

UN NUEVO INHIBIDOR DE LA FUSIÓN EXPERIMENTAL SUPERA LA PRUEBA DE CONCEPTO

En un ensayo de monoterapia, VIR-576 consigue importantes reducciones de carga viral

Xavier Franquet



Un grupo de científicos, ha dado a conocer, mediante la publicación de un informe en *Science Translational Medicine*, las investigaciones que han llevado a cabo hace muy poco tiempo para identificar y probar una nueva molécula de la clase de los inhibidores de la entrada.

En la actualidad, existen dos antirretrovirales de esta familia: uno es T-20 (enfuvirtida, Fuzeon®), y el otro, aprobado más

recientemente, es maraviroc (Celsentri®, Selzentry™). El primero -que se administra mediante inyección subcutánea dos veces al día- impide la fusión de las membranas del VIH y la célula mediante la inhibición de una glicoproteína presente en la superficie del virus conocida como gp41; por ello, se le llama también inhibidor de la fusión. El segundo -que se toma por vía oral en forma de comprimidos- actúa bloqueando el correceptor celular CCR5 al que el VIH se une para infectar a la célula, por lo que asimismo se le denomina antagonista del correceptor CCR5.

Como T-20, el nuevo candidato también tiene por objetivo evitar la fusión de las membranas del VIH y de la célula, aunque es distinto. De entrada, proviene de un péptido natural que, como

sugieren los investigadores, intervendría muy al principio de la respuesta que el sistema inmunitario establece frente al VIH cuando este entra en el organismo. Además, tiene una cadena de aminoácidos más corta que T-20 (36 frente a 20). Se ha denominado péptido inhibidor del virus [VIRIP, en sus siglas en inglés] y los análisis estructurales y funcionales que se han efectuado indican que también bloquea a la glicoproteína gp41, fundamental para la fusión de la membranas del VIH y de la célula, si bien en un momento y de un modo distinto a T-20.

Según este grupo de científicos, hay varias propiedades de VIRIP que hacen que su estudio como antirretroviral sea interesante:

- 1) Su modo de acción es distinto al del resto de antirretrovirales;
- 2) es activo frente a una gran variedad de virus, incluyendo aquellos que han desarrollado mutaciones que confieren resistencia a las clases de antirretrovirales disponibles;
- 3) en comparación con otros inhibidores, resulta más difícil la aparición de VIH resistente en cultivos celulares;
- 4) no ha mostrado ser tóxico en grandes cantidades *in vitro* y tampoco *in vivo* en varios modelos animales;
- 5) finalmente, su potencia puede doblarse introduciendo algunos cambios en ciertos aminoácidos.

La molécula que se ha probado en humanos, de la que ahora se han dado a conocer resultados, es un derivado optimizado de VIRIP, denominada VIR-576. La prueba se ha llevado a cabo en 18 pacientes con VIH que nunca antes habían tomado tratamiento antirretroviral. Se trata de un ensayo de fase I/II, en el que se han probado tres dosis distintas de VR-576 (0,5, 1,5 y 5 g/día) mediante infusión intravenosa continua. Las características basales, de tipo virológico, inmunitario y del estado de la enfermedad eran similares en todos los grupos, con una media de carga viral de 4,0 a 5,6log₁₀ copias/mL de ARN del VIH. Los descensos en la viremia registrados al cabo de 10 días fueron de 0,06log₁₀ copias/mL en el grupo con la dosis más baja, de 0,30log₁₀ copias/mL entre quienes tomaron la dosis media, y de 1,23log₁₀ copias/mL en el grupo con la dosis más alta. Con ello, los autores aseguran haber observado una correlación significativa entre la reducción de la carga viral y las concentraciones plasmáticas de VIR-576. Tras la finalización del tratamiento, la carga viral volvió a los niveles iniciales en 1 o 2 semanas.

Tal y como se esperaba, en tan breve periodo de tiempo no se apreciaron cambios significativos en los recuentos de linfocitos CD4.

En cuanto a los efectos adversos, dos participantes que tomaron la dosis pequeña y media experimentaron reacciones alérgicas moderadas, como erupciones cutáneas repentinas, que aparecieron en los días 9 y 11, respectivamente, y que desaparecieron con rapidez tras interrumpirse el fármaco.

El resto de efectos secundarios fueron en general transitorios y de grado leve a moderado, tales como estreñimiento, dolor de cabeza y fiebre. Excepto dos casos de hiperbilirrubinemia, los efectos adversos fueron menos graves en el grupo con la dosis alta de tratamiento, lo que indica que no estarían relacionados con la dosificación de VIR-576.

Estos resultados avalan que siga investigándose esta estrategia para inhibir la fusión del VIH y la célula. No obstante, el hecho de que VIR-576 tenga que administrarse a dosis altas mediante infusión o inyección intravenosa es un gran inconveniente. Por ello, este grupo de investigadores añade, en la discusión que acompaña a los resultados, que su objetivo ahora es identificar una molécula análoga en su modo de acción y lo suficientemente pequeña para que pueda formularse en un comprimido.

Fuente: *Elaboración propia.*

Referencia: Forssmann WG, The YH, Stoll M, et al. *Short-Term Monotherapy in HIV-infected Patients with a Virus Entry Inhibitor against the gp41 Fusion Peptide. Science Translational Medicine 2(63): 63re3 (Abstract). December 20, 2010.*

