through NF- κ B Activation in Resting CD4(+) T Cells from HIV-Infected Individuals on Suppressive Antiretroviral Therapy. *J Virol*. 2018;92(9). doi: 10.1128/jvi.01931-17.
27. Klibanov OM. Vicriviroc, a CCR5 receptor antagonist for the potential treatment of HIV infection. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009;10(8):845-59.
28. Hess J, Angel P, Schorpp-Kistner M. AP-1 subunits: quarrel and harmony among siblings. *J Cell Sci*. 2004;117(Pt 25):5965-73. doi: 10.1242/jcs.01589.
29. Yang X, Chen Y, Gabuzda D. ERK MAP kinase links cytokine signals to activation of latent HIV-1 infection by stimulating a cooperative interaction of AP-1 and NF-kappaB. *J Biol Chem*. 1999;274(39):27981-8. doi: 10.1074/jbc.274.39.27981.
30. Cary DC, Peterlin BM. Procyanidin trimer C1 reactivates latent HIV as a triple combination therapy with kansui and JQ1. *PLOS ONE*. 2018;13(11):e0208055. doi: 10.1371/journal.pone.0208055.
31. Zhou Q, Li T, Price DH. RNA polymerase II elongation control. *Annu Rev Biochem*. 2012;81:119-43. doi: 10.1146/annurev-biochem-052610-095910.
32. Ainbinder E, Amir-Zilberstein L, Yamaguchi Y, Handa H, Dikstein R. Elongation inhibition by DRB sensitivity-inducing factor is regulated by the A20 promoter via a novel negative element and NF-kappaB. *Mol Cell Biol*. 2004;24(6):2444-54. doi: 10.1128/mcb.24.6.2444-2454.2004.

33. Price DH. P-TEFb, a cyclin-dependent kinase controlling elongation by RNA polymerase II. *Mol Cell Biol.* 2000;20(8):2629-34. doi: 10.1128/mcb.20.8.2629-2634.2000.
34. Contreras X, Barboric M, Lenasi T, Peterlin BM. HMBA releases P-TEFb from HEXIM1 and 7SK snRNA via PI3K/Akt and activates HIV transcription. *PLoS Pathog.* 2007;3(10):1459-69. doi: 10.1371/journal.ppat.0030146.
35. Kamori D, Ueno T. HIV-1 Tat and Viral Latency: What We Can Learn from Naturally Occurring Sequence Variations. *Front Microbiol.* 2017;8:80. doi: 10.3389/fmicb.2017.00080.
36. Geng G, Liu B, Chen C, Wu K, Liu J, Zhang Y, et al. Development of an Attenuated Tat Protein as a Highly-effective Agent to Specifically Activate HIV-1 Latency. *Mol Ther.* 2016;24(9):1528-37. doi: 10.1038/mt.2016.117.
37. Mbonye U, Wang B, Gokulrangan G, Shi W, Yang S, Karn J. Cyclin-dependent kinase 7 (CDK7)-mediated phosphorylation of the CDK9 activation loop promotes P-TEFb assembly with Tat and proviral HIV reactivation. *J Biol Chem.* 2018;293(26):10009-25. doi: 10.1074/jbc.RA117.001347.
38. Briguglio I, Piras S, Corona P, Gavini E, Nieddu M, Boatto G, et al. Benzotriazole: An overview on its versatile biological behavior. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2015;97:612-48. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.09.089>.
39. Selliah N, Zhang M, DeSimone D, Kim H, Brunner M, Ittenbach RF, et al. The gammac-cytokine regulated transcription factor, STAT5, increases HIV-1 production in primary CD4 T cells. *Virology.* 2006;344(2):283-91. doi: 10.1016/j.virol.2005.09.063.
40. Asimakopoulos AG, Wang L, Thomaidis NS, Kannan K. Benzotriazoles and benzothiazoles in human urine from several countries: a perspective on occurrence, biotransformation, and human exposure. *Environ Int.* 2013;59:274-81. doi: 10.1016/j.envint.2013.06.007.

41. Bosque A, Nilson KA, Macedo AB, Spivak AM, Archin NM, Van Wagoner RM, et al. Benzotriazoles Reactivate Latent HIV-1 through Inactivation of STAT5 SUMOylation. *Cell Reports*. 2017;18(5):1324-34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.01.022>.
42. Sorensen ES, Macedo AB, Resop RS, Howard JN, Nell R, Sarabia I, et al. Structure-Activity Relationship Analysis of Benzotriazine Analogues as HIV-1 Latency-Reversing Agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(8). doi: 10.1128/aac.00888-20.
43. Salvador LA, Luesch H. Discovery and mechanism of natural products as modulators of histone acetylation. *Curr Drug Targets*. 2012;13(8):1029-47. doi: 10.2174/138945012802008973.
44. Ropero S, Esteller M. The role of histone deacetylases (HDACs) in human cancer. *Mol Oncol*. 2007;1(1):19-25. doi: 10.1016/j.molonc.2007.01.001.
45. Kim M, Costello J. DNA methylation: an epigenetic mark of cellular memory. *Experimental & Molecular Medicine*. 2017;49(4):e322-e. doi: 10.1038/emm.2017.10.
46. Grayson DR, Kundakovic M, Sharma RP. Is there a future for histone deacetylase inhibitors in the pharmacotherapy of psychiatric disorders? *Mol Pharmacol*. 2010;77(2):126-35. doi: 10.1124/mol.109.061333.
47. Rodríguez Dorantes M, Téllez Ascencio N, Cerbón MA, López M, Cervantes A. Metilación del ADN: un fenómeno epigenético de importancia médica. *Revista de investigación clínica*. 2004;56:56-71.
48. Stoszko M, De Crignis E, Rokx C, Khalid MM, Lungu C, Palstra RJ, et al. Small Molecule Inhibitors of BAF; A Promising Family of Compounds in HIV-1 Latency Reversal. *EBioMedicine*. 2016;3:108-21. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.11.047.

49. Rafati H, Parra M, Hakre S, Moshkin Y, Verdin E, Mahmoudi T. Repressive LTR nucleosome positioning by the BAF complex is required for HIV latency. *PLoS Biol.* 2011;9(11):e1001206. doi: 10.1371/journal.pbio.1001206.
50. Ballou M, Nelson R. Immunopharmacology: immunomodulation and immunotherapy. *Jama.* 1997;278(22):2008-17. doi: 10.1001/jama.278.22.2008.
51. Jones RB, Mueller S, O'Connor R, Rimpel K, Sloan DD, Karel D, et al. A Subset of Latency-Reversing Agents Expose HIV-Infected Resting CD4+ T-Cells to Recognition by Cytotoxic T-Lymphocytes. *PLoS Pathog.* 2016;12(4):e1005545. doi: 10.1371/journal.ppat.1005545.
52. Macedo AB, Novis CL, De Assis CM, Sorensen ES, Moszczynski P, Huang SH, et al. Dual TLR2 and TLR7 agonists as HIV latency-reversing agents. *JCI Insight.* 2018;3(19). doi: 10.1172/jci.insight.122673.
53. Schlaepfer E, Speck RF. TLR8 activates HIV from latently infected cells of myeloid-monocytic origin directly via the MAPK pathway and from latently infected CD4+ T cells indirectly via TNF- α . *J Immunol.* 2011;186(7):4314-24. doi: 10.4049/jimmunol.1003174.
54. Evans VA, van der Sluis RM, Solomon A, Dantanarayana A, McNeil C, Garsia R, et al. Programmed cell death-1 contributes to the establishment and maintenance of HIV-1 latency. *Aids.* 2018;32(11):1491-7. doi: 10.1097/qad.0000000000001849.
55. Wightman F, Solomon A, Kumar SS, Urriola N, Gallagher K, Hiener B, et al. Effect of ipilimumab on the HIV reservoir in an HIV-infected individual with metastatic melanoma. *Aids.* 2015;29(4):504-6. doi: 10.1097/qad.0000000000000562.
56. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *Embo j.* 1992;11(11):3887-95.

57. Shan L, Deng K, Shroff Neeta S, Durand Christine M, Rabi SA, Yang H-C, et al. Stimulation of HIV-1-Specific Cytolytic T Lymphocytes Facilitates Elimination of Latent Viral Reservoir after Virus Reactivation. *Immunity*. 2012;36(3):491-501. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.01.014>.