

### **Intraquinas: artificios con posible aplicación en la batalla contra el HIV**

El virus de la inmunodeficiencia adquirida humana (HIV) se une a la molécula CD4 presente en la superficie de linfocitos T colaboradores (Th) y de los monocitos/macrófagos (M/M), pero requiere otros co-receptores para infectar efectivamente a estas células.

El descubrimiento de que los receptores para miembros de la familia de las quimioquinas podían actuar como co-receptores para HIV tanto en células permisivas T como en M/M abrió un enorme campo de investigación en el área<sup>1</sup>. Se planteó la posibilidad de interferir la infección empleando las quimioquinas o quimioquinas modificadas capaces de unirse al co-receptor CXCR-4 (co-receptor presente en las células T utilizado por las cepas de HIV llamadas "linfotrópicas") o las  $\beta$ -quimioquinas que reaccionan con los co-receptores CCR-5, CCR-3, etc (co-receptores presentes en linfocitos y M/M, utilizados por cepas llamadas "macrófago-trópicas"). Se demostró que la  $\alpha$ -quimioquina SDF-1 (ligando natural de CXCR-4) era capaz de inhibir la infección de líneas celulares T permisivas in vitro, mientras que  $\beta$ -quimioquinas como RANTES, MIP-1 $\alpha$  y MIP-1 $\beta$  (ligandos de CCR-5) inhibían la infección de células de estirpe M/M y células mononucleares de cultivos primarios in vitro<sup>2</sup>. La acción de las quimioquinas se debería a la interferencia con la unión de HIV al co-receptor correspondiente, lo que impediría la infección productiva.

Recientemente, *Medicina* publicó una revisión bibliográfica sobre el tema<sup>3</sup>, en la que se enfocan diferentes aspectos relacionados a las quimioquinas y sus receptores en la infección por HIV. Como las quimioquinas pertenecen a la familia de receptores con siete dominios transmembrana acoplados a proteínas G reguladoras, una posibilidad terapéutica sería interferir farmacológicamente las vías de transducción de señales controladas por estas proteínas, pero es necesario previamente establecer fehacientemente qué mecanismos de transducción están involucrados en la función del co-receptor como facilitador de la infección por HIV.

Los problemas teóricos y prácticos que presenta la estrategia de interferencia de la infección HIV por medio de quimioquinas agregadas por fuera de las células permisivas, son muy grandes. La vida media de las quimioquinas en plasma es extremadamente corta y los riesgos derivados del amplio espectro de sus acciones inflamatorias son obstáculos mayores para una utilización terapéutica eficiente<sup>4</sup>.

Recientemente, Chen y col.<sup>5,6</sup> desarrollaron una estrategia diferente basada en interferir la infección por HIV desde el compartimiento intracelular, ya sea por el uso de anticuerpos neutralizantes anti-HIV modificados para permanecer dentro del retículo endoplásmico de la célula: "intrabodies"<sup>7</sup>, por modificaciones del receptor CD4<sup>8</sup> o de las quimioquinas que actúan como ligandos de los co-receptores CXCR-4 (CXC quimioquinas) y CCR-5 (CC-quimioquinas) alterando el tráfico de los mismos y su expresión a nivel de membrana plasmática<sup>5,6</sup>. Esta última metodología, la de aplicación de "intraquinas" como estrategia antiviral, es ingeniosa y abre un enfoque terapéutico distinto, aunque su aplicación clínica sea aún alejada.

Básicamente, Chen y col.<sup>5,6</sup> construyen "intraquinas" modificando con ingeniería genética las quimioquinas naturales, de manera que porten una señal de retención en el retículo endoplásmico (ER). Esta señal es el tetrapéptido KDEL unido a la molécula de quimioquina (SDF-1 para CXCR-4, o RANTES y MP-1 $\alpha$  para CCR-5) en su porción carboxi-terminal. Toda proteína que porta esa señal altera su tráfico hacia la superficie celular luego de su síntesis y permanece en el ER. La idea del

experimento es la siguiente: al quedar las intraquinas dentro del ER, los co-receptores nacientes se unen a ellas y también permanecen en el ER formando complejos ligando-receptor, por lo que disminuye su expresión en la membrana plasmática. La disminución del número de co-receptores fue comprobada in vitro para células cargadas de intraquina SDF-1 (SDF-1K)<sup>5</sup> y RANTES o MIP-1 $\alpha$ <sup>6</sup>. De esta manera, cuando el HIV enfrenta una célula potencialmente permisiva cargada intracelularmente con intraquinas y por lo tanto carente de los co-receptores adecuados no puede lograr una infección eficaz. Esto fue comprobado en cultivos in vitro por Chen y col. para linfocitos portadores del gen de la intraquina SDF-1K<sup>5</sup> y quimioquinas CC modificadas (RANTES o MIP-1 $\alpha$  unidas a KDEL)<sup>6</sup>. Una gran ventaja de esta estrategia es que además de interrumpir la infección HIV, se evitarían los posibles efectos laterales inflamatorios derivados de la presencia extracelular de quimioquinas.

De allí a su posible aplicación clínica hay un largo trayecto, en el que los investigadores deberán enfrentar las dificultades de otros sistemas de terapia génica como especificidad, eficiencia y persistencia de la expresión, sumados en el caso de los M/M a la dificultad de incorporación de retrovirus vectores a células en reposo. Además es necesario tener en cuenta la complejidad adicional del sistema, ya que el HIV parece utilizar un número cada vez mayor de co-receptores aparentemente redundantes, lo que haría que el número de intraquinas modificadas a introducir en la célula a fin de bloquear efectivamente al HIV, sea muy grande.

Sin embargo, es interesante abrir nuevas e innovadoras perspectivas terapéuticas que aborden todos los flancos posibles del agente infeccioso. De hecho, el optimismo inicial derivado del éxito de la terapia antirretroviral combinada, parece haber cedido paso a expectativas menos triunfalistas que tienen en cuenta la posibilidad de tener que convivir con la infección crónica controlada sin llegar a la erradicación y por lo tanto encaran que será necesario apuntalar el sistema inmune desde diferentes ángulos y contar con armas alternativas de acción anti-viral.

María Marta E. de Bracco

Instituto de Investigaciones Hematológicas  
Academia Nacional de Medicina, 1425 Buenos Aires

- Berger EA. HIV entry and tropism: the chemokine receptor connection. *AIDS* 1997; 11 (Suppl A): S3-S16.
- Lusso P, Gallo RC. Chemokines and HIV infection. *Curr Op Infect Dis* 1997; 10: 12-7.
- Davaro RE, Bottaro E. Quimiokinas y sus receptores. Dos nuevos actores en la fisiopatología de la infección por HIV. *Medicina (Buenos Aires)* 1998; 58: 78-84.
- Lusso P. A chemokine trap for HIV co-receptors. *Nature Medicine* 1997; 3: 1074-5.
- Chen JD, Bai X, Yang AG, Cong Y, Chen SY. Inactivation of HIV-1 co-receptor CXCR-4 by a novel intrakine strategy. *Nature Medicine* 1997; 3: 1110-6.
- Yang AG, Bai X, Huang XF, Chen JD, Chen SY, Cong Y. Phenotypic knockout of HIV type 1 chemokine co-receptor CCR-5 by intrakines as potential therapeutic approach for HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 11567-72.
- Chen SY, Khouri Y, Bagley J, Marasco WA. Combined intra- and extracellular immunization against human immunodeficiency virus type 1 infection with a human anti gp-120 antibody. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 5932-6.
- Buonocore L, Rose JK. Blockade of human immunodeficiency virus type 1 production in CD4+ T cells by an intracellular CD4 expressed under control of the viral long term repeat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 2695-9.