

Nuevas dianas y nuevos fármacos en el tratamiento de la infección por el VIH

José López-Aldeguer^{a,f}, Koldo Aguirrebengoa^b, José Ramón Arribas^c, José A. Esté^{d,f} y José María Kindelán^e

^aHospital Universitario La Fe, Valencia, España. ^bHospital de Cruces, Bilbao, España. ^cHospital Universitario La Paz, Madrid, España. ^dFundación IrsiCaixa, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España. ^eHospital Reina Sofía, Córdoba, España. ^fReceptores de una ayuda de la RIS (Red de Investigación en Sida).

El tratamiento antirretroviral ha modificado el curso de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) hasta convertirla en una enfermedad crónica.

Sin embargo, dado que el tratamiento se concibe de por vida, se requieren nuevos fármacos que sean más eficaces, tengan menos efectos adversos y, además, que superen la resistencia creciente del virus. Estas nuevas moléculas pueden actuar tanto sobre las dianas virales conocidas como sobre otras nuevas.

Los mecanismos de unión y entrada del virus a la célula incluyen las nuevas dianas terapéuticas más estudiadas. A pesar de que los estudios con sustancias que bloqueen eficazmente la unión del virus al receptor CD4 están en fases muy precoces, ya están en fases avanzadas (II o III) estudios de algunas moléculas que bloquean los correceptores de la entrada y recientemente se ha comercializado la enfuvirtida, que actúa bloqueando la fusión de membranas, fase última de la entrada del virus. Otro punto de actuación farmacológico muy prometedor es la integración del ADN proviral, ya que se están encontrando sustancias capaces de bloquear la integrasa *in vitro*.

Por otra parte se siguen incorporando nuevos fármacos a las tres familias clásicas de antirretrovirales. Entre los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos destacan la emtricitabina (recientemente comercializada) y el amdoxovir. La capravirina y el TMC-125 son los no análogos en fase más avanzada de desarrollo. Mientras que atazanavir, fosamprenavir, tipranavir y TMC-114 son nuevos inhibidores de la proteasa ya comercializados o próximos a estarlo.

Palabras clave: VIH. Agentes anti-VIH. Inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH-1. Inhibidores de la proteasa del VIH. Inhibidores de la fusión del VIH. Inhibidores de la integrasa del VIH-1.

New targets and new drugs in the treatment of HIV

Antiretroviral treatment has modified the course of human immunodeficiency virus (HIV) infection transforming it into a chronic disease. However, as treatment is conceived "for life", more effective and safety drugs, overcoming the growing resistance of the virus are required. New molecules may block the known viral targets or other new ones.

The mechanism of the virus union and entrance to the cell includes the new therapeutic targets that are studied more frequently. Although studies with substances that efficiently block the virus-CD4 receptors union are in very early phases, other studies of molecules capable to block the entrance co-receptors are in more advanced phases (II or III), and enfuvirtide, a substance that blocks membrane fusion, the last phase of virus entrance, has been recently marketed. Another very promising pharmacological target is the integration of the proviral DNA as we know some substances that *in vitro* block HIV integrase.

Besides this, new drugs are increasing the three classic antiretroviral families. Among nucleoside analogs emtricitabine (recently marketed) and amdoxovir are the more prominent. Capravirine and TMC-125 are the non-nucleoside analogs whose studies are more advanced. And atazanavir, fosamprenavir, tipranavir and TMC-114 are the new protease inhibitors recently marketed or near to be.

Key words: HIV. Anti-HIV agents. HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. HIV protease inhibitors. HIV fusion inhibitors. HIV-1 integrase inhibitors.

Introducción

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida es actualmente una de las principales causas de mortalidad en el mundo. El tratamiento antirretroviral reduce la replicación viral y la progresión de la enfermedad, por lo que la mortalidad se ha reducido en los países que disponen de tratamiento. Sin embargo, los fármacos actuales son incapaces de erradicar el virus y el tratamiento se concibe "de por vida". Los tratamientos prolongados y su difícil seguimiento (fallos de adhesión) han puesto de manifiesto pro-

Correspondencia: Dr. J. López-Aldeguer.
Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia, España.
Correo electrónico: lopez_jos@gva.es

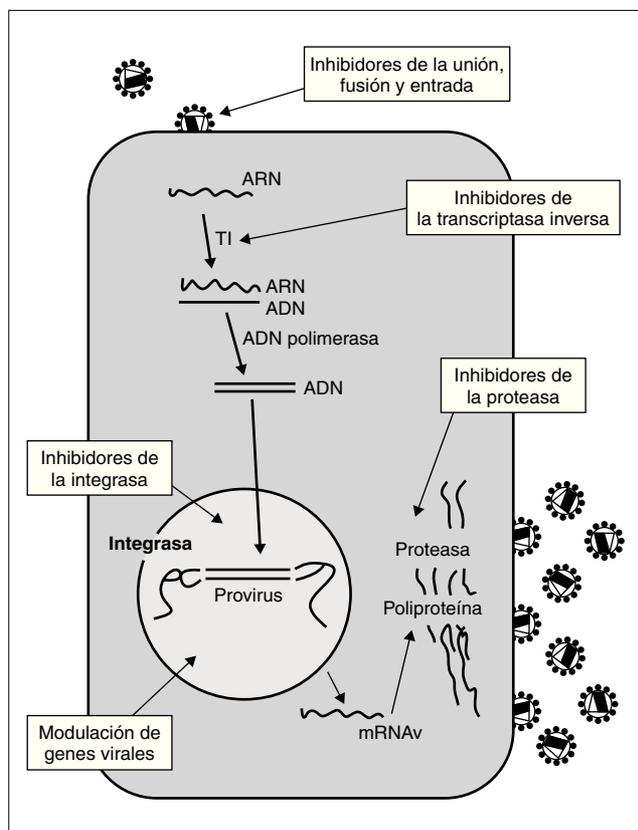


Figura 1. Ciclo vital del VIH. Posibles puntos de actuación de los antirretrovirales.

blemas inicialmente intuidos como la aparición de resistencias a los fármacos antirretrovirales o efectos adversos inesperados como la toxicidad mitocondrial, la redistribución de la grasa corporal y las alteraciones metabólicas. La prevalencia de resistencia primaria o adquirida a los fármacos disponibles está aumentando. Por ello es imperativo encontrar nuevos fármacos que actúen sobre las dianas ya conocidas (transcriptasa inversa y proteasa), así como otros que actúen sobre nuevas dianas y que ambos tengan una mínima toxicidad para el hospedador^{1,2}.

Las dianas terapéuticas más prometedoras son el proceso de unión y entrada del virus a la célula y la integración del ADN viral en el genoma del huésped. A más largo plazo se vislumbran otras posibles dianas como actuaciones sobre el genoma del virus y la posible utilidad de mecanismos biológicos de la célula huésped para inhibir la replicación viral (fig. 1).

Fármacos que actúan sobre nuevas dianas

Unión y entrada del VIH en la célula

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) está recubierto por una doble capa lipídica salpicada por glucoproteínas virales entre las que destacan las glucoproteínas gp120 y gp41. Ambas están asociadas y derivan de un precursor común de mayor tamaño: la proteína gp160. La gp120 deriva de la porción aminoterminal de la gp160 y está situada en la parte más externa de la capa lipídica del

virus; esta glucoproteína interviene en la unión al receptor CD4 y “dirige” el mecanismo de la fusión. La gp41 deriva de la porción carbono terminal de la gp160; es una proteína transmembrana y tiene un importante papel en la fusión de membranas. La infectividad de un virus requiere la presencia de ambas glucoproteínas³.

La secuencia de aminoácidos de la gp120 está formada por cinco regiones variables (V1 a V5) que alternan con otras más conservadas. Las regiones variables son las más expuestas de la superficie viral. El sitio de unión del virus al receptor CD4 lo forman determinadas regiones de la gp120 que tanto por la secuencia primaria como por su conformación espacial crean un dominio que es capaz de reconocer su diana (receptor CD4) y unirse a la misma con mayor o menor afinidad en función de la existencia o no de mutaciones en la glucoproteína gp120 o en el receptor CD4^{3,4}.

Desde el punto de vista fisiopatológico se pueden considerar tres fases o mecanismos en la entrada del virus en la célula⁴⁻⁶ y cada uno de ellos puede ser una diana terapéutica: a) adhesión del virus al receptor CD4; b) unión a los receptores de quimiocinas que actúan como correceptores del VIH, y c) fusión de las membranas celular y viral.

Unión del virus al receptor CD4

Este paso está mediado por la gp120 y el dominio que reconoce el receptor CD4. El aspecto de la gp120 es como una espiga (trímero) formado por las distintas aspas (V1-V5) y en la que la región de unión se ha descrito en la parte conservada del tronco de V1-V2 y próximas a V3. Algunas actividades biológicas del virus como tropismo celular, patogenicidad, capacidad de fusión y uso de correceptores parecen estar mediados por un dominio en el asa V3. Tras la unión de gp120 al receptor CD4 se inducen cambios conformacionales que acercan el virus a los receptores de quimiocinas.

Unión a los correceptores

Los cambios en la conformación de la gp120 ponen al descubierto los epítopes que se requieren para la unión a los receptores de quimiocinas. Las quimiocinas son pequeñas proteínas con función proinflamatoria liberadas por macrófagos, linfocitos T activados y otras células mononucleadas (en el caso de MIP-1 α , MIP-1 β y RANTES) o producidas por células estromales (en el caso de SDF-1) que, cuando se unen a sus receptores, transmiten una señal al interior de la célula activando la quimioatracción. La mayoría de las quimiocinas se pueden agrupar en función de una secuencia de aminoácidos característica en dos familias: CC y CXC. La producción de quimiocinas y la disponibilidad de sus receptores depende de múltiples factores como presencia de citocinas, infecciones por microorganismos, etc.^{7,8}.

Los receptores de quimiocinas utilizados por los retrovirus para entrar en la célula serían los verdaderos receptores del VIH, ya que se ha observado que algunas cepas de VIH modificadas genéticamente que son capaces de entrar en la célula prescindiendo del receptor CD4⁹. El receptor CCR5 de las β -quimiocinas se ha identificado como correceptor de los virus de infección reciente, con tropismo por los macrófagos que tienen este receptor en su membrana y con poca capacidad para formar sincitios en líneas celulares linfoides. Los virus que utilizan este receptor se lla-

man VIH R5. La importancia del receptor CCR5 en los momentos iniciales de la infección se puede evaluar por el hecho de que las personas que carecen del mismo (homocigotas para la delección de 32 pares de bases en el gen del CCR5 denominada polimorfismo Δ -32) son resistentes a la infección por el VIH R5 y en los heterocigotos la enfermedad progresa más lentamente. No obstante, estas personas se pueden infectar por vía del correceptor CXCR4, aunque esta eventualidad es muy rara. Por otra parte, los virus que utilizan el correceptor CXCR4 (virus R4) infectan tanto macrófagos como linfocitos; son más habituales en etapas avanzadas de la infección y tienen una elevada capacidad citolítica y formadora de sincitios.

Fusión de las membranas celular y viral

La fusión de ambas membranas es el último paso en el mecanismo de entrada del virus en la célula y está mediada por la gp41. Esta es una glucoproteína transmembrana en la que su porción más distal, aminoterminal, contiene un radical hidrofóbico rico en glicina (donde se formará el péptido de fusión) que es fundamental para la unión de las membranas. Entre los extremos N-terminal y C-terminal de la gp41 existen dos estructuras helicoidales o dominios de repetición heptavalentes (en inglés, *heptad repeats*, HR) identificadas cada una de ellas como HR-1 y HR-2. La HR-1 queda distal al virus y más próxima al péptido de fu-

sión. En el virión libre la gp41 tiene una conformación no fusogénica, pero cuando la gp120 se une a su receptor, la gp41 sufre un cambio conformacional formándose una elongación (prehorquilla intermedia) que inserta el péptido de fusión en la membrana de la célula diana. Tras la inserción, el HR-2 se pliega en tres helicoides sobre las tres de HR-1 formando una estructura en seis hélices cuyo objetivo es acortar más la distancia entre el virus y la célula hasta poner en contacto ambas membranas que acaban fusionándose.

Bloqueo de la entrada del virus

Los fármacos que actúan sobre cualquiera de los tres pasos mencionados pueden bloquear la entrada del virus en la célula. Sus dianas pueden ser cualquiera de las dos glucoproteínas del virus (gp120 y gp41) o sus correspondientes receptores o correceptores celulares. El número de sustancias con esta capacidad que se está estudiando es muy elevado, la mayoría en fases muy precoces de investigación y posiblemente pocas llegarán a ser usadas en la práctica clínica (tabla 1). Sin embargo, ya se dispone de un fármaco (T-20, enfuvirtida o Fuzeon[®]) cuyo papel como componente de los tratamientos antirretrovirales se está definiendo.

TABLA 1. Sustancias inhibidoras de la entrada del VIH

Tipo de inhibidor	Mecanismo de acción	Fase de desarrollo	Vía de administración	Comentarios
<i>Inhibidores específicos del receptor CD4</i>				
rsCD4	Unión competitiva con la glucoproteína gp120	Fase 1-2	IV	Actividad limitada; desarrollo abandonado
TNX-355	Anticuerpo monoclonal contra el CD4; impide unión del virus al receptor de quimocinas	Fase 1-2	IV	Demostrada actividad dosis dependiente
PRO-542	Tetrámero de CD4 unido a una gammaglobulina	Fase 1-2	IV	Datos preliminares de actividad; Vm > 72 h
BMS-806	Se une a la gp120 bloqueando la unión de CD4	Preclínico		Rápida inducción resistencias
<i>Inhibidores inespecíficos de la unión gp120-CD4</i>				
Dextrán-sulfato	Unión electrostática a gp120; inhibe la interacción con CXCR4	Fase 1-2	IV	Actividad moderada; toxicidad elevada
PRO 2000	Unión a CD4; interfiere con la unión a gp120	Fase 2	Tópica	Estudiándose en África
Cianovirina-N	Unión a gp120; interfiere la interacción CD4-CXCR4	Preclínico	Tópica	Estructura proteica
<i>Inhibidores receptores de quimoquinas</i>				
SCH-D	Antagonista de RANTES, unión competitiva a CCR5	Fase 1-2	Oral	Actividad dependiente de la dosis; mutación cepas R5 a X4
PRO 140	Anticuerpo monoclonal anti-CCR5	Preclínico		Potencia (reducción 1,8 log CV)
UK 427	Actividad anti-CCR5	Fase 2-3		Desarrollo avanzado
AMD3100	"Biciclamo" inhibidor de CXCR4	Fase 2	IV	Poca potencia
<i>Inhibidores de la fusión de la membrana</i>				
Enfuvirtide (T-20)	Péptido interfiere la fusión mediada por gp41	Uso clínico	SC	Actividad mantenida durante 48 semanas en tratamiento de rescate
T-1249	Péptido; interfiere la fusión mediada por gp41	Fase 2	SC	Actividad contra cepas resistentes a T-20 (detenido el desarrollo)

Inhibidores de la unión del VIH al receptor CD4

Inhibidores inespecíficos

Moléculas polianiónicas. Ciertos polisacáridos sulfatados (dextrán-sulfato, pentosán sulfato o heparina) pueden inhibir la replicación viral *in vitro*. La actividad anti-VIH de compuestos con estructuras tan heterogéneas parece deberse a que poseen una elevada densidad de cargas negativas (polianiones). El dextrán-sulfato se unirá al asa V3 del gp120 de las cepas CXCR4 y evitará la unión al receptor CD4. Otras sustancias que comparten este mecanismo de acción son el PRO 2000 y la cianovirina N. Aunque su uso en la práctica clínica es improbable, en la actualidad distintos polianiones están siendo evaluados como agentes de uso tópico⁶.

Inhibidores específicos

CD4 recombinante soluble (rsCD4). El rsCD4 fue uno de los primeros fármacos antirretrovirales estudiado. Actuaria bloqueando la gp120 e *in vitro* ha demostrado una gran actividad. Sin embargo, su actividad es mucho menor frente a cepas virales obtenidas de enfermos, posiblemente debido a que existen variantes virales de menor afinidad. Por ello, rsCD4 no ha seguido su desarrollo como agente anti-VIH^{5,6}.

Anticuerpos monoclonales anti-CD4. Son anticuerpos monoclonales anti determinados epítopes del receptor CD4 o de la gp120 que al unirse a los mismos bloquean la interacción y reprimen la replicación de numerosos subtipos de virus. Aunque el bloqueo de los receptores CD4 podría causar cierta inmunodepresión, al menos el anticuerpo llamado TNX-355 ha sido bien tolerado y no se ha documentado linfocitopenia CD4⁺. Un primer ensayo clínico (fase I/II) a dosis única de TNX-355 demostró una reducción en la carga viral y aumento de células CD4⁺ a los 21 días¹⁰. Sin embargo se requieren ensayos clínicos más prologados que confirmen la utilidad de este anticuerpo. El PRO-542 es un tetrámero híbrido que contiene dominios del receptor de CD4 unidos a una IgG₂ y que actúa como un señuelo del receptor CD4 al que se une la gp120 viral, bloqueando su unión al verdadero receptor CD4. *In vitro* ha demostrado actividad con cepas tanto de laboratorio como clínicas y esta actividad se ha confirmado *in vivo* en un número reducido de enfermos en estadios avanzados¹¹.

BMS-806. Esta sustancia forma parte de otras moléculas que pueden unirse de modo competitivo y reversible a la gp120 bloqueando la interacción con el receptor CD4. Se ha evaluado *in vitro* y es activa frente a diferentes cepas de VIH, pero la aparición precoz de resistencias relacionadas con mutaciones en su punto de actuación en la gp120 le hace perder eficacia^{12,13}.

Sustancias que bloquean la unión a los receptores de las quimiocinas

El descubrimiento de los correceptores para la entrada del virus ha abierto nuevas posibilidades para el desarrollo de fármacos anti-VIH. Se ha intentado emular la estructura de las quimiocinas naturales que bloquean estos receptores e inhiben la replicación viral^{14,15}. Se están estudiando en fases precoces fármacos que bloquean uno u otro

correceptor, con la duda de si el bloqueo de uno de ellos puede inducir mutaciones en la cepa que facilite que el virus use el otro receptor.

Antagonistas del receptor CCR5

Tak-220. Estudios en fase preclínica de esta molécula han demostrado una alta especificidad para CCR5 sin afinidad por otros ligandos; se ha observado igualmente que con la administración oral se consiguen concentraciones adecuadas del fármaco en sangre.

SCH-C/SCH-D. Se trata de sustancias con gran actividad intrínseca contra cepas R5 y con actividad sinérgica con otros fármacos antirretrovirales. SCH-C ha sido probado en un ensayo fase I/II en 12 enfermos durante 10 días demostrando una reducción de la carga viral entre 0,5 y 1,0 log. Sin embargo, no se ha seguido su desarrollo por riesgo de arritmias cardíacas al documentarse un alargamiento del espacio QTc^{16,17}. Ha sido sustituido por SCH-D, más potente según se ha comunicado recientemente (reducción media de carga viral 1,3 log₁₀), mejor tolerado y no tiene efecto sobre el ritmo cardíaco¹⁸. Sin embargo, hay que hacer notar que en uno de los 48 pacientes estudiados desarrolló una cepa viral mixta R5/X4 y en otro apareció una cepa X4 al finalizar el tratamiento.

UK-427,857. Es un fármaco activo contra un gran número de cepas virales y específico para el receptor CCR5 (inactivo frente a cepas CXCR4). Actualmente se están realizando estudios en fase II/III de su desarrollo.

Otras sustancias. Otras sustancias que están en estadios más precoces son el Pro-140 que es un anticuerpo monoclonal específico y potente (reducción de carga viral hasta 1,8 log) que inhibe la entrada del virus y no bloquea la actividad del receptor CCR5. El GW873140 que ha demostrado buena tolerancia (molestias digestivas) y una vida media prolongada tras la administración oral¹⁹ y el AMD887 que *in vitro* ha demostrado actividad y potencia tanto como único fármaco o asociado a AMD070 (inhibidor del correceptor CXCR4)²⁰.

Antagonistas del receptor CXCR4

Biciclamos. Son moléculas que reciben este nombre por estar constituidas por dos anillos macrocíclicos (ciclamos) unidos por una cadena alifática o aromática. Son fármacos muy potentes y activos frente a VIH-1 y VIH-2 en cultivo celular, pero se han descartado como fármacos en ensayos clínicos. AMD3100 es el biciclamo del que se tienen más datos. En estudios *in vitro* en los que células mononucleadas periféricas infectadas con cepas X4 y R5 se pusieron en contacto con AMD3100, se observó un bloqueo del receptor CXCR4 y sólo se recogieron en el sobrenadante virus R5. En otro estudio con linfocitos de sangre periférica que fueron infectados por virus formadores de sincitios, estas cepas perdieron la capacidad de formar sincitios al mutarse para usar el correceptor CCR5²¹. Esta mutación puede reducir la evolución de la enfermedad. Sin embargo, el desarrollo del AMD3100 se ha detenido por los efectos adversos en un estudio en fase I, pero se están estudiando otros compuestos como el AMD070 que ha demostrado actividad *in vitro* frente a un gran número de cepas multirresistentes a los fármacos actuales.

El KRH-1636 y KRH-2731 son antagonistas potentes del receptor CXCR4 de administración oral y activo en estudios preclínicos^{22,23}.

Bloqueo de la fusión del virus con la membrana celular

Las sustancias que actualmente se conoce que tienen capacidad para bloquear la fusión de la cápside viral y la membrana celular son péptidos sintéticos que mimetizan la región HR-2 de la gp41⁵. Actúan sobre la horquilla de ataque, inhibiendo su formación. Esta horquilla de ataque es necesaria para la fusión del virus. Entre estas sustancias destaca la enfuvirtida (T-20) y el T-1249.

La enfuvirtida es un péptido de 36 aminoácidos que mimetiza una secuencia de la región HR-2 y es activo frente a cepas X4 y R5. La enfuvirtida se une al dominio HR-1 de la gp41 del virus, evitando que se forme la estructura en seis hélices que se requiere para iniciar los cambios de conformación que acaban en la fusión de membranas. El fármaco es activo durante la fase de la aproximación del virus a la célula diana en la que la gp41 y específicamente el dominio HR-1 es accesible. Esta "ventana terapéutica" podría variar en función de la afinidad del virus por el receptor, de tal modo que si la afinidad es muy elevada el tiempo hasta la acción del fármaco sería más corto y posiblemente su eficacia sería menor en estas cepas virales⁵. La eficacia de enfuvirtida no se modifica independientemente del correceptor utilizado por el virus²⁴.

La enfuvirtida está comercializada en muchos países. Los estudios iniciales que administraron el fármaco en monoterapia por vía intravenosa demostraron un efecto antirretroviral potente con pocos efectos adversos. Esta actividad se demostró tanto para el subtipo B (dominante en Europa y EE.UU.) como frente a otros subtipos de virus. La dosis óptima por vía subcutánea se determinó inicialmente en bomba de perfusión continua y posteriormente en dos dosis diarias en 16 adultos, que negativizaron la carga viral (< 500 copias/ml) cuando la dosis era superior a 100 mg. Estudios *in vitro* han demostrado sinergia de enfuvirtida con otros fármacos bloqueantes de la unión como AMD-3100, SCH-C y PRO-542²⁵.

Los resultados de dos estudios paralelos (TORO-1 y TORO-2) en los que se incluyeron 995 enfermos ampliamente pretratados han sido determinantes para que las autoridades sanitarias aprobaran su uso en la práctica clínica. En estos ensayos se comparó la respuesta al mejor tratamiento posible (de 3 a 5 fármacos) determinado mediante estudios de resistencia genotípica y fenotípica añadiendo a un grupo de ellos (proporción 2:1), enfuvirtida. A las 24 y 48 semanas, tanto la reducción de la carga viral como el incremento de los linfocitos CD4+ fueron más elevados en el grupo al que se asoció enfuvirtida. La mediana de tiempo hasta el fracaso virológico (teniendo en cuenta que se trataba de pacientes multitratados) mejoró de 11 a 32 semanas²⁶⁻²⁸ (fig. 2).

Los efectos adversos fueron similares en ambos grupos, salvo las reacciones locales en el punto de inyección. La incidencia global de enfermedades bacterianas fue similar en ambos grupos, pero en el grupo tratado con enfuvirtida se observó una mayor incidencia de neumonías sin que en la actualidad se pueda explicar la causa. En cuanto a alteraciones de laboratorio se documentó un incremento de la eosinofilia periférica en la rama de enfuvirtida, aunque los casos de hipersensibilidad al fármaco son raros. La

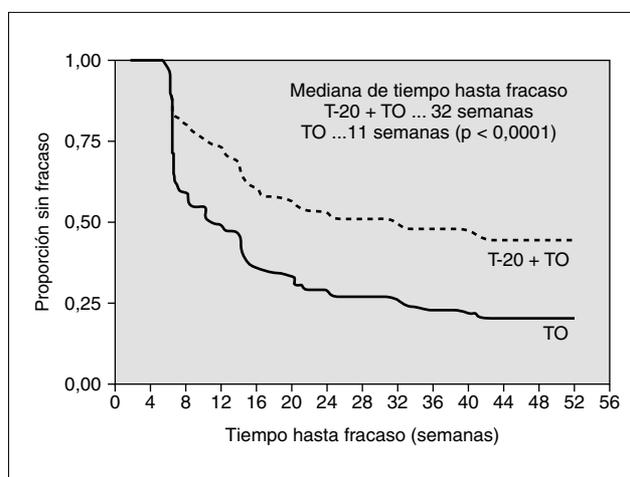


Figura 2. Respuesta de enfermos con resistencia a fármacos de las tres familias a un tratamiento optimizado con o sin enfuvirtida.

reacción en el punto de inyección consiste en nódulos inflamatorios dolorosos que ocurren en la mayoría de los enfermos y duran de 1 a 3 días. Solamente una proporción mínima de enfermos alteró sus actividades diarias o requirió analgesia por los nódulos, aunque el 2,8% dejaron el tratamiento por esta causa²⁹.

La eficacia de enfuvirtida en monoterapia es transitoria por lo que se debe asociar a otros antirretrovirales a los que el virus sea susceptible. La resistencia a la enfuvirtida se relaciona con mutaciones en el gen de la gp41. Los dominios HR-1 y HR-2 son relativamente estables, pero los casos documentados de resistencia se relacionan con mutaciones en los codones 36 a 45 de la gp41 con una reducción de la susceptibilidad variable entre 9,1 y 45 veces. Los virus que presentan estas mutaciones tienen una capacidad replicativa (*fitness*) reducida²⁵.

La enfuvirtida está indicada en pacientes infectados por el VIH en los que la administración de regímenes con al menos un fármaco de los tres grupos de antirretrovirales no ha conseguido respuesta o que hayan desarrollado intolerancia a los tratamientos anteriores. Dado que los estudios TORO demostraron una mejor respuesta virológica si la enfuvirtida se asociaba a fármacos activos, el fármaco se debe administrar antes de que los pacientes hayan agotado las posibilidades terapéuticas.

T-1249. Es un inhibidor de la fusión de segunda generación. Se trata de un péptido de 39 aminoácidos diseñado a partir de diferentes regiones del HR-2 del VIH-1, VIH-2 y virus de la inmunodeficiencia en simios (SIV). Al igual que enfuvirtida, T-1249 muestra una elevada capacidad de reducir la replicación viral en cepas de VIH multirresistentes a los fármacos actuales, incluso resistentes a T-20, y de los subtipos virales A a G. En pacientes no tratados previamente y en monoterapia, T-1249 ha demostrado ser muy potente en una sola dosis diaria (descenso de la carga viral de 2,0 log)^{5,30}. Sin embargo, el programa de desarrollo clínico de este producto se ha detenido temporalmente por dificultades técnicas.

Se están diseñando otros péptidos menos complejos que actuarían en la porción más distal (aminoterminal) de la

gp41 próxima al péptido de fusión³¹, aunque el desafío en el momento actual está en conseguir fármacos que sean capaces de bloquear estos pasos del ciclo del virus, pero que se administren por vía oral de modo que simplifiquen el tratamiento de esta enfermedad crónica.

Integración del ADN proviral (inhibidores de la integrasa)

La integración del ADN proviral en el cromosoma del huésped es un paso necesario en el ciclo replicativo del VIH y la integrasa es la enzima clave de la integración. Esta enzima está codificada en el genoma del VIH junto a la proteasa y la transcriptasa inversa. La integrasa es una diana terapéutica muy atractiva ya que, además de ser esencial en la replicación del virus, no existe en la célula humana una enzima que realice estas funciones, por lo que los fármacos que la bloqueen no deberían afectar otros procesos metabólicos³².

La integrasa es una proteína de 32 kDa que procesa y transporta el ADN del virus al interior del núcleo y cataliza su inserción en el ADN de la célula huésped mediante dos reacciones secuenciales. En primer lugar elimina dos nucleótidos de cada porción 3' terminal del ADN viral (procesamiento 3') y en el siguiente integra el ADN viral en el genoma de la célula huésped mediante una transesterificación (transferencia de la cadena de ADN). Tanto la propia integrasa como el llamado complejo de integración (integrasa-ADN viral) serían dianas de actuación farmacológica³³.

A pesar de que se conoce la estructura activa de la integrasa desde principios de la década pasada, no existe ningún fármaco disponible en el momento actual. Se conoce una amplia variedad de sustancias químicas con capacidad de bloquear la integrasa *in vitro* (oligonucleótidos, análogos de la curcumina, compuestos aromáticos polihidroxilados, dicetoácidos, compuestos basados en estructuras afeoil o galloil, hidrazidas y amidas, tetraciclinas, etc.), pero por desgracia esta actividad no la muestran a nivel celular^{34,35}. Sin embargo, recientemente se ha dado un paso más al comunicarse la estructura del complejo "dominio catalítico-inhibidor", lo cual está generando nuevos impulsos a los estudios de algunas de estas estructuras químicas como los dicetoácidos y los ácidos dicafeoil tartáricos³⁶.

Las dos estructuras más estudiadas son V-165, que *in vitro* ha demostrado ser potente y activa frente a cepas resistentes a inhibidores de la proteasa (IP) o de la transcriptasa inversa y sinérgico con alguno de los antirretrovirales ya comercializados, y el S-1360, dicetoácido en estudios fase I con características de eficacia y tolerancia muy similares.

La integrasa puede sufrir mutaciones en su *locus* activo, pero a pesar de ello la susceptibilidad del virus a los productos actualmente en estudio no parece reducirse³⁷.

Otras posibles dianas

Además de las dianas mencionadas se están vislumbrando otras posibilidades terapéuticas que en el momento actual son más lejanas y se refieren a los mecanismos

que condicionan la latencia del virus, la actuación sobre sus genes o los primeros pasos en la síntesis de proteínas virales.

Un factor que parece influir en la eficacia de la replicación viral es la glucoproteína APOBEC3G (apolipoproteína B, enzima productora de ARN mensajero (ARNm), semejante al polipéptido catalítico 3G o CEM15). La APOBEC3G es un factor antirretroviral intracelular innato que es contrarrestado por la proteína del gen *vif* de los lentivirus y que es específico de especie. APOBEC3G actúa como una citosina desaminasa y en la cadena de ADN viral cambia la citosina por uracilo durante la retrotranscripción, con lo cual provoca una hipermutación que hace inviables a los viriones de la siguiente generación. Sin embargo, el gen *vif* del VIH-1 es capaz de bloquear el APOBEC3G evitando su incorporación a los viriones hijos y facilitando su degradación en el proteasoma^{38,39}.

Nuevos fármacos con acción sobre dianas conocidas

Con la búsqueda de nuevos fármacos se intenta incrementar su potencia, modificar los perfiles de resistencia, reducir la toxicidad y simplificar las pautas de administración. Con alguna de estas características los fármacos más próximos a incorporarse al arsenal terapéutico son el inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (ITIAN) emtricitabina, el no nucleósido (ITINN) capravirina y los IP atazanavir, fosamprenavir y tipranavir.

La emtricitabina es un análogo de la citidina que se administra una vez al día (200 mg). Su perfil de resistencias es similar a lamivudina, pero su potencia es de 4-10 veces mayor por lo que la mutación M184V, que genera resistencia de alto grado, aparece con menor frecuencia. Ya se dispone de éste en algunos países puesto que ha demostrado una eficacia similar o superior a lamivudina y estavudina y dada su mínima toxicidad mitocondrial es un excelente candidato para combinar con tenofovir⁴⁰.

El amdoxovir es un análogo de guanósina con actividad similar a abacavir, lamivudina o estavudina y efecto antiviral frente al virus de la hepatitis B. Es activo frente a cepas resistentes a zidovudina, lamivudina, didanosina, zalcitabina y abacavir. Actualmente se están efectuando estudios en fase I y II en pacientes pretratados⁴¹, aunque su futuro no está claro al haberse detenido temporalmente su desarrollo.

La capravirina es un ITINN potente frente a cepas virales resistentes a otros ITINN. Se requieren al menos dos mutaciones simultáneas (L100I, K103N, 106) para que se desarrolle resistencia. Actualmente se está probando en estudios fase II en pacientes pretratados con ITINN⁴².

El TMC-125 es un nuevo ITINN, que *in vitro* muestra equipotencia en VIH *wild-type* y cepas de VIH multiresistentes a los no análogos (cepas con las mutaciones L100I, K103N, Y181C, Y188L y G190A). En estudios en fase II realizados en pacientes con al menos dos mutaciones de alta resistencia a neviraparina y efavirenz se ha observado una respuesta aceptable y buena tolerancia⁴³.

Atazanavir es un IP azapéptido cuya farmacocinética permite la administración una sola vez al día. Además de la monodosis es el IP que menos comprimidos requiere su tratamiento (2 al día o 3 si se administra potenciado con

ritonavir). Ha demostrado potencia similar al efavirenz en pacientes no tratados previamente y en enfermos en su primer fracaso a IP se ha mostrado no inferior a lopinavir/ritonavir (en este caso el atazanavir era potenciado con ritonavir) al año de tratamiento, aunque se desconoce el número de mutaciones a IP presentes al inicio del estudio⁴⁴. Presenta un perfil de seguridad favorable, no alterando los lípidos plasmáticos ni metabolismo hidrocarbonado, pero produce hiperbilirrubinemia indirecta en una proporción del 10-33% de los pacientes. Además el perfil de resistencias de atazanavir (ATV) parece ser totalmente distinto a otros IP. La mutación I50L, específica de resistencia al ATV, es distinta a la I50V que se observa en los pacientes tratados con amprenavir. La mutación I50L reduce sensiblemente la sensibilidad al ATV, pero aumenta la susceptibilidad a otros IP⁴⁵⁻⁴⁷.

El fosamprenavir es un profármaco del amprenavir. Con esta presentación se reduce de un modo importante el número de comprimidos que se van a tomar y, potenciado con ritonavir, se puede administrar una sola vez al día. La eficacia del fármaco se ha demostrado en enfermos no tratados previamente (estudio Neat en dosificación 2 veces al día y estudio Solo administrado una vez al día) en los que se comparó con nelfinavir siendo en ambos estudios la respuesta al fosamprenavir similar a la del nelfinavir. En pacientes pretratados se ha comparado con lopinavir/ritonavir siendo la respuesta medida como proporción de enfermos que consiguen la indetectabilidad de la carga viral o manteniendo la misma indetectable a las 48 semanas (estudio Context) algo inferior al comparador. A pesar de ello, se ha autorizado la comercialización en algunos países^{48,49}.

El tipranavir es un IP no peptídico que ha demostrado actividad *in vitro* frente a cepas virales con resistencia a los actuales IP⁵⁰. En enfermos que presentaban su primer fracaso a IP que fueron aleatorizados a recibir dos ITIAN con tipranavir (500 o 1.200 mg)/ritonavir (100 mg) o saquinavir (400 mg)/ritonavir (400 mg) 2 veces al día, a las 16 semanas el descenso de la carga viral (CV) era de 1,4 y 1,8 log. En pacientes en el segundo fracaso a IP tratados con tipranavir (500 o 1.000 mg)/ritonavir (100 mg) cada 12 h el descenso de carga viral a las 48 semanas era de 2,4 log en el grupo con cinco o menos mutaciones de IP y de 2,2 log en el grupo con más de 5 mutaciones⁵⁰⁻⁵².

El TMC-114 es un IP no peptídico en fases precoces de investigación. *In vitro* ha demostrado una elevada actividad frente a cepas virales con resistencia de alto nivel frente a los IP actuales. En voluntarios sanos se ha demostrado que dosis superiores a 800 mg consiguen concentraciones en sangre equivalentes a la IC₅₀ de cepas multirresistentes. Se puede potenciar farmacocinéticamente con ritonavir. Sus efectos adversos más importantes son gastrointestinales, cefalea o mareos^{53,54}.

Bibliografía

- Gulick RM. New antiretroviral drugs. *Clin Microbiol Infect*. 2003;9:186-93.
- Paredes R, Clotet B. New antiretroviral drugs and approaches to HIV treatment. *AIDS*. 2003;7 Suppl 4:S85-S96.
- Geleziunas R, Greene WC. Molecular insights into HIV-1 infection and pathogenesis. En: Sande MA, Volberding PA, editors. *The medical management of AIDS* (6th ed). Philadelphia: WB Saunders; 1999. p. 23-39.
- D'Souza MP, Cairns JS, Plaeger SF. Current evidence and future directions for targeting HIV entry: therapeutic and prophylactic strategies. *JAMA*. 2000;284:215-22.
- Esté JA. Virus entry as a target for anti-HIV infection. *Curr Med Chem*. 2003;10:1757-71.
- Kilby JM, Eron JJ. Novel therapies based on mechanisms of HIV-1 cell entry. *N Engl J Med*. 2003;348:2228-38.
- Grivel JC, Ito Y, Faga G, Santoro F, Shaheen F, Malnati MS, et al. Suppression of CCR5- but not CXCR4-tropic HIV-1 in lymphoid tissue by human herpesvirus 6. *Nat Med*. 2001;7:1232-5.
- Llano A, Barretina J, Gutiérrez A, Clotet B, Este JA. Interleukin-7-Dependent Production of RANTES That Correlates with Human Immunodeficiency Virus Disease Progression. *J Virol*. 2003;77:4389-95.
- Levy JA. Infection by human immunodeficiency virus. CD4 is not enough. *N Engl J Med*. 1996;335:1528-30.
- Kuritzkes DR, Jacobson J, Powderly WG, Godofsky E, DeJesus E, Haas F, et al. Antiretroviral activity of the anti-CD4 monoclonal antibody TNX-355 in patients infected with HIV type 1. *J Infect Dis*. 2004;89:286-91.
- Jacobson JM, Israel RJ, Lowy I, Ostrow NA, Vassilatos LS, Barish M, et al. Treatment of advanced human immunodeficiency virus type 1 disease with the viral entry inhibitor PRO 542. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:423-9.
- Lin PF, Blair W, Wang T, Spicer T, Guo Q, Zhou N, et al. A small molecule HIV-1 inhibitor that targets the HIV-1 envelope and inhibits CD4 receptor binding. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:11013-8.
- Madani N, Perdigoto AL, Srinivasan K, Cox JM, Chruma JJ, LaLonde J, et al. Localized changes in the gp120 envelope glycoprotein confer resistance to human immunodeficiency virus entry inhibitors BMS-806 and #155. *J Virol*. 2004;78:3742-52.
- Kazmierski WM, Boone L, Lawrence W, Watson C, Kenakin T. CCR5 chemokine receptors: gatekeepers of HIV-1 infection. *Curr Drug Targets Infect Disord*. 2002;2:265-78.
- Fujii N, Nakashima H, Tamamura H. The therapeutic potential of CXCR4 antagonists in the treatment of HIV. *Expert Opin Investig Drugs*. 2003;12:185-95.
- Reynes J, Rouzier R, Kanouni T, Baillat V, Baroudy B, Keung A, et al. SCH C: safety and antiviral effects of a CCR5 receptor antagonist in HIV-1 infected subjects. Abstract 1. En: 9th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Seattle; 2002.
- Este JA. Sch-351125 and Sch-350634. Schering-Plough. *Curr Opin Investig Drugs*. 2002;3:379-83.
- Schurmann D, Rouzier R, Nougarede R, Reynes J, Fatkenheuer G, Raffi F, et al. SCH D: antiviral activity of a CCR5 receptor antagonist. *Abstrac 140 LB*. En: 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. San Francisco; 2004.
- Demarest J, Adkison K, Sparks S, Shachoy-Clark A, Schell K, Reddy S, et al. Single and multiple dose escalation study to investigate the safety, pharmacokinetics, and receptor binding of GW873140, a novel CCR5 receptor antagonist, in healthy subjects. Abstract 139. En: 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. San Francisco; 2004.
- Schols D, Vermeire K, Hatse S, Princen K, De Clercq E, Calandra G, et al. *In vitro* anti-HIV activity profile of AMD887, a novel CCR5 antagonist, in combination with the CXCR4 inhibitor AMD070. Abstract 539. En: 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. San Francisco; 2004.
- Este JA, Cabrera C, Schols D, Cherepanov P, Gutiérrez A, Witvrouw M, et al. Human immunodeficiency virus glycoprotein gp120 as the primary target for the antiviral action of AR177 (Zintevir). *Mol Pharmacol*. 1998;53:340-5.
- Ichiyama K, Yokoyama-Kumakura S, Tanaka Y, Tanaka R, Hirose K, Bannai K, et al. A duodenally absorbable CXC chemokine receptor 4 antagonist, KRH-1636, exhibits a potent and selective anti-HIV-1 activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:4185-90.
- Murakami T, Yoshida A, Tanaka R, Mitsuhashi S, Hirose K, Yanaka M, et al. KRH-2731: An orally bioavailable CXCR4 antagonist is a potent inhibitor of HIV-1 infection. Abstract 451. En: 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. San Francisco; 2004.
- Barretina J, Blanco J, Bonjoch A, Llano A, Clotet B, Esté JA. Immunological and virological study of Enfuvirtide treated HIV patients. *AIDS* (Year in Review). En prensa 2004.
- Cervia JS, Smith MA. Enfuvirtide (T-20): a novel human immunodeficiency virus type 1 fusion inhibitor. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1102-6.
- Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, Reynes J, Arastéh K, Nelson M, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med*. 2003;348:2186-95.
- Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, Montaner JSG, Piliero PJ, Trottier B, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med*. 2003;348:2175-85.
- Trottier B, Arastéh K, Henry K, Katlama C, Lazzarin A, Montaner J, et al. Durability of response to enfuvirtide through 48 weeks in the TORO trials. *Abstrac H835*. En: 43th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago; 2003.
- Eron J, Delfraissy JF, Kuritzkes D, Lange J, Stellbrink HJ, Cohen C, et al. Safety of enfuvirtide through 48 weeks of therapy in the TORO trials. *Abstr*

- tract H836. En: 43th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago; 2003.
30. Miralles GD, Lalezari JP, Bellos N, Richmond G, Zhang Y, Murchison H, et al. T-1249 demonstrates potent antiviral activity over 10 day dosing in most patients who have failed a regimen containing enfuvirtide: Planned interim analysis of T1249-102, a phase I/II study. Abstract 14 LB. En: 10th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Boston; 2003.
 31. Bewley CA, Louis JM, Ghirlando R, Clore GM. Design of a novel peptide inhibitor of HIV fusion that disrupts the internal trimeric coiled-coil of gp41. *J Biol Chem.* 2002;277:14238-45.
 32. Nair V. HIV integrase as a target for antiviral chemotherapy. *Rev Med Virol.* 2002;12:179-93.
 33. Goldgur Y, Craigie R, Cohen GH, Fujiwara T, Yoshinaga T, Fujishita T, et al. Structure of the HIV-1 integrase catalytic domain complexed with an inhibitor: A platform for antiviral drug design. *Proc Natl Acad Sci.* 1999;96:13040-3.
 34. Gupta SP, Nagappa AN. Design and development of integrase inhibitors as anti-HIV agents. *Curr Med Chem.* 2003;10:1779-94.
 35. Este JA, Cabrera C, Schols D, Cherepanov P, Gutiérrez A, Witvrouw M, et al. Human immunodeficiency virus glycoprotein gp120 as the primary target for the antiviral action of AR177 (Zintevir). *Mol Pharmacol.* 1998;53:340-5.
 36. Hazuda DJ, Felock P, Witmer M, Wolfe A, Stillmock K, Grobler JA, et al. Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication in cells. *Science.* 2000;287:646-50.
 37. Witmer MV, Parkin N, Petropoulos C, Danovich R, Schleif W, Gabryelski L, et al. Integrase from HIV-1 patients isolates exhibit minimal differences in susceptibility to inhibitors *in vitro*. Abstract H873. En: 43th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago; 2003.
 38. Stopak K, De Noronha C, Yonemoto W, Greene WC. HIV-1 vif blocks the antiviral activity of APOBEC3G by impairing both its translation and intracellular stability. *Mol Cell.* 2003;12:591-601.
 39. Dussart S, Courcoulo M, Bessou G, Douaisi M, Duverger Y, Vigne R, et al. The Vif protein of human immunodeficiency virus type 1 is posttranslationally modified by ubiquitin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;315:66-72.
 40. Bang LM, Scott LJ. Emtricitabine: an antiretroviral agent for HIV infection. *Drugs.* 2003;63:2413-24.
 41. Mewshaw JP, Myrick FT, Wakefield DA, Hooper BJ, Harris JL, McCreedy B, et al. Dioxolane guanosine, the active form of the prodrug diaminopurine dioxolane, is a potent inhibitor of drug-resistant HIV-1 isolates from patients for whom standard nucleoside therapy fails. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;29:11-20.
 42. Wolfe P, Hawley P, Boccia G, Clendeninn N, Paradiso L, Shaw T, et al. Safety and efficacy of capravirine versus placebo in HIV-infected patients failing a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor containing regimen: results of a phase II, double-blind, placebo-controlled study. Abstract 323. En: 8th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Chicago; 2001.
 43. Gazzard B, Pozniak A, Arasteh K, Staszewski S, Rozenbaum W, Yeni P, et al. TMC-125, a next-generation NNRTI, demonstrates high potency after 7 days therapy in treatment-experienced HIV-1 individuals with phenotypic NNRTI resistance. Abstract 4. En: 9th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Seattle; 2002.
 44. De Jesús E, Grinzteyn B, Rodríguez C, Nieto-Cisneros L, Coco J, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of atazanavir with ritonavir or saquinavir vs lopinavir/ritonavir in patients who have experienced virologic failure on multiple HAART regimens: 48 week results from BMS A1424-045. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. San Francisco 2004. (Abstract 547).
 45. Squires KE, Thiry A, Giordano M. Atazanavir once daily and efavirenz once daily with fixed-dose ZDV + 3TC: Comparison of antiviral efficacy and safety through wk 48 (A1424-034). Abstract H-1076. En: 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego; 2002.
 46. Hass DW, Zala C, Schrader S, Piliero P, Jaeger H, Nunes D, et al. Therapy with atazanavir plus saquinavir in patients failing highly active antiretroviral therapy: a randomized comparative pilot trial. *AIDS.* 2003;17:1339-49.
 47. Badaro R, De Jesús E, Lazzarin A, Jemsek J, Clotet B, Rightmire A, et al. Efficacy and safety of atazanavir (ATV) with ritonavir (RTV) or saquinavir (SQV) vs Lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) in combination with tenofovir (TFV) and one NRTI in patients with multiple virologic failures. Abstract 118. En: 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Paris; 2003.
 48. Nadler J, Rodríguez-French A, Millard J, Wannamaker P. The NEAT Study: GW433908 efficacy and safety in ART-naïve subjects, final 48-week analysis. Abstract 177. En: 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston; 2003.
 49. De Jesús E, LaMarca A, Sension M, Beltrán C, Yeni P. The Context Study: Efficacy and safety of GW433908/RTV in PI-experienced subjects with virological failure (24 week results). Abstract 178. En: 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston; 2003.
 50. Dovon L, Tremblay S, Cartier M, Cordingsley MG. *In vitro* susceptibility of HIV-1 to tipranavir. Abstract 10. En: XI International HIV Drug Resistance Workshop. Sevilla; 2002.
 51. Gathe J, Kohlbrenner VM, Pierone G, Pierone G, Arasteh K, Rubio R, et al. Tipranavir/ritonavir demonstrates potent efficacy in multiple protease inhibitor experienced patients: BI 1182.52. Abstract 179. En: 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston; 2003.
 52. Cooper D, Hall D, Jayaweera D, Moreno S, Katlama C, Schneider S, et al. Baseline phenotypic susceptibility to tipranavir/ritonavir is retained in isolates from patients with multiple protease inhibitor experience (BI 1182.52). Abstract 596. En: 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston; 2003.
 53. Koh Y, Nakata H, Maeda K, Kincaid JF, Bilcer G, Thippeswamy D, et al. TMC114 (UIC96017): a novel nonpeptidic protease inhibitor potent against multi-PI resistant HIV *in vitro*. Abstract 553. En: 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston; 2003.
 54. Hoetelmans R, Van der Sandt I, De Pauw M, Struble K, Peeters M, Van der Ges R. TMC114, a next generation HIV protease inhibitor: pharmacokinetics and safety following oral administration of multiple doses with and without low doses of ritonavir in healthy volunteers. Abstract 549. En: 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston; 2003.