

Comentarios de Artículos

Virus de plantas

COORDINADOR:

Ricardo Flores

rflores@ibmcp.upv.es

Funciones y programación de las proteínas ARGONAUTA de *Arabidopsis* durante la infección por el virus del mosaico del nabo

Francisco Javier del Toro

Centro de Investigaciones Biológicas (CIB-CSIC), Madrid

Uno de los mecanismos principales de la defensa antiviral en plantas se basa en el silenciamiento génico mediado por pequeños RNA (*small RNAs*, sRNA). Las proteínas de la familia Argonauta (AGO) son primordiales en este mecanismo, y se ha visto que virus que codifican supresores de silenciamiento afectan de algún modo al punto de la ruta de silenciamiento en el que estas proteínas participan. El factor HCPro de potyvirus fue uno de los primeros supresores de silenciamiento identificados, y aunque ha sido ampliamente estudiado, su mecanismo de acción en dicha ruta está por determinar. Hasta hace poco una de las maneras propuestas por las que este factor viral podría ejercer su papel como supresor de silenciamiento era mediante el secuestro de sRNA, si bien se había observado asimismo su capacidad de interactuar *in vitro* con otro elemento de la maquinaria de silenciamiento (HEN1), inhibiéndolo.

En el artículo que suscita esta reseña, el Dr. García-Ruiz y sus colaboradores hacen uso de una batería de mutantes de *Arabidopsis thaliana* para, en primer lugar, determinar que en la infección por el potyvirus del mosaico del nabo (*Turnip Mosaic Virus*, TuMV) la funcionalidad antiviral de las distintas proteínas AGO es dependiente de tejido: mientras AGO2 es el principal efector antiviral de la familia Argonauta en tejido foliar (ya sea en la roseta o en hojas caulinares), AGO1 y AGO10 operan de forma solapante en inflorescencias. Los autores se preguntan por la razón de esta especialización de la función antiviral de las proteínas AGO y plantean posibles explicaciones, desde diferencias tisulares en los patrones de expresión o de interacción de las distintas proteínas AGO, hasta diferentes localizaciones subcelulares que permitan a las mismas un mayor acceso a pequeños RNAs de origen viral (vsiRNA) en distintos tejidos. Sin embargo, serán necesarios nuevos experimentos para dilucidar estas cuestiones.

Pero algo aún más interesante en los resultados de este artículo, al menos desde el punto de vista de la virología clásica, es que sugieren que existe una competencia molecular entre las proteínas AGO y el factor viral HCPro por la unión a los vsiRNA. Para llegar a esta conclusión, los autores emplearon plantas y virus en los que dichas proteínas estaban marcadas con epítopos que permitieron su inmunoprecipitación y la subsiguiente secuenciación de los sRNA asociados a ellas. De este modo observaron que, durante la infección con TuMV, la unión de los vsiRNA a las proteínas AGO se ve fuertemente condicionada por la presencia del HCPro: en la infección por un TuMV con un HCPro funcional se observa como éste une vsiRNA, mientras que su incorporación a las proteínas AGO es muy baja. Por el contrario, en la infección por una variante de TuMV que expresa un HCPro carente de actividad supresora (HCPro-AS9), las proteínas AGO captan más vsiRNA, mientras que el HCPro-AS9 no los une. De estos resultados se infiere: por un lado, una correlación entre la actividad supresora del silenciamiento del HCPro y su capacidad para el secuestro de sRNA *in vivo*, que no había sido observada previamente; y, por otro, que esta propiedad del HCPro conlleva la falta de unión de los vsiRNA a las proteínas AGO. ¿Cómo consigue HCPro competir con las proteínas AGO por el secuestro de los vsiRNA? ¿Es su afinidad por ellos mayor, o depende esta de factores como una posible mayor accesibilidad del HCPro a los mismos durante su biogénesis? Gracias a este trabajo tenemos ahora más indicaciones sobre los mecanismos que subyacen a la actividad supresora del silenciamiento antiviral del HCPro, si bien aún queda mucha investigación pendiente para entenderlos mejor.



ARTÍCULO DE PROCEDENCIA

■ García-Ruiz, H. *et al.* (2015). "Roles and programming of *Arabidopsis* ARGONAUTA proteins during *Turnip Mosaic Virus* infection". *PLoS. Pathog.* **11**: e1004755.

La activación del silenciamiento por RNA debida a la fuerte inducción de Dicer por un virus puede interferir con la replicación de otro virus no relacionado

M. Carmen Cañizares

Instituto de Hortofruticultura Subtropical y Mediterránea "La Mayora"

(IHSM-UMA-CSIC). Algarrobo Costa, Málaga

El silenciamiento génico mediado por RNA es un mecanismo de inactivación del RNA dependiente de homología de secuencia, que se encuentra conservado en la mayoría de los organismos eucariotas, y que se induce por la presencia de moléculas de RNA de doble hebra (dsRNA). Estas moléculas se procesan por proteínas Dicer o Dicer-like (DCL), dando lugar a RNAs interferentes pequeños (siRNA) de longitud entre 21-26 nucleótidos, que se incorporan a un complejo efector del silenciamiento (RISC) cuyo componente principal es una proteína de la familia Argonauta (AGO) o Argonauta-like (AGL). El complejo RISC es guiado por el siRNA hasta el RNA diana e induce su inactivación. El silenciamiento por RNA es parte de un mecanismo de defensa del huésped que funciona principalmente frente a virus. Este proceso es responsable de la mayoría de los casos descritos de interferencia o protección cruzada entre virus, donde es necesario que exista homología de secuencia entre la cepa menos virulenta del virus que preinfecta e induce el silenciamiento por RNA, y la cepa más agresiva del virus cuya replicación se ve afectada.

En este estudio se muestra un ejemplo sin precedentes de interferencia viral mediada por silenciamiento por RNA entre virus no relacionados, en el hongo filamentoso *Cryphonectria parasitica*. La transmisión lateral y la replicación de un totivirus, Rosellinia necatrix victorivirus 1 (RnVV1), fue abolida en coinfecciones con un reovirus o con un mutante de delección del supresor de silenciamiento del hipovirus *Cryphonectria hypovirus 1*, e incluso al expresar transgénicamente una estructura en horquilla de un gen endógeno del propio hongo. Dicha interferencia está asociada a una fuerte inducción transcripcional de los genes clave en el silenciamiento por RNA antiviral Dicer-like 2 (*dcl2*) y Argonauta-like 2 (*agl2*). Sin embargo, sólo la interrupción de *dcl2* anuló completamente la interferencia, indicando que *dcl2* tiene un papel más relevante. Los autores concluyen que mientras los niveles de transcripción de *dcl2* sean suficientemente elevados en *C. parasitica*, bien por infección con los virus heterólogos mencionados o por expresión transgénica del dsRNA, no es necesario que exista homología de secuencia entre los elementos que interfieren y el virus susceptible. Aunque la razón por la que en estas coinfecciones RnVV1 es altamente susceptible al silenciamiento por RNA no queda clara, los autores sugieren que podría estar asociada al hecho de que RnVV1 es un virus de un hongo heterólogo, *Rosellinia necatrix*, que no se ha adaptado al nuevo huésped, *C. parasitica*. Estos resultados aportan una información valiosa sobre el control viral de amplio espectro mediado por silenciamiento por RNA.

ARTÍCULO DE PROCEDENCIA

- Chiba, S. y Suzuki, N. (2015). "Highly activated RNA silencing via strong induction of dicer by one virus can interfere with the replication of an unrelated virus". *Proc. Natl. Acad. Sci USA* **112**: E4911-E4918.

Virus de hongos

El análisis de mutantes del hongo fitopatógeno *Colletotrichum higginsianum* deficientes en componentes clave de la maquinaria de silenciamiento génico revela la presencia inesperada de un nuevo micovirus

Alberto Carbonell

Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas (CSIC-UPV), Valencia

El silenciamiento génico mediado por RNA controla la expresión génica en animales, plantas, hongos y otros organismos eucariotas, en los que regula procesos biológicos tan importantes como el desarrollo, la respuesta a estrés y la defensa frente a patógenos. Las rutas de silenciamiento génico son activadas por RNAs bicatenarios (dsRNA) que se procesan por enzimas de tipo RNasa III denominadas Dicer (o Dicer-like, DCL) en varios dúplex de pequeños RNA (sRNA) de unos 21-30 nucleótidos de longitud. Una de las cadenas del dúplex se incorpora a un complejo enzimático donde hay acoplada una proteína Argonauta (AGO) a la que guía hasta los RNA de secuencia complementaria, para inactivarlos.

Aunque el reino de los hongos incluye más de tres millones de especies distintas, se sabe muy poco acerca de las funciones biológicas del silenciamiento génico en estos organismos. El género *Colletotrichum* está considerado como uno de los grupos más importantes de patógenos de plantas, causando la enfermedad de la antracnosis en más de 3000 especies de plantas. Dentro de este género de hongos fitopatógenos, la especie *Colletotrichum higginsianum* resulta de particular interés para estudios de interacciones planta-patógeno, ya que su genoma ha sido secuenciado, y además infecta plantas de la familia *Brassicaceae* que incluye la especie modelo *Arabidopsis thaliana*.

El objetivo principal del estudio de Campo *et al.* era la identificación y el análisis de la maquinaria de silenciamiento de *C. higginsianum*, con objeto de esclarecer las funciones biológicas del silenciamiento génico en esta especie de interés fitopatológico. Para ello realizaron un análisis funcional de una serie de mutantes de *C. higginsianum* comprometidos en la expresión de diversos componentes clave de la maquinaria de silenciamiento génico como DCL o AGO. Observaron que ninguno de los mutantes presentaba defectos en crecimiento vegetativo en ninguna de las condiciones experimentales estudiada. Sin embargo, los mutantes *dcl1* y *ago1* sí mostraron defectos tanto en la producción de conidios como en la morfología de los mismos. Al analizar librerías genómicas de transcritos y sRNA tanto de la cepa silvestre como de los diversos mutantes, observaron que, precisamente en los mutantes *dcl1* y *ago1*, una alta fracción de sus secuencias no se correspondía con la del genoma del hongo. En lugar de ignorar dichas secuencias, un análisis más exhaustivo de las mismas reveló que en realidad correspondían a un virus de RNA desconocido que se mantenía silenciado en la cepa silvestre de *C. higginsianum* pero que se acumulaba masivamente en ausencia de DCL1 o AGO1. Es un micovirus de genoma no segmentado compuesto por dsRNA, bautizado como ChNRV1 (*Colletotrichum higginsianum non-segmented dsRNA virus 1*), que presenta similitudes con miembros de las familias *Partitiviridae* y *Totiviridae*. Al tratar la cepa silvestre de *C. higginsianum* con cicloheximida (para obtener una libre de ChNRV1) y al generar cepas mutantes *dcl1*, la producción de conidios se restauró. Por lo tanto, estos resultados ponen de manifiesto que el papel principal del silenciamiento génico en la cepa estudiada de *C. higginsianum* podría ser el de controlar los niveles de ChNRV1 para así asegurar la capacidad reproductiva del hongo.

ARTÍCULO DE PROCEDENCIA

■ Campo, S., Gilbert, K. B. y Carrington, J. C. (2016). "Small RNA-Based Antiviral Defense in the Phytopathogenic Fungus *Colletotrichum higginsianum*". *PLoS Pathogens* **12**: e1005640.

En definitiva, el trabajo de Campo *et al.* es un claro ejemplo de cómo el análisis exhaustivo de aquellas secuencias "basura" sin relación con el genoma de referencia pueden dar lugar a un descubrimiento muy interesante, como en este caso la presencia del virus ChNRV1 en *C. higginsianum*. ¿Pero cómo y, sobre todo, por qué el ChNRV1 logra sobrevivir a la defensa antiviral del hongo? Es posible que el ChNRV1 confiera una cierta ventaja adaptativa a *C. higginsianum* en condiciones ambientales todavía por determinar, o al infectar a sus huéspedes. Alternativamente, el ChNRV1 podría actuar como vector de variabilidad genética para el hongo contribuyendo a su plasticidad genómica y favoreciendo la aparición de nuevos caracteres de virulencia durante el transcurso de la coevolución virus-hongo.

Aplicaciones del sistema CRISPR/Cas en virología

Puri Fortes

Departamento de Terapia Génica y Hepatología
Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA)
Pamplona (Navarra)

Bajo el confuso nombre de sistema de "repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas unidas a la proteína 9" (CRISPR/Cas9, de sus iniciales en inglés), se esconde una tecnología revolucionaria. El sistema CRISPR/Cas9, y sus variantes menos conocidas, permiten acceder de forma eficaz y sencilla a zonas concretas del DNA incluso en células humanas. Con él podemos cumplir un sueño anhelado por generaciones de científicos: modificar el genoma a la carta. Introduciendo en la célula unas secuencias de DNA o RNA diseñadas específicamente y siguiendo un protocolo extraordinariamente sencillo se pueden mutar genes concretos, eliminar o añadir secuencias en una posición determinada o acercar a una zona concreta del genoma enzimas reguladoras, que puedan, por ejemplo, activar o impedir la expresión de un gen. Las aplicaciones científicas

Virus de animales

COORDINADOR:

Miguel Martínez

MMartinez@irsicaixa.es

y terapéuticas que permite esta tecnología son enormes: impedir la expresión de genes dañinos, corregir enfermedades genéticas, insertar genes terapéuticos...

Cuando se describió esta tecnología, los virólogos demostraron que, además, se puede utilizar como estrategia terapéutica para impedir la replicación viral. Aunque todavía no se ha trasladado a la clínica, usando CRISPR-Cas se puede romper el genoma latente del virus del sida e impedir la infección de virus nuevos, inactivar el papilomavirus humano en células de cáncer de cérvix, facilitar la eliminación del virus de la hepatitis B en hígado, limitar la infección latente y productiva del virus herpes, del virus Epstein-Barr, etc. Teóricamente, esta tecnología se puede usar para impedir la replicación de todos los virus que usen un genoma de DNA en algún momento de su ciclo celular y, aplicando modificaciones descritas recientemente, también de RNA. Además de demostrar las aplicaciones antivirales de esta tecnología, los virólogos han contribuido a mejorarla. Se han desarrollado varios vectores virales que llevan a tejidos específicos el DNA que hace falta introducir en la célula para que el sistema funcione. Esto facilitará enormemente la traslación clínica de la tecnología.

Recientemente se han publicado varios artículos que amplían el catálogo de aplicaciones del sistema CRISPR/Cas en virología. En uno de ellos (Marceau y cols., *Nature*) se utiliza el sistema CRISPR/Cas para inhibir la expresión de más de 19 000 genes celulares, accediendo al genoma de cada uno de ellos, y se analiza cuál es importante para la replicación de flavivirus como el virus del dengue y el virus de la hepatitis C. Esta estrategia permite identificar tanto genes celulares necesarios para que el virus se amplifique (por ejemplo, se encuentran complejos de proteínas unidos al retículo endoplásmico que son importantes para la replicación del virus del dengue, de la fiebre amarilla y del Zika), como genes de la célula que impiden la viabilidad del virus. Estos últimos son genes antivirales celulares que generalmente no se expresan lo suficiente en la célula infectada. En el segundo artículo (Bogerd y cols., *PNAS*) se utiliza la tecnología CRISPR/Cas para forzar la expresión de uno de estos genes antivirales celulares e impedir la replicación del virus del sida. La inducción de la expresión del gen *APOBEC3B* celular modifica el RNA del virus e impide que este se amplifique. Además de sus aplicaciones terapéuticas, este sistema de inducir genes celulares usando CRISPR/Cas se puede aplicar a gran escala para identificar nuevos genes antivirales. No cabe duda de que estamos sólo en los inicios de una tecnología que nos va a permitir realizar experimentos sin precedentes para entender la relación entre el virus y la célula, para identificar nuevos genes provirales y antivirales, y para desarrollar nuevas terapias antivirales con gran potencial de traducción a la clínica.

ARTÍCULOS DE PROCEDENCIA

- Bogerd, H. P. *et al.* (2015). "Specific induction of endogenous viral restriction factors using CRISPR/Cas-derived transcriptional activators". *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. **112**: E7249- E7256.
- Marceau, C. D. *et al.* (2016). "Genetic dissection of Flaviviridae host factors through genome-scale CRISPR screens". *Nature*. Publicado en línea el 17 de junio de 2016.

Virus de animales

El virus del Zika: Dónde estamos y qué sabemos

Nereida Jiménez de Oya

Instituto Nacional de Investigaciones Agrarias y Alimentarias (INIA), Madrid

El virus del Zika (VZIK) era, para la mayoría de la gente, incluidos los virólogos, un completo desconocido hasta finales del año pasado, cuando comenzaron a aparecer las primeras noticias alarmantes sobre los brotes que estaban ocurriendo en Sudamérica y sus consecuencias sanitarias. En el artículo recientemente publicado por el grupo ZOOVIR del Dpto. de Biotecnología del INIA se lleva a cabo una extensa revisión de los diferentes aspectos relacionados con el VZIK, desde los estudios iniciales de su descripción y caracterización, pasando por su biología molecular, las rutas de transmisión, su ecología y epidemiología, las manifestaciones clínicas y patogénesis que induce y su diagnóstico, así como las medidas de profilaxis y salud pública relacionadas con este flavivirus.

El virus fue identificado por primera vez en África en 1947, donde permaneció confinado hasta su aparición en el sudeste asiático en 1980 y más tarde en la Micronesia en 2007, donde causó brotes en humanos. Sin embargo, tras su detección en América en 2014 el virus se ha expandido por el continente con millones de infectados. Hasta entonces, la infección con el VZIK se había presentado con una sintomatología leve (fiebre, dolor de cabeza, conjuntivitis, etc.), con algún caso esporádico de desorden neurológico (principalmente microcefalia y síndrome de Guillain-Barré, SGB); sin embargo, durante los brotes en Sudamérica se ha asociado al virus con un considerable incremento de estas enfermedades neurológicas, lo que ha ocasionado una gran alarma social y sanitaria.

En el artículo reseñado se describe detalladamente la estructura del genoma vírico, de las proteínas que expresa y las funciones de éstas, y de sus interacciones con la célula hospedadora,

detallándose las relaciones filogenéticas de las cepas circulantes. Se pormenorizan los vectores principales del virus, mosquitos del género *Aedes*, especialmente *A. aegypti* y, en menor medida, *A. albopictus* (el llamado mosquito tigre), y se describe su ecología y las consecuencias que puede tener en la transmisión del virus. Además, se analizan los datos que describen posibles casos de transmisión en ausencia de vector (perinatal, sexual, lactancia o transfusión sanguínea). Del mismo modo, se detallan los métodos diagnósticos (serológicos y genómicos) existentes y en desarrollo, y se analizan las medidas de salud pública adoptadas, y que necesitan ser adoptadas por las autoridades nacionales e internacionales para hacer frente a la epidemia.

El artículo de Saiz y colaboradores señala claramente aquellos aspectos de la infección por el VZIK que tiene que ser abordados con prontitud, principalmente su posible asociación con enfermedades neurológicas (microcefalia en fetos y recién nacidos, y desarrollo de SGB) y el papel que juegan las vías de transmisión vertical y sexual en la transmisión entre humanos. Es de esperar que, dado el interés despertado, muchos de estos aspectos sean esclarecidos en un tiempo razonablemente breve. De hecho, un rápido repaso a las [bases de datos](#) muestra que, desde la primera descripción del patógeno en 1952 hasta 2015 se habían publicado unos 200 artículos y que sólo en los primeros seis meses de 2016 se han publicado más de 850. Es de esperar que este esfuerzo científico, social y económico redunde en un mejor conocimiento del VZIK y facilite su control.

ARTÍCULO DE PROCEDENCIA

- Saiz, J. C. *et al.* (2016). "Zika virus: the latest newcomer". *Frontiers in Microbiology* **7**: 496.

Una única inyección de anticuerpos frente al virus de la inmunodeficiencia humana protege contra exposiciones repetidas al virus de la inmunodeficiencia de simio

Ester Ballana

IrsiCaixa - Institut de Recerca de la Sida

A día de hoy, se están desarrollando múltiples estrategias terapéuticas dirigidas a la erradicación de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), entre las cuales cabe destacar el uso de anticuerpos neutralizantes. Los primeros anticuerpos neutralizantes frente al VIH fueron descritos en los inicios de la pandemia, sembrando esperanzas en el desarrollo de una vacuna protectora en un futuro no muy lejano. Desde entonces se han identificado anticuerpos monoclonales de amplio espectro muy potentes en pacientes infectados, pero lo cierto es que, 30 años más tarde, continuamos sin una vacuna efectiva.

En el presente trabajo se analiza la capacidad de protección frente a la infección de varios anticuerpos neutralizantes de actividad previamente testada (VRC01, 3BNC117 y 10-1074), en un grupo de macacos expuestos repetidamente a dosis bajas del virus de la inmunodeficiencia de simio (VIS). En claro contraste a estudios previos y con el objetivo de recapitular situaciones similares en poblaciones de riesgo, los animales recibieron una única infusión de uno de los anticuerpos con anterioridad a exposiciones semanales de bajas dosis de VIS. Los animales fueron monitorizados a lo largo del tiempo hasta el establecimiento de la infección. En comparación a los animales control, la administración de un anticuerpo retrasó la infección en todos los casos, pasando de una mediana de 3 semanas en el grupo control, a las 8, 13 y 12,5 semanas de mediana en los grupos tratados con los anticuerpos VRC01, 3BNC117 y 10-1074, respectivamente. El efecto protector de los distintos anticuerpos dependió de la potencia del anticuerpo y su vida media en plasma; es decir, la protección frente a la infección fue más larga en aquellos anticuerpos con mayor actividad neutralizante y cuya concentración en plasma se mantuvo durante más tiempo. Así, la introducción de mutaciones dirigidas a incrementar la vida media en plasma en el dominio Fc del anticuerpo VRC01, produjo una protección mayor en comparación al anticuerpo no modificado.

En resumen, este trabajo demuestra que una única administración de anticuerpos neutralizantes monoclonales es capaz de proteger frente a la infección durante varios meses a macacos expuestos repetidamente al VIS. Además, la duración de la protección es directamente proporcional a la potencia y vida media del anticuerpo. Si consideramos esta aproximación en un contexto de una exposición potencial repetida en ciertas regiones donde la infección por VIH es endémica, la administración profiláctica de un coctel multivalente de anticuerpos neutralizantes podría tener un impacto importante en la transmisión del virus.

Virus de animales

ARTÍCULO DE PROCEDENCIA

- Gautam *et al.* (2016). "A single injection of anti-HIV-1 antibodies protects against repeated SHIV challenges". *Nature* **533**: 105-109.



Durante la infección aguda por VIH-1 se acumulan rápidamente provirus defectivos

Rafael Nájera Morrondo

Escuela Nacional de Sanidad. Instituto Carlos III, Madrid.

Los progresos en el desarrollo de la terapia antirretroviral (TAR) han conducido a una importante supervivencia de las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), lo cual ha llevado a pensar en la posible curación del sida. No obstante, desde hace muchos años se conoce la persistencia del virus en el organismo a través del estado de latencia, lo cual hace que sea prácticamente imposible, por el momento, su eliminación de las células donde el material genético del virus se encuentra en esta fase de latencia y donde experimenta una replicación viral de baja intensidad, críptica. Recientemente se ha publicado una sucesión de trabajos fundamentales en torno al tema de la latencia y replicación del VIH que comentamos junto al trabajo seleccionado del grupo de Siciliano.

Lorenzo-Redondo y colaboradores publicaron el pasado febrero^[1] que el virus se multiplica y evoluciona durante los primeros seis meses tras el comienzo de la TAR aunque no necesariamente con posterioridad.

Para tratar de eliminar el virus, Deeks *et al.*^[2] han usado una serie de compuestos, denominados agentes reversiones de la latencia (LRA), bajo la idea de que el fenómeno puede revertir probablemente al eliminarse las células infectadas por citólisis inmune. Se han usado, entre otros, los inhibidores de la histona desacetilasa y el disulfiram, pero sin eficacia real sobre la frecuencia de las células infectadas de forma latente, las cuales se encuentran de forma primordial en nichos en las células T facilitadoras de los folículos, haciendo la enfermedad incurable^[3]. Las células infectadas son muy escasas, del orden de una por millón, pero muestran tres proteínas de superficie, las denominadas PD1, LAG-3 y TIGIT, lo que permite identificarlas facilitando su localización^[4].

Otra aproximación ha empleado la acitretina, un derivado del ácido retinoico que aumenta la señalización RIG-I *ex vivo*, estimulando la transcripción del VIH, induciendo apoptosis preferencial de las células infectadas por VIH y disminuyendo los niveles del ADN proviral en células T-CD4⁺ procedentes de sujetos positivos para VIH bajo terapia supresora TAR, efecto que se aumenta con un inhibidor de la histona desacetilasa, el ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA). Se puede concluir que una aproximación para inducir la muerte de las células reservorio podría ser el uso de una combinación de LRA y acitretina. Esta aproximación eliminaría, en principio, todas las células que producen el VIH, tanto infeccioso como no infeccioso^[5].

Baxter *et al.* usan briostatina y un derivado del ingenol, dos fármacos usados generalmente en el tratamiento del cáncer, para reactivar el virus latente^[6].

El trabajo del grupo de Bruner recuerda que muchos pacientes inician el TAR cuando se hallan en la fase de infección crónica, en la cual la mayor parte de los provirus son defectivos, pero señalan que la dinámica de la acumulación y persistencia de provirus defectivos durante la infección aguda es fundamentalmente desconocida. Los autores describen que los provirus defectivos se acumulan rápidamente en las primeras semanas posinfección, constituyendo hasta el 93 % de toda la carga de provirus, independientemente de lo rápido que se empiece con la TAR. Ello les permitirá revisar el entendimiento y la composición de las poblaciones provirales, pudiendo estimar el tamaño real del reservorio en individuos que fueron tratados de forma temprana en comparación con aquellos otros que lo hicieron en una fase tardía. Por otra parte, sus experimentos demuestran que las técnicas actualmente usadas para medir el reservorio no se correlacionan con el tamaño del mismo en cuanto a poder cuantificar el número de provirus genéticamente intactos. Todo esto indica lo lejos que estamos todavía de una cura efectiva frente al VIH.

ARTÍCULO DE PROCEDENCIA

■ Bruner, K. M. *et al.* (2016). "Defective proviruses rapidly accumulate during acute HIV-1 infection". *Nature Medicine* **22**: 1043-1049.

Referencias

- [1] Lorenzo-Redondo, R. *et al.* (2016). "Persistent HIV-1 replication maintains the tissue reservoir during therapy". *Nature* **530**: 51-56.
- [2] Deeks, S. G. *et al.* (2016). "International AIDS Society global scientific strategy: towards an HIV cure 2016". *Nature Medicine* **22**: 839-850.
- [3] Paliardini, M. y Lichtenfeld, M. (2016). "Follicular T helper cells hotspots for HIV-1 persistence". *Nature Medicine* **22**: 711-712.
- [4] Fromentin, R. *et al.* (2016). "CD4⁺ T Cells Expressing PD-1, TIGIT and LAG-3 contribute to HIV Persistence during ART". *PLOS Pathogens* **12**: e1005761.
- [5] Li, P. *et al.* (2016). "Stimulating the RIG-I pathway to kill cells in the latent HIV reservoir following viral reactivation". *Nature Medicine* **22**: 807-811.
- [6] Baxter, A. E. (2016). "Single-Cell Characterization of Viral Translation-Competent Reservoirs in HIV-Infected Individual". *Cell Host & Microbe* **20**: 368-380.