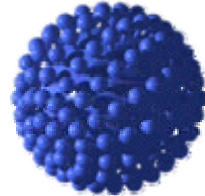


(15/02/2004)

El ciclo de vida del VIH

Introducción

Para que los virus se reproduzcan, deben infectar una célula. Técnicamente hablando, los virus no están vivos: son como una especie de cerebro sin cuerpo. Para formar virus nuevos, deben apoderarse de una célula y usarla para producirlos. Así como tu cuerpo produce constantemente células nuevas de piel o de sangre, habitualmente cada célula produce nuevas proteínas para mantenerse viva y reproducirse. Los virus esconden su propio ADN en el ADN de la célula y entonces, cuando la célula intenta producir proteínas nuevas, también crea nuevos virus en forma accidental. El VIH infecta mayormente a las células del sistema inmunitario.



Infección: Existen diferentes clases de células que tienen en su superficie, proteínas conocidas como receptores CD4. El VIH busca las células que tienen receptores de superficie CD4, debido a que esta proteína en particular permite que el virus se una a la célula. Si bien el VIH infecta a una gran variedad de células, su objetivo principal es el linfocito T4 (también conocido como "célula T colaboradora"), una especie de glóbulo blanco que tiene muchos receptores CD4. La célula T4 es la responsable de avisar a tu sistema inmunitario que han ingresado invasores al sistema.

Replicación: Una vez que el VIH se une a una célula, oculta su ADN dentro del ADN de la célula. De esta manera, la célula se convierte en una especie de fábrica de VIH.

Definiciones

Hay varias cosas que deberías saber para entender cómo se produce la infección con el VIH.

ADN: El ADN sería como un "plano de diseño" para la creación de células vivas.

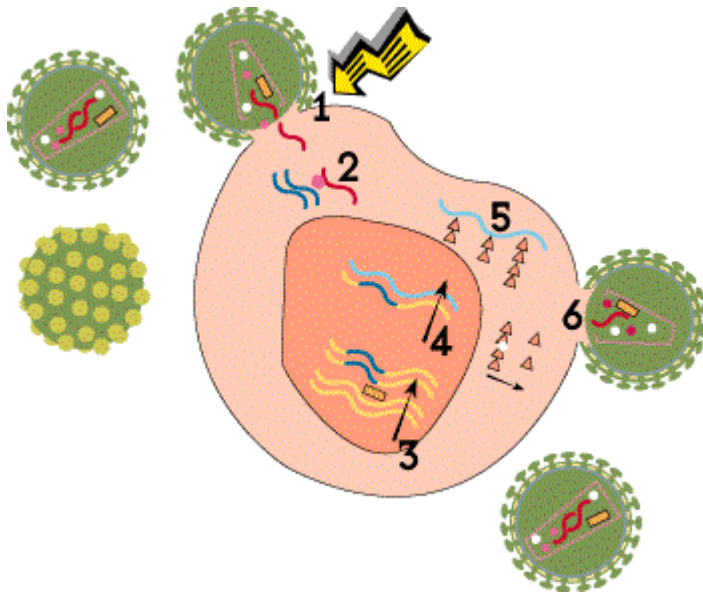
Enzimas: Las enzimas serían como los obreros de la célula. Crean nuevas proteínas, transportan materiales dentro de la célula y realizan otras funciones celulares importantes.

ARN: El ARN sería como el jefe de la construcción. Las células usan el ARN para decirles a las enzimas cómo construir una parte específica de la célula. Para hacer una proteína nueva, las enzimas copiarán una parte específica del ADN en una porción de ARN. Después, este ARN es usado por otras enzimas para crear una proteína o una enzima nueva.

Proteínas: Son la estructura básica (por ejemplo los ladrillos para construir o los eslabones de una cadena) que se usa para crear cosas vivas.

Núcleo: Es un paquete pequeño dentro de la célula en donde se guarda el material genético.

Paso 1: Unión



Un virus está compuesto por una cubierta externa formada por proteínas, grasa y azúcar, que envuelve a un grupo de genes (en el caso del VIH, la información genética se transporta como ARN en lugar de ADN) y enzimas especiales.

En la cubierta, el VIH tiene proteínas que son atraídas con fuerza hacia el receptor de superficie CD4+ que se encuentra en la superficie exterior de la célula T4. Cuando el VIH se une al receptor de superficie CD4+, activa otras proteínas en la superficie celular, permitiendo que la cubierta del VIH se fusione con la superficie exterior de la célula.

Los **inhibidores de la entrada** pueden bloquear el ingreso.

Inhibidores de la entrada (incluye los inhibidores de la fusión)

(Los medicamentos experimentales están en letra itálica y los medicamentos aprobados están en letra romana)

Nombre comercial	Nombre genérico	Abreviatura en inglés	Número de código experimental	Compañía farmacéutica
Fuzeon®	enfuvirtide	ENF	T-20	Trimeris and Hoffmann-La Roche
	maraviroc		<i>UK-427,857</i>	Pfizer
	vicriviroc		<i>SCH-D o SCH-417690</i>	Schering-Plough Corporation
			<i>TNX-355</i>	Tanox, Inc.

¿Qué son los inhibidores de la entrada (incluye a los inhibidores de la fusión)?

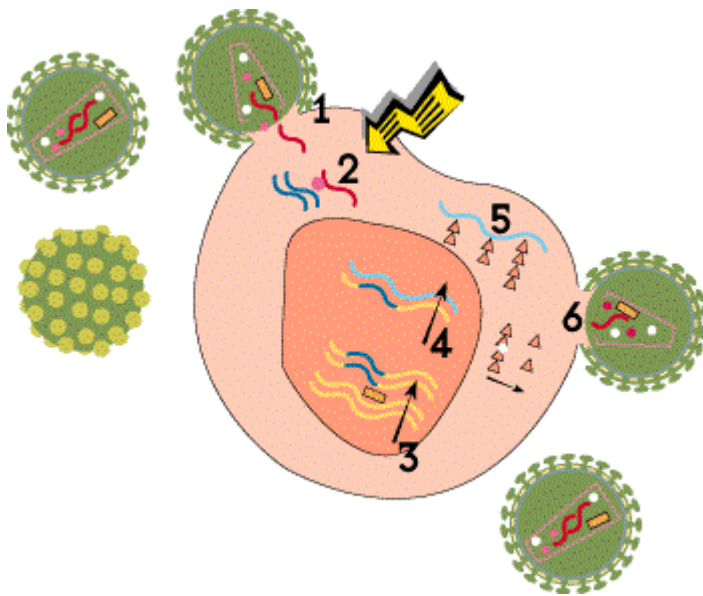
Los inhibidores de la entrada evitan el ingreso del VIH a las células sanas. Estos inhibidores trabajan de una manera diferente a la mayoría de los medicamentos anti-VIH aprobados [los inhibidores de la proteasa (IP), los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR) y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR)], los cuales son activos contra el VIH, después de que el virus entra a la célula.

Los inhibidores de la entrada se adhieren a las proteínas de superficie de las células T o a las proteínas de superficie del VIH. Para que el VIH se una y pueda entrar a las células T, las proteínas de la capa externa del VIH deben unirse a las proteínas de superficie de las células T. Los inhibidores de la entrada evitan que este proceso ocurra. Algunos inhibidores de la entrada se adhieren a las proteínas gp120 ó gp41 de la capa externa del VIH. Otros inhibidores utilizan la proteína CD4 ó los receptores CCR5 ó CXCR4 de la superficie de las células T. Si los inhibidores de la entrada logran adherirse eficientemente a las proteínas, éstas quedan bloqueadas y entonces el VIH no puede unirse a la superficie de las células T e ingresar a las mismas.

Hay sólo un inhibidor de la entrada que ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (FDA): Fuzeon® (T-20). Este medicamento ataca la proteína gp41 de la superficie del VIH. Algunos medicamentos en experimentación atacan proteínas de las células T: PRO-542 y TNX-355 atacan la proteína CD4, y vicriviroc y maraviroc atacan la proteína CCR5.

Las personas VIH positivas que tienen resistencia a los IP, INTR e INNTR probablemente se beneficien de los inhibidores de la entrada, dado que son una clase diferente de medicamentos. Estas son buenas noticias para las personas VIH positivas que han probado y fracasado con muchos de los medicamentos anti-VIH aprobados actualmente.

Paso 2: Transcripción reversa



Los genes del VIH son transportados en dos cadenas de ARN, en tanto que el material genético de las células humanas se encuentra en el ADN. Para que el virus pueda infectar a la célula, es necesario que ocurra un proceso llamado "transcripción reversa", en el cual se genera una copia de ADN a partir del ARN viral.

Después del proceso de unión, se libera la cápside viral (la parte interna del virus que contiene el ARN y las enzimas importantes) dentro de la célula anfitriona. Una enzima viral conocida como transcriptasa reversa hace una copia de ADN a partir del ARN. Este nuevo ADN se llama "ADN proviral".

Los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR), y los inhibidores no-nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR).

Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa (INTR)

(Los medicamentos experimentales están en letra itálica y los medicamentos aprobados están en letra romana)

Nombre comercial	Nombre genérico	Abreviatura en inglés	Número de código experimental	Compañía farmacéutica
Combivir®	zidovudine + lamivudine	AZT + 3TC		GlaxoSmithKline
Epzicom™	abacavir + lamivudine	ABC + 3TC		GlaxoSmithKline
Emtriva®	emtricitabine	FTC		Gilead Sciences
Epivir®	lamivudine	3TC		GlaxoSmithKline
Hivid®	zalcitabine	ddC		Hoffmann-La Roche
Retrovir®	zidovudine	AZT o ZDV		GlaxoSmithKline
Trizivir®	abacavir + zidovudine + lamivudine	ABC + AZT + 3TC		GlaxoSmithKline
Truvada®	tenofovir DF + emtricitabine	TDF + FTC		Gilead Sciences
Videx®	didanosine	ddl	BYM-40900	Bristol-Myers Squibb and Bristol-Myers Squibb
Viread®	tenofovir disoproxil fumarate (DF)	TDF	Bis(POC) PMPA	Gilead Sciences
Zerit®	stavudine	d4T	BYM-27857	Bristol-Myers Squibb
Ziagen®	abacavir	ABC	1592U89	GlaxoSmithKline
Racivir®		RCV	<i>PSI-5004</i>	Pharmasset
	amdoxovir	AMDX o DAPD		RFS Pharma
	elvucitabine		<i>Beta-L-Fd4C o ACH-126,443</i>	Achillion Pharmaceuticals
	apricitabine	APR	<i>AVX754 (SPD754)</i>	Avexa Limited

* efavirenz es un [inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa \(INNTR\)](#)

¿Qué son los inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa reversa (INTR)?

Los INTR son una clase de medicamentos anti-VIH. Cuando los INTR se utilizan en combinación con otros medicamentos anti-VIH (generalmente un total de 3 medicamentos), esta terapia combinada, bloquea la multiplicación del VIH en la sangre de una persona. Los primeros 10 INTR listados en la tabla están aprobados actualmente por la FDA para su uso en terapias combinadas.

Los INTR, también conocidos como "análogos nucleósidos" o simplemente "nucleósidos," evitan que las células T sanas del cuerpo se infecten con el VIH.

Cuando el VIH infecta una célula del cuerpo, hace una copia de su código genético dentro del ADN de la célula. De esta manera la célula queda "programada" para crear nuevas copias del VIH. El material genético del VIH es ARN. Con el objetivo de infectar las células T, el virus debe convertir su ARN en ADN. Para que este proceso se lleve a cabo se necesita de la enzima transcriptasa reversa.

Los INTR contienen versiones imperfectas de los nucleótidos (trozos de material genético) usados por la enzima transcriptasa reversa para convertir el ARN en ADN. Cuando la enzima transcriptasa reversa usa estos trozos imperfectos, el nuevo ADN no se puede producir correctamente. En consecuencia, el material genético del VIH no se puede incorporar dentro del material genético sano de la célula, evitando así que la célula produzca virus nuevos.

Si bien los análogos nucleótidos (Viread es el único análogo nucleótido aprobado hasta la fecha) son técnicamente diferentes a los análogos nucleósidos, trabajan de manera muy similar. Para que un análogo nucleósido pueda trabajar debe ser activado, es decir someterse a cambios químicos (fosforilación) dentro del cuerpo. Los análogos nucleótidos saltean este proceso químico, dado que ya están activados.

Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR)

(Los medicamentos experimentales están en letra itálica y los medicamentos aprobados están en letra romana)

Nombre comercial	Nombre genérico	Abreviatura en inglés	Número de código experimental	Compañía farmacéutica
Atripla™	efavirenz + tenofovir DF + emtricitabine	EFV + TDF + FTC		Bristol-Myers Squibb and Gilead Sciences
Rescriptor®	delavirdine	DLV	U-90152S/T	Pfizer and Pfizer
Sustiva®	efavirenz	EFV	DMP-266	Bristol-Myers Squibb and Bristol-Myers Squibb
Viramune®	nevirapine	NVP	BI-RG-587	Boehringer Ingelheim and Boehringer Ingelheim
	<i>(+)-calanolide A</i>			Sarawak Medichem and Sarawak Medichem
	<i>etravirine</i>		<i>TMC-125</i>	Tibotec and Tibotec
	<i>rilpivirine</i>		<i>TMC-278</i>	Tibotec and Tibotec

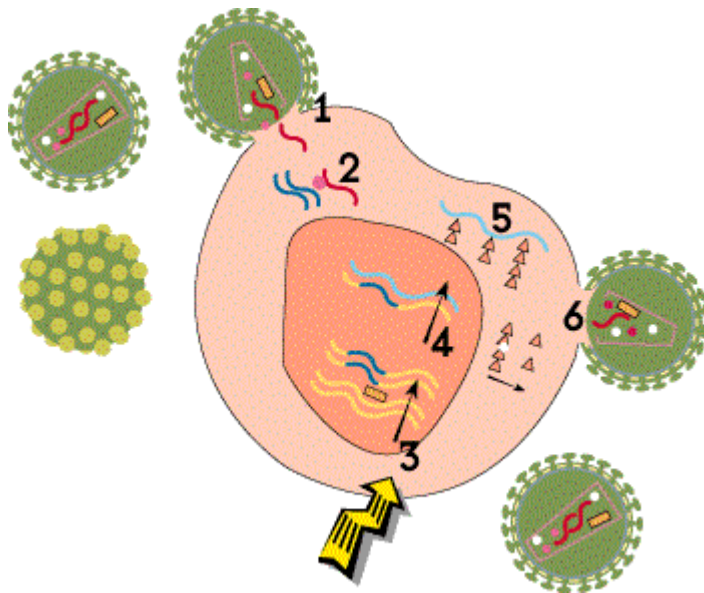
* tenofovir DF y emtricitabine son [inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa \(INTR\)](#)

¿Qué son los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa?

Los INNTR son una clase de medicamentos anti-VIH. Cuando los INNTR se utilizan en combinación con otros medicamentos anti-VIH (generalmente un total de 3 medicamentos), esta terapia combinada bloquea la multiplicación del VIH en la sangre de una persona. Los primeros 3 INNTR de la lista están aprobados actualmente por la FDA para su uso en terapias combinadas. Los INNTR, también conocidos como "análogos no nucleósidos" o simplemente "no nucleósidos," evitan que las células T sanas del cuerpo se infecten con el VIH. Cuando el VIH infecta una célula del cuerpo, genera una copia de su código genético dentro del ADN de la célula. De esta manera la célula queda "programada" para crear nuevas copias del VIH. El material genético del VIH es ARN. Con el objetivo de infectar las células T, el virus debe convertir su ARN en ADN. Para que este proceso se lleve a cabo se necesita de la enzima transcriptasa reversa.

Los INNTR se adhieren a la transcriptasa reversa y evitan que la enzima convierta el ARN en ADN. En consecuencia, el material genético del VIH no se puede incorporar al material genético sano de la célula, evitando así que la célula produzca virus nuevos.

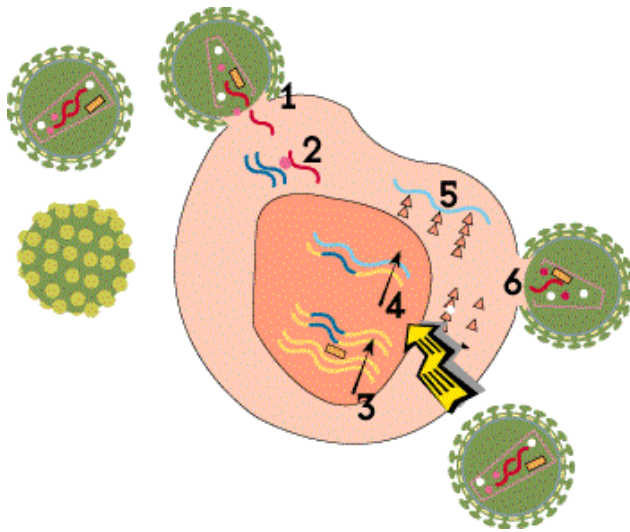
Paso 3: Integración



A continuación, el ADN del VIH es llevado al núcleo de la célula (centro), donde ésta guarda su ADN. Luego, otra enzima viral denominada integrasa oculta el ADN proviral dentro del ADN de la célula. Entonces, cuando la célula trata de producir nuevas proteínas, puede producir accidentalmente nuevos VIH.

Los **inhibidores de la integrasa**, una nueva clase de medicamentos que se encuentra en las primeras etapas de investigación pueden bloquear la integración.

Paso 4: Transcripción

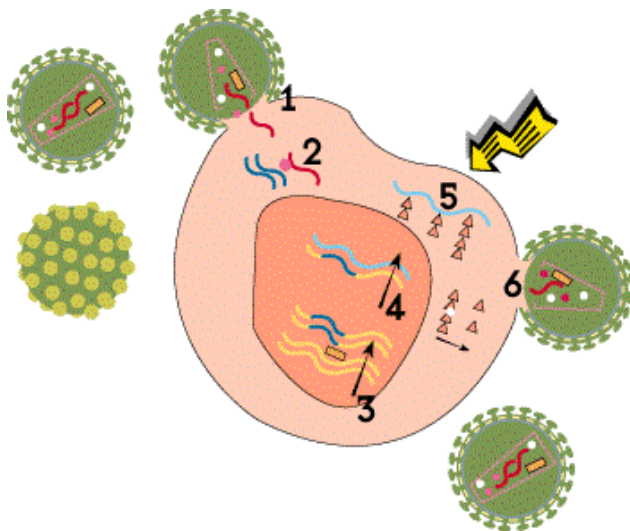


Una vez que el material genético del VIH se encuentra dentro del núcleo celular, dirige a la célula para producir nuevos VIH.

Dentro del núcleo, las cadenas de ADN viral se separan, y enzimas especiales crean una hebra complementaria de material genético que se conoce como ARN mensajero o ARNm (las instrucciones para producir un nuevo VIH).

Los inhibidores antivirales antisentido o inhibidores de la transcripción (IT), nuevas clases de medicamentos que se encuentran en las primeras etapas de investigación, pueden bloquear la transcripción.

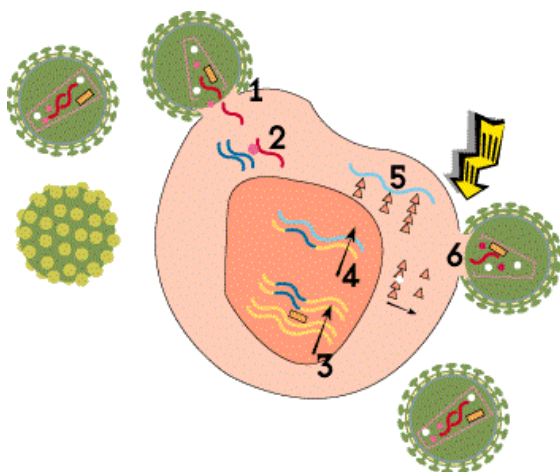
Paso 5: Traducción



El ARNm transporta instrucciones para crear nuevas proteínas virales desde el núcleo hasta una especie de taller dentro de la célula. Cada sección del ARNm corresponde a un eslabón de la cadena de proteínas para construir una parte del VIH.

A medida que se procesa cada cadena de ARNm, se forma una cadena de proteínas. Este proceso continúa hasta que la cadena de ARNm se ha transformado o "traducido" en las nuevas proteínas virales necesarias para formar nuevos virus.

Paso 6: Ensamble viral



Finalmente, se forma un nuevo virus. Una enzima viral denominada proteasa, corta las largas cadenas de proteínas formando otras proteínas más pequeñas. Estas proteínas cumplen muchas funciones; algunas se convierten en elementos estructurales de un nuevo VIH, mientras que otras se transforman en enzimas, tales como la transcriptasa reversa.

Una vez que las nuevas partículas virales se ensamblan, se desprenden de la célula anfitriona, y crean un virus nuevo. Entonces, el nuevo virus es capaz de infectar a otras células. Cada célula infectada puede producir muchos virus nuevos.

Los [inhibidores de la proteasa \(IP\)](#) pueden bloquear el ensamblaje viral.

Inhibidores de la proteasa (IP)

(Los medicamentos experimentales están en letra itálica y los medicamentos aprobados están en letra romana)

Nombre comercial	Nombre genérico	Abreviatura en inglés	Número de código experimental	Compañía farmacéutica
Agenerase®	amprenavir	APV	141W94 o VX-478	GlaxoSmithKline
Aptivus®	tipranavir	TPV	PNU-140690	Boehringer Ingelheim
Crixivan®	indinavir	IDV	MK-639	Merck & Co
Invirase®	saquinavir	SQV	Ro-31-8959	Hoffmann-La Roche
Kaletra®	lopinavir + ritonavir	LPV	ABT-378/r	Abbott Laboratories
Lexiva®	fosamprenavir		GW-433908 o VX-175	GlaxoSmithKline and Vertex
Norvir®	ritonavir	RTV	ABT-538	Abbott Laboratories
Prezista™	darunavir		TMC-114	Tibotec
Reyataz®	atazanavir	ATZ	BMS-232632	Bristol-Myers Squibb
Viracept®	nelfinavir	NFV	AG-1343	Pfizer
	<i>brecanavir</i>		<i>GW640385 o VX-385</i>	<i>GlaxoSmithKline</i>

¿Qué son los inhibidores de la proteasa (IP)?

Los inhibidores de la proteasa (IP) son una clase de medicamentos anti-VIH. Al combinar un IP con otros medicamentos anti-VIH (generalmente un total de 3 medicamentos), esta terapia combinada, bloquea la multiplicación del VIH en la sangre de una persona.

Los inhibidores de la proteasa evitan que las células T que ya están infectadas con el VIH, produzcan nuevas copias del virus.

Cuando el VIH infecta una célula del cuerpo, hace una copia de su código genético dentro del ADN de la célula. De esta manera la célula queda "programada" para crear nuevas copias del VIH. Una vez que el material genético (ARN) se inserta dentro del ADN de la célula, la misma produce una larga hebra de material genético, que deberá ser cortada y armada correctamente para formar nuevas copias del virus. La enzima proteasa hace las veces de una "tijera" y corta estas hebras de material genético. Los IP bloquean esta enzima y evitan que la célula produzca nuevos virus.



Si no se interrumpe el ciclo vital del VIH en una o varias de sus etapas se produce un nuevo virión (virus inmaduro) que tras madurar podrá infectar nuevas células inmunitarias. La célula infectada finalmente muere produciéndose un descenso en el tiempo de las células inmunitarias CD4 y macrófagos. Este descenso es que el nos hace vulnerables a diferentes infecciones oportunistas que pueden dar lugar a un cuadro clínico denominado SIDA.