

The background of the cover features several thin, flowing orange lines that curve across the black space, creating a sense of movement and depth. The lines vary in thickness and direction, some starting from the top left and curving towards the bottom right, while others are more horizontal or vertical.

Pipeline Report » 2021

Investigación hacia la Cura
e Inmunoterapias

TAG

Treatment Action Group

Investigación hacia la Cura e Inmunoterapias

Por Richard Jefferys

Introducción

El año pasado fue un año difícil para los equipos científicos que trabajan en el desarrollo de una cura para el VIH. La pandemia mundial de COVID-19 limitó las actividades tanto en los laboratorios como en las clínicas, que tuvieron que ingeniárselas para iniciar con seguridad los ensayos clínicos previstos. Además, muchos equipos de investigación del VIH también fueron llamados a la batalla contra la COVID-19 debido a su experiencia en enfermedades infecciosas. No obstante, la investigación ha continuado, aunque a un ritmo algo más lento. Desde el Informe de Proyectos en Desarrollo en 2020, se han abierto 19 nuevos ensayos clínicos o estudios observacionales relacionados con la cura del VIH, frente a los 27 del año anterior (véase la Tabla 1).

La muerte de Timothy Ray Brown, el generoso y humilde activista cuyo particular caso hizo tanto para promover el esfuerzo de investigación durante las últimas dos décadas, fue una noticia funesta para el campo de la curación. Brown falleció el 29 de septiembre de 2020 a causa de una recaída de leucemia¹. Su infección por el VIH seguía ausente tras su curación en 2007 mediante trasplantes de células madre de un donante que carecía del correceptor CCR5, vía de entrada en las células de la mayoría de las variantes del virus (los trasplantes de células madre fueron necesarios para tratar la aparición inicial de la leucemia, que posteriormente entró en remisión a largo plazo)².

Una parte del extraordinario legado de Brown como defensor de la investigación de la curación son proyectos -en particular el consorcio IciStem, apoyado por amfAR- que tratan de identificar donantes CCR5- negativos para personas con VIH que necesitan trasplantes de células madre para tratar cánceres potencialmente mortales. Este trabajo ha llevado a una segunda curación del VIH para “el paciente de Londres”, Adam Castillejo³, y posiblemente a una tercera para un individuo de Düsseldorf⁴. Aunque los trasplantes de células madre conllevan un alto riesgo de mortalidad y solo son apropiados para personas con diagnósticos graves de cáncer, estos ejemplos proporcionan pruebas esenciales de que la cura del VIH es posible: el reto es conseguir resultados similares con enfoques terapéuticos prácticos.

Otros ejemplos de posibles curas han surgido de los estudios de los controladores de élite, personas seropositivas poco frecuentes cuyo sistema inmunitario es capaz de suprimir la carga viral durante un largo periodo -en algunos casos quizá de por vida- sin necesidad de terapia antirretroviral (TAR). En los últimos años, el investigador Xu Yu, de la Universidad de Harvard, ha identificado a dos controladores de élite que parecen haber eliminado de su organismo todo el VIH que era capaz de replicar.

El primer caso del que se tuvo noticias fue el de Loreen Willenberg, una antigua defensora de la investigación sobre controladores de élite con sede en San Diego^{5,6}. Más recientemente, en la Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas (CROI) de 2021, Xu Yu describió un segundo hallazgo similar en una persona controladora de élite no identificada (a la que se denominó “paciente Esperanza”)⁷. Los análisis de miles de millones de células de sangre periférica de esta persona no pudieron detectar el VIH. Estos descubrimientos ofrecen la esperanza de que los esfuerzos para mejorar la respuesta inmunitaria al VIH en personas que no son controladores de élite puedan dar sus frutos, aunque el éxito hasta la fecha sigue siendo limitado.

Para contribuir a la continuación de los ensayos clínicos relacionados con la cura del VIH durante la crisis de la COVID-19, las y los activistas han colaborado con los equipos científicos publicando varios documentos con recomendaciones sobre mejores prácticas. Las publicaciones incluyen orientaciones sobre la realización de investigaciones que impliquen interrupciones analíticas del tratamiento (ATI, por sus siglas en inglés)^{8,9,10} y el suministro de vacunas contra la COVID-19 a los participantes en el estudio¹¹. La Sociedad Internacional del Sida también ha publicado recomendaciones que abordan la investigación sobre el VIH de forma más amplia¹².

No hay indicios de progreso en lo que respecta al desarrollo de terapias basadas en la inmunidad que mejoren la recuperación inmunológica en personas con escasa ganancia de células T CD4+ a pesar de la supresión con éxito de la carga viral mediada por el TAR. Los equipos de investigación académicos siguen evaluando un pequeño número de posibles intervenciones (véase la Tabla 2), pero la industria sigue invirtiendo más bien poco. Se está a la espera de los resultados del gran ensayo REPRIEVE, que evaluará si la actividad antiinflamatoria de una estatina está relacionada con los beneficios para la salud de las personas que reciben tratamiento antirretroviral.

Tabla 1. Investigación para la cura 2021: Ensayos clínicos y estudios observacionales actuales

Ensayo	Descripción adicional	Identificador(es) de Registro del Ensayo	Fabricante/ Patrocinador(es)	Centro(s)	Fase
INMUNOTERAPIA ADOPTIVA					
AlloRESIST: evaluar la seguridad y las respuestas inmunológicas y virológicas de las células T específicas del VIH derivadas de donantes en individuos VIH+ tras un trasplante alogénico de médula ósea		NCT04248192	Instituto de Investigación Infantil	E.E.U.U.	Fase I
Células T específicas del VIH-1 para individuos VIH+	Células T específicas para el VIH con orientación hacia un epítipo no escapado (HST-NEETs, por sus siglas en inglés)	NCT03485963	Instituto de Investigación Infantil	E.E.U.U.	Fase I

Ensayo	Descripción adicional	Identificador(es) de Registro del Ensayo	Fabricante/ Patrocinador(es)	Centro(s)	Fase
ANTICUERPOS					
VRC01	Interrupción analítica del tratamiento (ATI , por sus siglas en inglés) en los participantes del ensayo de Prevención Mediada por Anticuerpos (AMP , por sus siglas en inglés) HVTN 703/HPTN 081	NCT04860323	Red de Ensayos de Vacunas contra el VIH (HVTN, por sus siglas en inglés)	Botsuana, Malauí, Sudáfrica, Zimbabue	N/A
VRC01	Interrupción analítica del tratamiento (ATI , por sus siglas en inglés) en los participantes del ensayo de Prevención Mediada por Anticuerpos (AMP , por sus siglas en inglés) HVTN 704/HPTN 085	NCT04801758	HVTN	Brasil, E.E.U.U., Perú	N/A
GSK3810109A	Anticuerpo ampliamente neutralizante de acción prolongada anteriormente denominado N6-LS	NCT04871113 (no abierto para reclutamiento todavía)	ViiV Healthcare	E.E.U.U., Europa	Fase IIa
10-1074-LS + 3BNC117-LS	Anticuerpos ampliamente neutralizantes de acción prolongada en la infección primaria, ATI	NCT04319367 (no abierto para reclutamiento todavía)	Imperial College de Londres	Reino Unido	Fase II
UB-421	Anticuerpo inhibidor de la unión del VIH a los receptores CD4	NCT04404049 (no abierto para reclutamiento todavía)	UBP Greater China (Shanghai) Co., Ltd	China	Fase II
UB-421	Anticuerpo inhibidor de la unión del VIH a los receptores CD4	NCT03743376 (reclutamiento terminado)	United BioPharma	Taiwán	Fase II
Vedolizumab	Anticuerpo contra la integrina $\alpha 4\beta 7$, ATI	NCT03147859	Instituto de Investigación del Hospital de Ottawa	Canada	Fase II
PGT121 + VRC07-523LS ± PGDM1400	Anticuerpo ampliamente neutralizante + anticuerpo ampliamente neutralizante de acción prolongada	NCT03721510	Iniciativa Internacional por una vacuna contra el Sida (IAVI, por sus siglas en inglés)	E.E.U.U.	Fase I/IIa
VRC01	Anticuerpo ampliamente neutralizante en bebés	NCT03208231 (reclutamiento terminado)	Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID, por sus siglas en inglés)	Botsuana, Brasil, Malauí, Zimbabue	Fase I/II
VRC01LS + 10-1074	Anticuerpo ampliamente neutralizante de acción prolongada + anticuerpo ampliamente neutralizante en niños con tratamiento temprano, ATI	NCT03707977 (reclutamiento terminado)	NIAID	Botsuana	Fase I/II

Ensayo	Descripción adicional	Identificador(es) de Registro del Ensayo	Fabricante/ Patrocinador(es)	Centro(s)	Fase
ABBV-382	Anticuerpo con mecanismo de acción no revelado	NCT04554966	AbbVie	E.E.U.U.	Fase Ib
10-1074-LS ± 3BNC117-LS	Anticuerpos ampliamente neutralizantes de acción prolongada	NCT03554408 (reclutamiento terminado)	Universidad de Rockefeller	E.E.U.U.	Fase I
3BNC117 + 10-1074	Anticuerpos ampliamente neutralizantes, ATI	NCT03526848 (reclutamiento terminado)	Universidad de Rockefeller	E.E.U.U.	Fase I
3BNC117-LS + 10-1074-LS	Anticuerpos ampliamente neutralizantes de acción prolongada en individuos virémicos	NCT04250636	Universidad de Rockefeller	E.E.U.U.	Fase I
AAV8-VRC07	Anticuerpo ampliamente neutralizante suministrado por el vector del virus adeno-asociado (AAV, por sus siglas en inglés)	NCT03374202	NIAID	E.E.U.U.	Fase I
SAR441236	Anticuerpo tri-específico de amplia neutralización	NCT03705169	NIAID	E.E.U.U.	Fase I
VRC01	Anticuerpos ampliamente neutralizantes en la infección aguda por el VIH	NCT02591420	NIAID	Kenia, Tailandia, Tanzania, Uganda	Fase I
TERAPIA CONTRA EL CITOMEGALOVIRUS					
Letermovir (Prevymis)	Medicamento contra el citomegalovirus	NCT04840199 (no abierto para reclutamiento todavía)	NIAID	E.E.U.U.	Fase II
ANTIINFLAMATORIOS					
Canakinumab	Inhibidor IL-1β	NCT02272946 (reclutamiento terminado)	Universidad de California, San Francisco (UCSF, por sus siglas en inglés)	E.E.U.U.	Fase II
CD24Fc	Dominio extracelular CD24 humano y proteína de fusión Fc de la IgG1 humana	NCT03960541 (reclutamiento terminado)	Oncolmmune	E.E.U.U.	Fase II
TERAPIA ANTIRETROVIRAL					
Concentraciones de doravirina y actividad antiviral en el líquido cefalorraquídeo	Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa	NCT04079452 (no abierto para reclutamiento todavía)	Fundación Lucha Contra el SIDA	España	Fase III
IDOLTIB: Impacto de la simplificación de Dolutegravir + lamivudina en los reservorios de VIH-1	Inhibidor de la integrasa + inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa	NCT04034862 (no abierto para reclutamiento todavía)	Universidad de Liège	Bélgica	Fase III

Ensayo	Descripción adicional	Identificador(es) de Registro del Ensayo	Fabricante/ Patrocinador(es)	Centro(s)	Fase
CANNABINOIDES					
TN-CT11LM, TN-TC19LM	Cápsulas orales que contienen Δ^9 -tetrahidrocannabinol y cannabidiol en dos proporciones diferentes	NCT03550352 (no abierto para reclutamiento todavía)	Centro de Salud de la Universidad McGill	Canada	Fase II
COMBINACIONES					
Perturbación del reservorio del VIH con estimulación inmunológica: Vacunas Fluarix Pneumovax	Vacunas contra la gripe y el neumococo	NCT02707692 (reclutamiento terminado)	Universidad de California, San Diego (UCSD)	E.E.U.U.	Sin información
MVA.HTI + ChAdOx1.HTI ± vesatolimod	Vacunas terapéuticas + agonista del TLR7, ATI	NCT04364035	Aelix Therapeutics	España	Fase IIa
TITAN: lefitolimod ± 3BNC117 + 10-1074	Agonista del TLR9 ± anticuerpos ampliamente neutralizantes, ATI	NCT03837756	Hospital Universitario de Aarhus.	Australia, Dinamarca, E.E.U.U.	Fase IIa
Albuvirtida + 3BNC117	Inhibidor de la fusión + anticuerpo ampliamente neutralizante, ATI	NCT04819347 (no abierto para reclutamiento todavía)	Frontier Biotechnologies Inc.	China	Fase II
eCLEAR: romidepsina + 3BNC117	Inhibidor de la HDAC + anticuerpo ampliamente neutralizante	NCT03041012 (reclutamiento terminado)	Hospital Universitario de Aarhus.	Dinamarca, Reino Unido	Fase II
MVA HIV-B ± vedolizumab	Vacuna de vector viral ± anticuerpo contra la integrina $\alpha 4\beta 7$, ATI	NCT04120415 (no abierto para reclutamiento todavía)	Agencia Nacional Francesa para la Investigación del Sida y Hepatitis Vírica (Inserm/ ANRS)	Alemania, España, Francia, Italia, Países Bajos, Reino Unido, Suiza,	Fase II
Investigación en la erradicación viral de los reservorios del VIH (RIVER): TAR, ChAdV63. HIVconsV, and MVA.HIVconsV, vorinostat	Vacunas terapéuticas + inhibidor de la histona desacetilasa (HDAC, por sus siglas en inglés)	NCT02336074 Reino Unido CPMS18010 (reclutamiento terminado)	Imperial College de Londres	Reino Unido	Fase II
Vorinostat ± tamoxifeno en mujeres postmenopáusicas	Inhibidor HDAC + modulador del receptor de estrógeno	NCT03382834 (reclutamiento terminado)	NIAID	E.E.U.U.	Fase II
HIVARNA01.3, Vacuna contra el VIH con vector MVA, 10-1074, romidepsina, HIVACAR01	Vacunas terapéuticas, anticuerpos ampliamente neutralizantes, inhibidor HDAC, ATI	NCT03619278 (no abierto para reclutamiento todavía)	David García Cinca	España	Fase I/ IIa

Ensayo	Descripción adicional	Identificador(es) de Registro del Ensayo	Fabricante/ Patrocinador(es)	Centro(s)	Fase
IMPAACT P1115 v2.0: Tratamiento intensivo muy precoz de los lactantes infectados por el VIH para lograr la remisión del virus (ART ± VRC01)	Terapia antirretroviral combinada, anticuerpo ampliamente neutralizante VRC01, ATI	NCT02140255	IMPAACT/ NIAID/NICHD	Argentina, Brasil, E.E.U.U., Haití, Kenya, Malawi, Sudáfrica, Tanzania, Tailandia, Uganda, Zambia, Zimbabue	Fase I/II
Panobinostat + interferón pegilado-α2a	Inhibidor HDAC + citocinas	NCT02471430	Hospital General de Massachusetts	E.E.U.U.	Fase I/II
Vacuna de ADN p24CE adyuvada con IL-12, vacuna MVA/HIV62B, lefitolimod, VRC07-523LS, 10-1074	Vacuna terapéutica de ADN de elementos conservados, refuerzo de la vacuna MVA, agonista de TLR9, anticuerpos ampliamente neutralizantes, ATI	NCT04357821	UCSF	E.E.U.U.	Fase I/II
Elipovimab (anteriormente denominado GS-9722) ± vesatolimod	Anticuerpo ampliamente neutralizante + agonista de TLR7	GS-US-420-3902 (no registrado en clinicaltrials.gov)	Gilead Sciences	E.E.U.U.	Fase Ib
CD4ζ ± interleucina-2 (IL-2)	Células T modificadas genéticamente + citocina	NCT01013415 (reclutamiento terminado)	Universidad de Pennsylvania	E.E.U.U.	Fase I
Chidamida + terapia de células T CAR o TCR	Inhibidor HDAC + terapia de antígenos quiméricos o de receptores de células T	NCT03980691	8º Hospital Popular de Guangzhou	China	Fase I
HVRRICANE: Vacunas HIVIS DNA + MVA-CMDR ± Cervarix (agonista del TLR4)	Vacunas terapéuticas + agonista del TLR4	NCT04301154 (no abierto para reclutamiento todavía)	Fundación PENTA	Italia, Sudáfrica, Tailandia	Fase I
N-803 ± VRC07-523LS + 10-1074	Complejo humano recombinante súper agonista de interleucina 15, anticuerpos ampliamente neutralizantes, ATI	NCT04340596	NIAID	E.E.U.U.	Fase I
Peginterferón α-2b + 3BNC117 + 10-1074	Citocina, anticuerpos ampliamente neutralizantes, ATI	NCT03588715	Instituto Wistar	E.E.U.U.	Fase I
VRC07-523LS + vorinostat	Anticuerpos ampliamente neutralizantes, inhibidor HDAC	NCT03803605	Universidad de Carolina del Norte, Chapel Hill	E.E.U.U.	Fase I
Vorinostat + HXTC: terapia de células T específicas expandidas con antígeno del VIH-1	Inhibidor HDAC+ inmunoterapia adoptiva	NCT03212989	Universidad de Carolina del Norte, Chapel Hill	E.E.U.U.	Fase I

Ensayo	Descripción adicional	Identificador(es) de Registro del Ensayo	Fabricante/ Patrocinador(es)	Centro(s)	Fase
CITOCINAS					
N-803	Complejo recombinante de interleucina-15 humana súper agonista en la infección aguda por VIH	NCT04505501	Centro de Investigación de la Cruz Roja Tailandia	Tailandia	Fase II
N-803	Efecto de un complejo recombinante de interleucina-15 humana súper agonista en los folículos de células B	NCT04808908	Universidad Minnesota	E.E.U.U.	Fase I
MOLÉCULAS DE DOBLE AFINIDAD (DART, por sus siglas en inglés)					
MGD014	Molécula DART biespecífica dirigida a la proteína Env del VIH y a las células T que expresan CD3	NCT03570918	MacroGenics	E.E.U.U.	Fase I
TERAPIAS GENÉTICAS					
Células LVgp120duoCAR-T	Células T autólogas modificadas genéticamente para expresar receptores antigénicos quiméricos (CAR por sus siglas en inglés) dirigidos al VIH	NCT04648046	Steven Deeks, UCSF	E.E.U.U.	Fase I/ IIa
Cal-1: constructo de transferencia genética dual contra el VIH	Vector lentiviral que codifica un ARN de horquilla corta que inhibe la expresión de CCR5 y un inhibidor de la fusión (C46)	NCT02390297 (Fase de seguridad a largo plazo; reclutamiento terminado)	Calimmune	E.E.U.U.	Fase I/II
SB-728-T	Células T CD4+ autólogas modificadas para inhibir la expresión de CCR5	NCT03666871	Universidad Case de la Reserva Occidental	E.E.U.U.	Fase I/II
AGT103-T	Células T CD4+ específicas del VIH modificadas genéticamente	NCT04561258	American Gene Technologies International Inc.	E.E.U.U.	Fase I
Células T CD4 CAR + SB-728mR modificadas	Células T CD4+ autólogas modificadas genéticamente para inhibir la expresión de CCR5 y células T CAR, ATI	NCT03617198	Universidad de Pensilvania	E.E.U.U.	Fase I
Terapia con células T CAR	Células T autólogas modificadas genéticamente para expresar un CAR dirigido al VIH	NCT03240328	8° Hospital Popular de Guangzhou	China	Fase I
Seguimiento a largo plazo de los participantes VIH+ expuestos a SB-728-T o SB-728mR-T	Células T CD4+ autólogas modificadas genéticamente para inhibir la expresión de CCR5	NCT04201782 (reclutamiento solo por invitación)	Sangamo Therapeutics	E.E.U.U.	Fase I
SB-728mR-HSPC	Células madre/progenitoras hematopoyéticas autólogas modificadas genéticamente para inhibir la expresión de CCR5, ATI	NCT02500849 (reclutamiento terminado)	Centro Médico de la Ciudad de Hope	E.E.U.U.	Fase I

Ensayo	Descripción adicional	Identificador(es) de Registro del Ensayo	Fabricante/ Patrocinador(es)	Centro(s)	Fase
Células CD34+ con shRNA modificado	Infusión de células CD34+ autólogas transducidas con ARN de horquilla corta dirigidos a CCR5 y al genoma del VIH	NCT03517631	Centro Clínico de Salud Pública de Shanghai	China	Fase I
Terapia de células T CAR de tercera generación	Células T autólogas modificadas genéticamente para expresar receptores de antígenos quiméricos dirigidos al VIH	NCT04863066 (no abierto para reclutamiento todavía)	Hospital 302 de Beijing	China	Fase I
TERAPIAS GÉNICAS PARA PERSONAS SEROPOSITIVAS CON CÁNCER					
Seguridad del trasplante de células CD34+ modificadas por CRISPR CCR5 en sujetos infectados por el VIH con neoplasias hematológicas	Células madre modificadas genéticamente para anular la expresión de CCR5 mediante la tecnología CRISPR, ATI	NCT03164135	El 307° Hospital del Ejército Popular de Liberación de China (Hospital afiliado a la Academia de Ciencias Médicas del Ejército)	China	Sin información
Células madre modificadas genéticamente con Cal-1 en el linfoma de alto riesgo relacionado con el VIH-1	Vector lentiviral que codifica un ARN de horquilla corta que inhibe la expresión de CCR5 y un inhibidor de la fusión (C46), ATI	NCT03593187	Asistencia Pública - Hospital de París	Francia	Fase I/II
Terapia génica en el tratamiento de pacientes con linfoma relacionado con el VIH que reciben un trasplante de células madre	Células madre modificadas genéticamente con shRNA/TRIM5α/TAR decoy	NCT02797470	El Consorcio de Malignidades de SIDA	E.E.U.U.	Fase I/II
Terapia génica y quimioterapia combinada en el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin relacionado con el SIDA	Células madre modificadas genéticamente con un vector lentivirus que codifica tres formas de ARN anti-VIH (rHIV7-shI-TAR-CCR5RZ), ATI	NCT02337985 (reclutamiento terminado)	Centro Médico de la Ciudad de Hope	E.E.U.U.	Fase I
Busulfán y terapia génica tras quimioterapia de primera línea en pacientes con linfoma no Hodgkin relacionado con el SIDA	Células madre modificadas genéticamente con un vector lentivirus que codifica tres formas de ARN anti-VIH (rHIV7-shI-TAR-CCR5RZ) + acondicionamiento con ciclofosfamida, ATI	NCT01961063 (reclutamiento terminado)	Centro Médico de la Ciudad de Hope	E.E.U.U.	Fase I
AGONISTAS DE LA HORMONA GONADOTROPINA (GnRH, por sus siglas en inglés)					
Acetato de triptorelina depot		NCT03536234	Immune System Regulation AB	Suecia	Fase II
HORMONAS					
Somatotropin	Hormona humana del crecimiento	NCT03091374	Centro de Salud de la Universidad McGill	Canada	Fase II

Ensayo	Descripción adicional	Identificador(es) de Registro del Ensayo	Fabricante/ Patrocinador(es)	Centro(s)	Fase
ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEN					
Imagen de la activación inmunitaria en el VIH mediante PET-RM (por sus siglas en inglés)		NCT03684655	UCSF	E.E.U.U.	Fase I
Radioetiquetado VRC01	Anticuerpo ampliamente neutralizante radioetiquetado	NCT03729752	UCSF	E.E.U.U.	Fase I
INHIBIDORES DEL PUNTO DE CONTROL INMUNITARIO					
Durvalumab en tumores sólidos	Anticuerpos anti-PD-L1	NCT03094286 (reclutamiento terminado)	Grupo Español de Cáncer de Pulmón	España	Fase II
Budigalimab	Anticuerpos anti-PD-1, ATI	NCT04223804	AbbVie	Australia, Canadá, E.E.U.U., Francia	Fase Ib
Budigalimab	Anticuerpos anti-PD-1	NCT04799353	AbbVie	Puerto Rico, E.E.U.U.	Fase I
Nivolumab + ipilimumab	Anticuerpo anti-PD-1 + anticuerpo anti-CTLA-4 en personas con tumores sólidos avanzados asociados al VIH	NCT02408861	Instituto Nacional del Cáncer	Australia, E.E.U.U.	Fase I
Pembrolizumab	Anticuerpo anti-PD-1 en personas con VIH y neoplasias malignas recidivantes, refractarias o diseminadas	NCT02595866	Instituto Nacional del Cáncer	E.E.U.U.	Fase I
Pembrolizumab	Anticuerpos anti-PD-1, una sola dosis	NCT03239899	Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares	E.E.U.U.	Fase I
AGENTES INVERSORES DE LATENCIA					
Trióxido de arsénico	Quimioterapia	NCT03980665	8º Hospital Popular de Guangzhou	China	Fase I
Euphorbia kansui	Medicina tradicional china que contiene ingenoles	NCT04503928 (no abierto para reclutamiento todavía)	Centro Clínico de Salud Pública de Shanghai	China	Fase I
Euphorbia kansui	Medicina tradicional china que contiene ingenoles	NCT02531295 (suspendido temporalmente)	UCSF	E.E.U.U.	Fase I
INHIBIDORES mTOR (por sus siglas en inglés)					
Metformina		NCT04500678	Universidad de Hawaii	E.E.U.U.	Fase II/ III
ESTUDIOS OBSERVACIONALES					
Programa de Asociación de Genómica Funcional Humana del VIH 2000 (2000HIV)		NCT03994835	Universidad Radboud	Países Bajos	N/A

Ensayo	Descripción adicional	Identificador(es) de Registro del Ensayo	Fabricante/ Patrocinador(es)	Centro(s)	Fase
Estadificación precisa de la dinámica inmunoviológica durante la infección aguda por el VIH (ACS, por sus siglas en inglés)		NCT03449706	Hospital Universitario de Ghent	Bélgica	N/A
Interrupción analítica del tratamiento para evaluar la curación del VIH	ATI	NCT02437526 (reclutamiento solo por invitación)	Clínica Mayo	E.E.U.U.	N/A
ANRS CO24 OncoVIHAC: inhibidores de puntos de control inmunitarios en individuos VIH+ con cánceres		NCT03354936	Inserm-ANRS	Francia	N/A
ATGALIG-HIV: estudio de la autofagia y de los efectos de los productos del gen GALIG en pacientes VIH-1+ en tratamiento antirretroviral desde la infección primaria, en fase crónica o nunca tratados		NCT04160455	Centro Hospitalario de la Región de Orleans	Francia	N/A
CHRONO: Una cohorte prospectiva para estudios de curación ex vivo con pacientes crónicos VIH+ en los Países Bajos		NCT04888754 (no abierto para reclutamiento todavía)	Centro Médico Erasmus	Países Bajos	N/A
CODEX (la cohorte "Extrema")	No progresores a largo plazo y los controladores del VIH	NCT01520844	Inserm-ANRS	Francia	N/A
Desarrollo de una cura funcional para la enfermedad del VIH: recogida de muestras clínicas de individuos VIH+	Determinación de los niveles de células T CD4+ reactivas al VIH, posible leucaféresis	NCT03215004	American Gene Technologies International	E.E.U.U.	N/A
DOLUVOIR: cartografía del reservorio virológico relacionada con las concentraciones de antirretrovirales en personas con VIH en tratamiento de primera línea con dolutegravir e inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos/ nucleótidos		NCT04133012	Inserm-ANRS	Francia	N/A

Ensayo	Descripción adicional	Identificador(es) de Registro del Ensayo	Fabricante/ Patrocinador(es)	Centro(s)	Fase
Establecer y caracterizar una cohorte de infección aguda por VIH en una población de alto riesgo		NCT00796146	Colaboración en la investigación del sudeste asiático con Hawái (SEARCH, por sus siglas en inglés)	Tailandia	N/A
Evaluación del papel de la proteína Tat del VIH-1 y de la respuesta inmunitaria anti-Tat en el reservorio del VIH (ISS OBS T-005)		NCT04263207	Barbara Ensoli, MD, PhD, Instituto Superior de Sanidad	Italia	N/A
Mujeres en ascenso a través de la educación, apoyo y salud (FRESH, por sus siglas en inglés)	Diagnóstico precoz, tratamiento y apoyo a mujeres con alto riesgo de infección por el VIH	No registrado en clinicaltrials.gov	Instituto Ragon de MGH, MIT y Harvard	Sudáfrica	N/A
FXReservoir: estudio de los efectos de los ligandos del receptor X farnesoide (FXR) en la reactivación del provirus latente		NCT03618862	Hospicios Civiles de Lyon	Francia	N/A
Tratamiento del reservorio del VIH con terapia antirretroviral temprana (HEATHER, por sus siglas en inglés)		UK CPMS17589	Universidad de Oxford/Consejo de Investigación Médica/ Asociación Británica del VIH	Reino Unido	N/A
HIV-Mercuri: estudio sobre el VIH para medir el reservorio a nivel celular para curar la infección		NCT04305665 (no abierto para reclutamiento todavía)	Hospital Universitario de Ghent	Bélgica	N/A
Factores virales y del huésped asociados al controlador de élite del VIH		UK CPMS16146	Hospitales Universitarios de la Fundación de los NHS	Reino Unido	N/A
HSCT-HIV: Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés) en pacientes VIH+		NCT02732457	Instituto Kirby	Australia	N/A
Restricción de HUSH (Hub de silenciamiento humano, HUSH, por sus siglas en inglés) en pacientes VIH+		NCT04172480	Inserm-ANRS	Francia	N/A

Ensayo	Descripción adicional	Identificador(es) de Registro del Ensayo	Fabricante/ Patrocinador(es)	Centro(s)	Fase
Efecto de los inhibidores del punto de control inmunitario en la persistencia del VIH (iCHIP, por sus siglas en inglés)		No registrado en clinicaltrials.gov	Universidad de Melbourne	Australia	N/A
IciStem: Proyecto de colaboración para orientar e investigar el potencial de curación del VIH en pacientes VIH+ que requieren un trasplante alogénico de células madre por trastornos hematológicos	ATI	No registrado en clinicaltrials.gov	amfAR	Internacional	N/A
Identificación y cuantificación de biomarcadores de latencia del SNC (sistema nervioso central) del VIH		NCT02989285	Hospital St Vincent Hospital, Sydney	Australia	N/A
Impacto de la adherencia al TAR en la persistencia del VIH y la inflamación		NCT02797093 (reclutamiento terminado)	Universidad de Colorado, Denver	E.E.U.U.	N/A
Efectos a largo plazo de la terapia antirretroviral en la infección aguda por el VIH		ChiCTR1800015006	Laboratorio principal de inmunología del SIDA de la Comisión Nacional de Salud y Planificación Familiar, Departamento de Medicina de Laboratorio, Primer Hospital Afiliado, Universidad Médica de China	China	N/A
Medición del reservorio viral y de la función inmunitaria en pacientes infectados por el VIH-1 bajo tratamiento antirretroviral		NCT04068441	Hospital Universitario Nacional de Taiwán	Taiwán	N/A
PITCH: Estudio piloto de interrupción prospectiva de la terapia hacia la cura del VIH (por sus siglas en inglés)	ATI	No registrado en clinicaltrials.gov	Universidad de Oxford	Reino Unido	N/A

Ensayo	Descripción adicional	Identificador(es) de Registro del Ensayo	Fabricante/ Patrocinador(es)	Centro(s)	Fase
Estudio de interrupción del tratamiento post-analítico		NCT02761200	Colaboración en la investigación del sudeste asiático con Hawái (SEARCH, por sus siglas en inglés)	Tailandia	N/A
Cohorte de infección primaria (PRIMO)		NCT03148964	Inserm-ANRS	Francia	N/A
Medición cuantitativa y correlación del reservorio latente del VIH en personas de Uganda con supresión viral		NCT02154035 (reclutamiento terminado)	NIAID	Uganda	N/A
RESERVIH32: Evaluación bioclínica de dos biomarcadores del VIH-1 avirico en células T CD4+ de adultos en tratamiento		NCT03940521	Centro Universitario Hospitalario de Nimes	Francia	N/A
Papel de la vía IL-33/ anfrigulina como posible objetivo terapéutico en la infección por VIH		NCT03622177	Inserm-ANRS	Francia	N/A
Saturne-HIV: Análisis secuencial antes y después del inicio del tratamiento para desentrañar el papel de las vesículas extracelulares naturales en la infección por VIH		NCT04653610	Hospital Universitario de Ghent	Bélgica	N/A
SCOPE-ATI: protocolo de interrupción del tratamiento analítico de SCOPE	ATI	NCT04359186 (reclutamiento solo por invitación)	UCSF	E.E.U.U.	N/A
TESOVIR	Seguimiento y exploración del origen del rebote viral tras la ATI	NCT03117985	Centro Hospitalario de la Región de Orleans	Francia	N/A
El estudio Gemini: Seguridad y supervivencia de glóbulos blancos modificados genéticamente en gemelos VIH+		NCT04799483 (reclutamiento terminado)	NIAID	E.E.U.U.	N/A

Ensayo	Descripción adicional	Identificador(es) de Registro del Ensayo	Fabricante/ Patrocinador(es)	Centro(s)	Fase
Estudio "The Last Gift" (para personas con VIH y menos de 6 meses de esperanza de vida debido a una enfermedad terminal)		No registrado en clinicaltrials.gov	UCSD	E.E.U.U.	N/A
El uso de la leucaféresis para apoyar los estudios de patogénesis del VIH		NCT01161199	UCSF	E.E.U.U.	N/A
Problemas de pensamiento y memoria en personas con VIH		NCT01875588	Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares	E.E.U.U.	N/A
TRESAX: Estudio del reservorio folicular T helper en los ganglios linfáticos axilares		No registrado en clinicaltrials.gov	Instituto Kirby	Australia	N/A
INHIBIDORES DE PROTEASOMA					
Ixazomib		NCT02946047 (reclutamiento terminado)	Clínica Mayo	E.E.U.U.	Fase I
TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE					
HIVECT: Erradicación del VIH mediante el trasplante de sangre de cordón umbilical	ATI	NCT02923076	Hospital Universitario Puerta de Hierro	España	N/A
IMPAACT P1107	Trasplante de sangre de cordón umbilical con células de donantes CCR5Δ32 para el tratamiento del VIH y la enfermedad subyacente	NCT02140944	IMPAACT/ NIAID/Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano "Eunice Kennedy Shriver".	E.E.U.U.	N/A
Trasplante de sangre de cordón umbilical con OTS para el tratamiento de cánceres hematológicos VIH+		NCT04083170	Centro de Investigación del Cáncer Fred Hutchinson	E.E.U.U.	Fase II
ESTIMULANTES					
EMRLHD: Estudio del efecto de la metanfetamina en la enfermedad latente residual del VIH (por sus siglas en inglés)		NCT03825536	UCSF	E.E.U.U.	Fase IV
VACUNAS TERAPÉUTICAS					
Ad26.Mos4.HIV + MVA-Mosaico o clado C gp140 + mosaico gp140	Adenovirus y vectores modificados de la cepa Vaccinia Ankara que codifican antígenos mosaicos del VIH + refuerzos de la proteína Env	NCT03307915 (reclutamiento terminado)	Janssen Vaccines & Prevention B.V.	E.E.U.U.	Fase I

Ensayo	Descripción adicional	Identificador(es) de Registro del Ensayo	Fabricante/ Patrocinador(es)	Centro(s)	Fase
DC-HIV04: a1DC + VIH autólogo entero inactivado, a1DC + péptidos conservados del VIH	Variantes de vacunas de células dendríticas autólogas cargadas con VIH inactivado autólogo o péptidos conservados del VIH	NCT03758625	Sharon Riddler, Universidad de Pittsburgh	E.E.U.U.	Fase I
DNA.HTI + MVA. HTI + ChAdOx1.HTI	ADN + vacunas de vectores virales, extensión de la ATI	NCT04385875 (reclutamiento terminado)	Fundación Lucha Contra el SIDA	España	Fase I
MVA.tHIVconsV3 ± MVA.tHIVconsV4	Vacunas de vectores virales	NCT03844386	Universidad de Carolina del Norte, Chapel Hill	E.E.U.U.	Fase I
INTENSIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO/TRATAMIENTO TEMPRANO					
P25-INACION: implicación para las estrategias de control a largo plazo de la replicación viral en pacientes con infección primaria por el VIH	Combinación TAR	NCT04225325	Adriano Lazzarin, MD	Italia	Fase IV
Régimen antirretroviral para la erradicación viral en recién nacidos	Combinación TAR	NCT02712801 (reclutamiento terminado)	Centro Nacional para la Salud de Mujeres y Niños, CDC de China	China	Fase IV
DGVTAF: inicio inmediato de la terapia antirretroviral durante la infección "hiperaguda" por el VIH	Combinación TAR	NCT02656511 (reclutamiento terminado)	UCSF	E.E.U.U.	Fase IV
AAHIV: terapia antirretroviral para la infección aguda por el VIH	Combinación TAR	NCT00796263	Colaboración en la investigación del sudeste asiático con Hawái (SEARCH, por sus siglas en inglés)	Tailandia	Fase III
EIT: Tratamiento precoz del VIH infantil en Botsuana (por sus siglas en inglés)	Combinación TAR	NCT02369406 (reclutamiento terminado)	Escuela de Salud Pública de Harvard	Botsuana	Fase II/ III
EARLIER: TAR temprana para limitar la infección y el establecimiento del reservorio	Combinación TAR	NCT02859558 (reclutamiento terminado)	Grupo de Ensayos Clínicos del Sida	Brasil, E.E.U.U., Malawi, Perú, Sudáfrica, Tailandia, Zimbabue	Fase II

ATI = interrupción analítica del tratamiento, (ATI, por sus siglas en inglés). En algunos casos (especialmente en los ensayos de terapias génicas para personas seropositivas con cáncer), las ATI se llevarán a cabo sólo si los participantes del estudio cumplen ciertos criterios.

N/A = no aplicable.

Las entradas sombreadas representan las novedades desde el informe de ensayos en desarrollo de 2020.

Para ver la lista completa, incluidos los ensayos finalizados relacionados con la investigación de la cura y los enlaces a los resultados publicados y presentados cuando estén disponibles, consulte la página web de ensayos clínicos de Research Toward a Cure en <http://www.treatmentactiongroup.org/cure/trials>.

Anticuerpos ampliamente neutralizantes

Los anticuerpos ampliamente neutralizantes (bNAbs, por sus siglas en inglés) siguen siendo uno de los principales objetivos de investigación de la cura del VIH. Los avances tecnológicos han permitido identificar, aislar y fabricar un número cada vez mayor de estos anticuerpos poco frecuentes con una fuerte actividad anti-VIH contra una amplia gama de variantes del virus.

El interés en la investigación de la curación está impulsado por la evidencia de que algunos bNAbs tienen el potencial de mejorar el control inmunológico de la replicación del VIH marcando las células infectadas por el virus para su destrucción¹³. El mecanismo principal se denomina citotoxicidad celular dependiente de los anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés), que implica que los bNAbs se unen a fragmentos del VIH en la superficie de las células infectadas y los marcan para que sean destruidos por otras células inmunitarias, en particular las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés). También hay pruebas de que los bNAbs pueden regular de forma beneficiosa la actividad de las células T CD8+, otra célula inmunitaria clave con capacidad para reconocer y eliminar las células infectadas por el virus.

Las empresas farmacéuticas se han dado cuenta del potencial beneficio de los bNAbs, y Gilead ha obtenido la licencia de al menos tres de los equipos de investigación académicos: PGT121 (ahora modificado y conocido como elipovimab) y 10-1074 y 3BNC-117 (las versiones de acción prolongada han sido rebautizadas como GS-5423 y GS-2872 para futuros ensayos patrocinados por Gilead). ViiV ha obtenido la licencia del N6 y pronto iniciará un ensayo de la versión de acción prolongada bautizada como GSK3810109A (véase la Tabla 1). AbbVie también ha iniciado un ensayo de un anticuerpo contra el VIH, pero el mecanismo aún no se ha hecho público; podría ser un bNAbs, pero podría dirigirse a una proteína del huésped utilizada por el VIH, como la CCR5.

Las esperanzas de que los bNAbs puedan mejorar el control inmunitario del VIH se han visto reforzadas por algunos ejemplos de personas que han mantenido una carga viral baja durante largos periodos de tiempo tras su administración en ensayos. En un estudio publicado por un equipo de investigación de la Universidad Rockefeller, la dosificación a corto plazo de 10-1074 y 3BNC-117 condujo a un control prolongado (>30 semanas) de la carga viral del VIH en dos receptores tras una ATI¹⁴. Los análisis indicaron que estos participantes habían mostrado un aumento temprano y notable de las respuestas de las células T CD4+ y CD8+ dirigidas al VIH, en comparación con sus homólogos cuya carga viral se recuperó antes¹⁵. Un pequeño ensayo de una sola infusión del bNAbs PGT121 administrado a personas seropositivas que no estaban en tratamiento antirretroviral identificó a dos participantes con una carga viral baja al inicio que mostraron una supresión sostenida durante más de cinco meses¹⁶.

Recientemente se evaluó la eficacia preventiva de uno de los primeros bNAbs descubiertos, el VRC01, en dos grandes ensayos (de Prevención Mediada por Anticuerpos, o estudios de AMP, por sus siglas en inglés) patrocinados por la Red de Ensayos de Vacunas contra el VIH (HVTN, por sus siglas en inglés) y la Red de Ensayos de Prevención del VIH (HPTN, por sus siglas en inglés). En general, los resultados no demostraron éxito, pero hubo una reducción significativa de la incidencia del VIH entre un subconjunto de participantes expuestos a virus que no eran resistentes al VRC01¹⁷. Ahora, la HVTN está

patrocinando dos estudios de seguimiento para los participantes que adquirieron el VIH e iniciaron la terapia antirretroviral durante los ensayos, para explorar si la recepción del VRC01 puede fomentar el control de la carga viral durante una interrupción de la terapia antirretroviral posterior (véase la Tabla 1). Se espera que los resultados ayuden a comprender los posibles beneficios terapéuticos de los bNAbs.

Combinaciones

La evaluación de estrategias combinadas representa el tipo más común de investigación clínica relacionada con la curación, con un total de 20 ensayos actualmente en curso. Hay dos nuevas incorporaciones a la lista en 2021, ambas con bNAbs:

- Frontier Biotechnologies, en China, tiene previsto iniciar un ensayo con su inhibidor de la fusión del VIH basado en péptidos, la albuvirtida, en combinación con el bNAb 3BNC117. Los y las participantes se someterán a una ATI para evaluar el potencial de reducción del reservorio del VIH y el control de la carga viral sin la terapia antirretroviral.
- Gilead Sciences está llevando a cabo un estudio que combina el bNAb elipovimab (antes conocido como GS-9722) con su agonista del receptor tipo Toll 7 (TLR7, por sus siglas en inglés), vesatolimod. Ambas intervenciones han mostrado evidencias preliminares de seguridad y una farmacocinética favorable en ensayos clínicos anteriores^{18,19,20}. No se dispone de detalles sobre el diseño del estudio porque la empresa es reticente a la hora de compartir sus ensayos en fase inicial en registros públicos como clinicaltrials.gov.

Un ensayo del Grupo de Ensayos Clínicos sobre el SIDA (ACTG, por sus siglas en inglés) que se está llevando a cabo en varios centros de Estados Unidos está probando los efectos de dos bNAbs, el VRC07-523LS y el 10-1074, junto con el N-803, una versión modificada de la citoquina interleucina-15 (IL-15) diseñada para tener una actividad biológica mejorada y prolongada.

Como se indicó en el informe del año pasado, los estudios preclínicos del N-803 han indicado una posible actividad de refuerzo del sistema inmunitario y de reversión de la latencia del VIH^{21,22}. Un ensayo de fase I realizado en la Universidad de Minnesota reveló que su administración era segura y provocaba la activación de las células asesinas naturales y las células T²³. La combinación de N-803 con dos bNAbs se ha examinado en macacos infectados con un virus híbrido de inmunodeficiencia humana y simia (SHIV, por sus siglas en inglés), y la mayoría de los receptores mostraron un control sostenido de la replicación del virus de una interrupción del TAR²⁴. El ensayo del ACTG incluirá igualmente una ATI.

Los resultados del estudio de combinación más complejo realizado hasta la fecha causaron un gran revuelo cuando fueron presentados en la conferencia virtual AIDS 2020 por el investigador principal, Ricardo Díaz²⁵. La atención se debió a la revelación de que uno de los participantes había mostrado una ausencia de rebote de la carga viral del VIH durante más de un año después de una ATI.

El ensayo se puso en marcha en 2015 y contó con un diseño complejo en el que 30 participantes con VIH se dividieron en seis grupos de cinco personas cada uno. Un grupo continuó con un régimen de TAR estándar y sirvió de control, mientras que los otros cinco grupos recibieron las siguientes intervenciones adicionales:

- Grupo 2: Dolutegravir y el inhibidor de CCR5 maraviroc (del que se ha revelado que también ejerce efectos de inversión de la latencia del VIH²⁶)
- Grupo 3: Dolutegravir, maraviroc y nicotinamida (una forma hidrosoluble de vitamina B3 que puede tener una actividad de inversión de la latencia del VIH²⁷)
- Grupo 4: Dolutegravir, maraviroc y auranofina (un fármaco antiproliferativo)
- Grupo 5: Dolutegravir y una vacuna terapéutica de células dendríticas
- Grupo 6: Dolutegravir, una vacuna terapéutica de células dendríticas, auranofina y nicotinamida

El diseño original del estudio no incluía una ATI, pero el protocolo se revisó posteriormente y 25 de los participantes se sometieron a una ATI aproximadamente 2,5 años después del final del período de 48 semanas durante el cual se administraron las intervenciones.

Una presentación anterior en el Taller de Persistencia del VIH de 2019 señaló que dos participantes del grupo seis y uno del grupo tres no experimentaron inmediatamente repuntes de la carga viral durante la ATI. Después de unas 16 semanas, la carga viral sí reapareció en las dos personas del grupo seis, lo que motivó que tuvieran que reiniciar el TAR²⁸.

El informe de AIDS 2020 se centró en el único individuo del grupo tres que no experimentó un rebote de la carga viral. Los niveles de ADN del VIH habían descendido a niveles indetectables antes de la ATI, y las respuestas de los anticuerpos contra el VIH disminuyeron. Díaz sugirió que el caso representaba un ejemplo de remisión a largo plazo, lo que atrajo una considerable cobertura informativa.

Con menos bombo y platillo, Díaz presentó un breve informe en la CROI 2021 en el que señalaba que la carga viral se recuperó en esta persona al cabo de unos 20 meses²⁹. El equipo de investigación ha realizado análisis preliminares que sugieren que el virus reaparecido puede haber mutado para escapar a las respuestas inmunitarias de las células T, aunque también están considerando la posibilidad de una reinfección.

No está claro el papel de las intervenciones del estudio en este ejemplo potencialmente alentador, pero aislado, de control prolongado del VIH. La persona comenzó la terapia antirretroviral relativamente pronto tras la infección y no tenía una carga viral muy alta en ese momento (20.221 copias/mL). De los otros 29 participantes en el estudio, nueve recibieron nicotinamida y 14 recibieron dolutegravir y maraviroc. No se observó ningún otro ejemplo de ausencia similar de rebote de la carga viral. Es importante destacar la incertidumbre sobre el papel de los fármacos del estudio, dado que la nicotinamida está disponible sin receta médica como suplemento. En la actualidad, no existen pruebas que sugieran que la adición de dolutegravir, maraviroc y nicotinamida a los regímenes de terapia antirretroviral pueda conducir a resultados similares en otras personas con VIH.

Según informó Associated Press³, Díaz recibirá ayudas para realizar un ensayo más amplio con 60 personas, que debería ayudar a aclarar si estos regímenes experimentales pueden ayudar a controlar el VIH después del tratamiento.

Citocinas

El N-803 también es objeto de dos nuevos estudios para personas en tratamiento antirretroviral. En Bangkok (Tailandia), investigadores afiliados al Centro de Investigación sobre el Sida de la Cruz Roja Tailandia y el Mando de Investigación y Desarrollo Médico del Ejército de Estados Unidos (MHRP, por sus siglas en inglés) evaluarán si las inyecciones subcutáneas de N-803 reducen el reservorio viral en los ganglios linfáticos de las personas con infección aguda por el VIH tratadas con TAR³¹.

La Universidad de Minnesota está llevando a cabo un pequeño ensayo para investigar si la adición de N-803 a la terapia antirretroviral puede aumentar la capacidad de las células T CD8+ para acceder a una zona concreta de los ganglios linfáticos denominada folículo de células B, que suele ser un lugar importante de persistencia del VIH. La justificación del experimento se deriva de un estudio preclínico en macacos que demostró un mayor tráfico de células T CD8+ hacia los folículos de células B y una disminución de las cantidades de ARN y ADN del VIS en estas ubicaciones³².

Terapias Genéticas

El año pasado se iniciaron tres nuevos ensayos de terapias génicas, lo que pone de manifiesto que esta sigue siendo un área activa de la investigación para la cura del VIH. Algunos equipos de investigación creen que la vulnerabilidad de las células T CD4+ a la infección por el VIH hace que sea esencial buscar estrategias de modificación genética para proteger estos componentes clave del sistema inmunitario. Los casos de Timothy Ray Brown y Adam Castillejo ofrecen cierto apoyo a esta idea: los trasplantes de células madre que recibieron les dotaron de células T CD4+ negativas, derivadas del donante, que son resistentes a la mayoría de las variantes del VIH.

Una opinión contraria es que los posibles obstáculos para la aplicación generalizada de las terapias génicas -incluidos los gastos y los requisitos de laboratorio para modificar las células fuera del cuerpo- probablemente hagan que esta vía no sea práctica. Sin embargo, se está trabajando para resolver estos problemas y promover el acceso global a las terapias génicas existentes para el cáncer.

La organización sin ánimo de lucro Caring Cross, dirigida por equipos de investigación que anteriormente participaban en la empresa Lentigen, está a la vanguardia de este esfuerzo. La Fundación Bill y Melinda Gates (BMGF, por sus siglas en inglés) y los Institutos Nacionales de la Salud (NIH, por sus siglas en inglés) también están colaborando para desarrollar enfoques de terapia génica accesibles tanto para el VIH como para la enfermedad de células falciformes (anemia falciforme o déficit de hierro)³³. Boro Dropulić, de Caring Cross, y Mike McCune, de la iniciativa HIV Frontiers de la BMGF, presentaron información actualizada sobre este trabajo en el Taller virtual de investigación sobre la cura del VIH en la Comunidad Pre-CROI 2021 (los vídeos de estas presentaciones están disponibles online).^{34,35}

Caring Cross participa en uno de los nuevos ensayos de terapia génica, una evaluación de un enfoque de células receptoras de antígenos quiméricos (o células CAR) dirigido al VIH que se está llevando a cabo en la Universidad de California, San Francisco (UCSF). Se extraerán células T de los participantes en el estudio y se modificarán para que expresen dos moléculas CAR que facilitan tanto el reconocimiento de los componentes del VIH como la protección de la célula frente a la infección (denominadas duoCAR). A continuación, se reinfusionan las células T modificadas genéticamente, y algunos participantes reciben una dosis “condicionante” de ciclofosfamida para eliminar las células T existentes, con el objetivo de crear espacio para las células transferidas. Se llevará a cabo una ATI para evaluar si las células T modificadas pueden mediar en el control de la carga viral en ausencia de TAR. Las duoCAR han demostrado el control de la replicación del VIH en un modelo de ratón humanizado en estudios preclínicos³⁶.

Una empresa con sede en Maryland, American Gene Technologies, ha abierto el primer ensayo de una novedosa terapia génica (AGT103-T) que persigue centrar la modificación en las células T CD4+ específicas del VIH (el subconjunto de células T CD4+ que reconocen y responden a los antígenos del VIH). Normalmente, se espera que estas células T CD4+ lideren el esfuerzo del sistema inmunitario para contener una infección vírica enviando señales importantes a sus compatriotas inmunológicas, incluidas las células T CD8+ y las células B. Pero se ha demostrado que el VIH se dirige preferentemente a las células T CD4+ específicas del VIH³⁷ para la infección, dejando al sistema inmunitario sin líder en su batalla para suprimir la replicación viral.

La técnica de American Gene Technologies consiste en expandir y modificar genéticamente las células T CD4+ específicas del VIH tomadas como muestra de los participantes en el estudio para protegerlas de la infección. A continuación, se infundirán grandes cantidades de estas células para evaluar la seguridad y los efectos sobre la persistencia del VIH. El estudio inicial no incluye una ATI, pero se implementará en futuros estudios si todo va bien.

La empresa ha hecho algunas declaraciones optimistas sobre el potencial curativo del AGT103-T, pero es importante moderar las expectativas porque aún quedan muchas incógnitas, incluida la posibilidad de que otros factores, además de la infección directa, alteren la función de las células T CD4+ específicas del VIH. Sin embargo, la justificación para probar la idea es sólida, ya que dos estudios publicados recientemente sugieren que las mejores respuestas a un enfoque generalizado anterior de modificación genética de las células T CD4+ (diseñado por la empresa Sangamo Therapeutics) estaban relacionadas con una mayor inmunidad específica contra el VIH^{38,39}. Además, un estudio preclínico en macacos informó de que la protección de las células T CD4+ específicas del VIH por medio de la modificación genética se asociaba con una reducción de la carga viral, una mayor respuesta inmunitaria y el mantenimiento de las células T CD4+ no protegidas después de un ataque del virus híbrido humano-símico (VIHS)⁴⁰.

El tercer ensayo se está llevando a cabo en China y evalúa una terapia de células T CAR de tercera generación. En el estudio, se modificarán las células T de los participantes para que expresen un CAR basado en un fragmento de bNAb dirigido al VIH. En los experimentos preclínicos de laboratorio, las células T CAR fueron eficaces en la eliminación de las células T CD4+ infectadas por el VIH tomadas de personas en tratamiento antirretroviral⁴¹.

Vacunas terapéuticas

En la CROI de 2021, Beatriz Mothe presentó los datos de un pequeño ensayo de una estrategia de vacuna terapéutica contra el VIH desarrollada por la empresa AELIX Therapeutics⁴². La pieza central es un inmunógeno de células T (HTI, por sus siglas en inglés) patentado por HIVACAT, diseñado para concentrar las respuestas de las células T contra ciertas partes conservadas y vulnerables del VIH que se han identificado en estudios de personas que controlan naturalmente la carga viral a niveles bajos⁴³.

En el ensayo AELIX-002, 45 participantes con VIH que habían iniciado la terapia antirretroviral en los seis meses siguientes al diagnóstico recibieron el inmunógeno HTI administrado mediante una serie de vectores de vacunas diferentes (ADN, virus de vaccinia modificado Ankara y adenovirus de chimpancé) o inmunizaciones con placebo. Las vacunas lograron inducir respuestas de células T a los antígenos del HTI. En la segunda parte del estudio se llevó a cabo una ATI en 41 participantes para evaluar cualquier impacto de la vacunación en la capacidad de controlar la carga viral en ausencia de TAR.

Todos los participantes se recuperaron, pero en general a niveles inferiores a los documentados antes del TAR. Entre las personas que carecían de ciertos genes del antígeno leucocitario humano (HLA, por sus siglas en inglés) que se sabe que están asociados con el control de la carga viral, la vacunación se asoció con una mayor probabilidad de permanecer sin TAR durante la interrupción del tratamiento de 24 semanas, pero los criterios para reiniciar el TAR fueron muy laxos (una medición de la carga viral superior a 100.000 copias o una carga viral superior a 10.000 copias durante más de ocho semanas). Cinco receptores de la vacuna y uno de placebo controlaron la carga viral a menos de 2.000 copias durante la ATI.

Los resultados ofrecen algunas pruebas de una mejora beneficiosa de la inmunidad específica contra el VIH, pero el grado de contención de la carga vírica conseguido se queda muy lejos del objetivo ideal. El equipo de investigación está realizando ahora un ensayo de las vacunas de la HTI en combinación con el agonista del TLR7 de Gilead, vesatolimod.

Terapia Anti-CMV

Letermovir (nombre comercial Prevmis) es un nuevo fármaco antiviral aprobado para la prevención de la enfermedad por citomegalovirus (CMV) en adultos que reciben trasplantes de médula ósea. Los investigadores de la UCSF están llevando a cabo un ensayo para investigar si el fármaco puede reducir indirectamente la inflamación y/o afectar al reservorio del VIH en las personas que reciben tratamiento antirretroviral mediante la inhibición del CMV, que es una coinfección muy común en las personas con VIH. Los criterios de valoración principales del ensayo se refieren a los biomarcadores inflamatorios, por lo que los resultados deberían arrojar luz sobre si el fármaco podría tener un papel como complemento de la terapia antirretroviral, además de cualquier prueba que pueda descubrirse relacionada con los efectos sobre la persistencia del VIH.

Tabla 2. Terapia de base inmunológica en desarrollo 2021

Agente	Clase/Tipo	Identificador (es) de registro de ensayos	Fabricante/Patrocinador	Situación actual
Isoprinosina		NCT03883334 (reclutamiento terminado)	Universidad San Francisco de Quito	Fase IV
Metformina		NCT03774108 (reclutamiento terminado)	Hospital Civil de Guadalajara	Fase IV
Canakinumab	Inhibidor IL-1 β	NCT02272946 (reclutamiento terminado)	Universidad de California, San Francisco	Fase II
CD24Fc	Ámbito extracelular CD24 humano y proteína de fusión Fc IgG1 humana	NCT03960541 (reclutamiento terminado)	Oncolmmune	Fase II
Letermovir (Prevymis)	Fármaco anti-cytomegalovirus	NCT04840199 (no abierto para reclutamiento todavía)	NIAID	Fase II
Terapia inmune adoptiva alogénica no emparejada (AAIT, por sus siglas en inglés)	Terapia inmune adoptiva alogénica	NCT04098770	Hospital 302 de Beijing	Fase II
Piridostigmina	Inhibidor de la acetilcolinesterasa	NCT03312244 (suspendido a causa de la COVID-19: desde el 19 de marzo de 2020, el reclutamiento se detuvo hasta nuevo aviso)	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán	Fase II
Visbiome	Probiótico	NCT02441231	Red Universitaria de Salud, Toronto	Fase II
Terapia inmune adoptiva alogénica	Células mononucleares de sangre periférica de donantes movilizadas por el factor estimulante de colonias de granulocitos	NCT02648516	Hospital 302 de Beijing	Fase I/II
Pembrolizumab	Anticuerpo-PD1, inhibidor del punto de control inmunitario	NCT03367754	Centro Clínico de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH)	Fase I
Cápsula Yuyang	Medicina tradicional china	ChiCTR1900023860	Academia Sichuan de Medicina tradicional china	Fase 0
Cápsulas de bifidobacterias y lactobacilos triplemente viables	Probióticos	NCT04297488 (no abierto para reclutamiento todavía)	Hospital de la Facultad de Medicina de la Unión de Pekín	Sin especificar

El único estudio nuevo de terapia inmunitaria complementaria que se ha podido identificar en los registros de ensayos clínicos presenta un enfoque denominado terapia inmunitaria adoptiva alogénica no emparejada (AAIT, por sus siglas en inglés). El protocolo implica la infusión de un gran número de glóbulos blancos procedentes de donantes emparentados con los participantes en el estudio. El objetivo es promover la reconstitución inmunitaria en personas con enfermedad avanzada y recuentos de células T CD4+ inferiores a 200, basándose en los resultados de un estudio piloto más pequeño que resultó prometedor en términos de seguridad, reducción de los síntomas y aumento del recuento de células T⁴⁴. El ensayo está patrocinado por el Hospital 302 de Pekín (China), con un objetivo de reclutamiento de 240 participantes.

En los últimos tiempos, el problema de la escasa recuperación de las células T CD4+ a pesar de la supresión de la carga viral mediante la terapia antirretroviral parece haber recibido más atención en China que en otros lugares. Los resultados de un estudio piloto con células madre mesenquimales que sugerían un beneficio inmunológico⁴⁵ condujeron a un ensayo aleatorio más amplio, cuyos resultados se publicaron recientemente. En general, hubo pocas pruebas de eficacia, pero el equipo de investigación sigue perfeccionando la estrategia y están estudiando la posibilidad de lanzar un ensayo de fase III⁴⁶.

También en China, un estudio piloto abierto sobre la transferencia adoptiva de células NK para personas con una recuperación subóptima de CD4 a pesar de la terapia antirretroviral documentó pruebas preliminares prometedoras. En diciembre de 2020, se publicó un artículo en el que se describían los resultados y se informaba de una mayor ganancia de células T CD4+ en los receptores de las células NK en comparación con los que continuaban únicamente con la terapia antirretroviral. La intervención parecía segura, pero el equipo señala que se necesitan más estudios⁴⁷.

En el último año se han publicado los resultados de otros dos estudios sobre intervenciones para la recuperación subóptima de CD4, uno de ellos sobre la niacina y el otro sobre un comprimido de artesunato, pero en ninguno de los dos casos se ha podido documentar su eficacia^{48,49}.

Conclusión

A pesar de los muchos obstáculos creados por la pandemia mundial sin precedentes de COVID-19, la investigación de la cura del VIH ha continuado, facilitada por productivas conversaciones (aunque en gran medida virtuales) entre científicos, activistas, financiadores y otras partes interesadas.

El último informe de la Sociedad Internacional del SIDA *Towards an HIV Cure Initiative* (Hacia una iniciativa para curar el VIH), AVAC y el Grupo de Trabajo de Seguimiento de Recursos para la Investigación y el Desarrollo de la Prevención del VIH muestra que las inversiones continuaron aumentando de 2018 a 2019, pero solo marginalmente en comparación con años anteriores (aproximadamente un 1%, de 323,9 millones de dólares en 2018 a 328,2 millones de dólares en 2019)⁵⁰.

La principal fuente de apoyo sigue siendo el NIH, pero aquí también el aumento de financiación propuesto por el NIH es menor: El Presupuesto de la Oficina de Investigación en SIDA recomendó un aumento del 9,2% para el año fiscal 2021⁵¹, pero el aumento

aprobado fue de alrededor del 6%. El presupuesto del presidente Biden para el año fiscal 2022 ofrece un mísero aumento del 0,8% (de 210 millones de dólares a 211,7 millones de dólares)⁵²; sin embargo, se trata de una mejora con respecto a los recortes buscados por el anterior ocupante del cargo.

La falta de grandes avances en la búsqueda de una cura para el VIH de amplia aplicación puede estar provocando cierta cautela por parte de los financiadores, pero existe el peligro de crear una profecía autocumplida si el trabajo no recibe suficiente apoyo, y los y las activistas deben presionar para obtener mayores recursos.

La insuficiencia de los esfuerzos por desarrollar terapias complementarias para hacer frente a una recuperación inmunitaria subóptima es un problema constante. La pandemia de COVID-19 ha puesto de manifiesto que no se trata de una cuestión trivial, ya que -sin ser sorprendente- el mayor riesgo de malos resultados tras la infección por el SARS-CoV-2 en personas con VIH se da entre las que tienen los recuentos de CD4 más bajos^{53,54}. Estos preocupantes hallazgos ponen de relieve la importancia de revitalizar esta moribunda área de investigación.

Referencias

1. Mejia J. "R.I.P. Timothy Ray Brown." POZ Magazine. 16 de noviembre de 2020. Disponible en inglés: <https://www.poz.com/article/rip-timothy-ray-brown>.
2. Hütter G, Nowak D, Mossner M, et al. Control a largo plazo del VIH mediante el trasplante de células madre CCR5 Delta32/Delta32. *N Engl J Med*. 12 de febrero de 2009 Feb 12;360(7):692-8. doi: 10.1056/NEJMoa0802905. Disponible en inglés: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0802905>.
3. Gupta RK, Peppas D, Hill AL, et al. Evidencia de curación del VIH-1 tras el trasplante alogénico de células madre hemopoyéticas CCR5Δ32/Δ32 30 meses después de la interrupción del tratamiento analítico: informe de un caso. *Lancet HIV*. Mayo de 2020;7(5):e340-7. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30069-2.
4. Jensen BO, Häussinger D, Knops E, et al. CCR5-Δ32 SCT remisión del VIH - rastros de ADN del VIH, pero la inmunoreactividad se desvanece. Ponencia presentada en: Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas 2020; 8-11 de marzo de 2020; Boston, MA. Disponible en inglés: <https://www.croiconference.org/abstract/ccr5%ce%b432-sct-induced-hiv-remission-traces-of-hiv-dna-but-fading-immune-reactivity/>.
5. Jiang C, Lian X, Gao C, et al. Reservorios virales poco frecuentes en individuos con control espontáneo del VIH-1. *Nature*. Septiembre 2020;585(7824):261-7. doi: 10.1038/s41586-020-2651-8. Disponible en inglés: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7837306/>.
6. Roehr B. "La primera persona conocida en el mundo que venció el VIH de forma natural se presenta públicamente" *Leapsmag*. 16 de octubre de 2019. Disponible en inglés: <https://leaps.org/exclusive-the-worlds-first-known-person-who-conquered-hiv-without-medical-intervention-goes-public/>.
7. Yu X. Controladores de élite: un modelo para la cura funcional de la infección por VIH-1 (Resumen científico 57). Ponencia presentada en: Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas 2021; 6-10 de marzo de 2021; Virtual. Disponible en inglés: <https://www.croiconference.org/abstract/elite-controllers-a-model-for-a-functional-cure-of-hiv-1-infection/>.
8. Fidler S, Lewin S, Deeks S, et al. La investigación de la cura del VIH en la época de COVID-19 - Ensayos de interrupción del tratamiento antirretroviral: Un documento de debate. *J Virus Erad*. Marzo de 2021;7(1):100025. doi: 10.1016/j.jve.2020.100025. Disponible en inglés: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7719279/>.
9. Peluso MJ, Dee L, Shao S, et al. Operacionalización de los ensayos relacionados con la curación del virus de la inmunodeficiencia humana con interrupciones analíticas del tratamiento durante la pandemia del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2): un enfoque colaborativo. *Clin Infect Dis*. 18 de mayo de 2021;72(10):1843-9. doi: 10.1093/cid/ciaa1260. Disponible en inglés: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7499539/>.
10. Lau JS, Rasmussen TA, Lewin SR, et al. Interrupción de la terapia antirretroviral en los ensayos de curación del VIH durante COVID-19: Adaptación a entornos de baja transmisión. *J Virus Erad*. Marzo de 2021;7(1):100032. doi: 10.1016/j.jve.2021.100032. Disponible en inglés: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7868108/>.

11. Peluso MJ, Dee L, Taylor J, et al. Vacunación contra el SARS-CoV-2 en el contexto de los estudios de investigación relacionados con la curación del VIH en curso. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1 de abril de 2021. doi: 10.1097/QAI.0000000000002690. Epub ahead of print. Disponible en inglés: https://journals.lww.com/jaids/Citation/9000/SARS_CoV_2_vaccination_in_the_context_of_ongoing.95900.aspx.
12. Sociedad Internacional del Sida. Estrategias de mitigación para llevar a cabo con seguridad la investigación sobre el tratamiento del VIH en el contexto de COVID-19. 26 de abril de 2021. Disponible en inglés: <https://www.iasociety.org/HIV-Programmes/Cross-cutting-issues/COVID-19-and-HIV/Research-Guidance>
13. Rossignol E, Alter G, Julg B. Anticuerpos para estrategias de curación del virus de la inmunodeficiencia humana-1. *J Infect Dis*. 15 de febrero de 2021;223(Suplemento_1):22-31. doi: 10.1093/infdis/jiaa165. Disponible en inglés: https://academic.oup.com/jid/article/223/Supplement_1/S22/6135673.
14. Mendoza P, Gruell H, Nogueira L, et al. La terapia combinada con anticuerpos contra el VIH-1 mantiene la supresión viral. *Nature*. Septiembre de 2018;561(7724):479-84. doi: 10.1038/s41586-018-0531-2. Disponible en inglés: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6166473/>.
15. Niessl J, Baxter AE, Mendoza P, et al. La terapia combinada de anticuerpos contra el VIH-1 se asocia a un aumento de la inmunidad de las células T específicas del virus. *Nat Med*. Febrero de 2020;26(2):222-7. doi: 10.1038/s41591-019-0747-1. Disponible en inglés: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7018622/>.
16. Stephenson KE, Julg B, Ansel J, et al. Actividad terapéutica del anticuerpo monoclonal PGT121 en adultos infectados por el VIH (Resumen científico 145). Ponencia presentada en: Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas 2019; 4-7 de marzo de 2019; Seattle, WA. Disponible en inglés: <https://www.croiconference.org/abstract/therapeutic-activity-pgt121-monoclonal-antibody-hiv-infected-adults/>.
17. Corey L, Gilbert PB, Juraska M, et al. Dos ensayos aleatorios de anticuerpos neutralizantes para prevenir la adquisición del VIH-1. *N Engl J Med*. 18 de marzo de 2021;384(11):1003-14. doi: 10.1056/NEJMoa2031738. Disponible en inglés: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2031738>.
18. Ruane P, Daar E, Workowski K, et al. Seguridad y farmacocinética de GS-9722 en participantes seronegativos y personas con VIH (Resumen científico 39). Ponencia presentada en: Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas 2020; 8-11 de marzo de 2020; Boston, MA. Disponible en inglés: <https://www.croiconference.org/abstract/safety-pharmacokinetics-of-gs-9722-in-hiv-negative-participants-and-people-with-hiv/>.
19. SenGupta D, Ramgopal M, Brinson C, et al. Seguridad y resultados de la interrupción analítica del tratamiento con vesatolimod en controladores del VIH (Resumen científico 40). Ponencia presentada en: Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas 2020; 8-11 de marzo de 2020; Boston, MA. Disponible en inglés: <https://www.croiconference.org/abstract/safety-and-analytic-treatment-interruption-outcomes-of-vesatolimod-in-hiv-controllers/>.
20. Riddler SA, Para M, Benson CA, et al. Vesatolimod, un agonista del receptor tipo Toll 7, induce la activación inmunitaria en adultos con inmunodeficiencia humana-1 con supresión viral. *Clin Infect Dis*. 1 de junio de 2021;72(11):e815-24. doi: 10.1093/cid/ciaa1534. Disponible en inglés: <https://academic.oup.com/cid/article/72/11/e815/5921029>.
21. Jones RB, Mueller S, O'Connor R, et al. Un subgrupo de agentes de reversión de la latencia expone a las células T CD4+ infectadas por el VIH en reposo al reconocimiento de los linfocitos T citotóxicos. *PLoS Pathog*. 15 de abril de 2016;12(4):e1005545. doi: 10.1371/journal.ppat.1005545. Disponible en inglés: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4833318/>.
22. Ellis-Connell AL, Balgeman AJ, Zarbock KR, et al. El ALT-803 reduce transitoriamente la replicación del virus de la inmunodeficiencia en simios en ausencia de tratamiento antirretroviral. *J Virol*. 17 de enero de 2018;92(3):e01748-17. doi: 10.1128/JVI.01748-17. Disponible en inglés: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5774892/>.
23. Davis Z, Thorkelson A, Anderson J, et al. Un estudio de fase 1 de ALT-803 (superagonista de la IL-15) para eliminar los reservorios latentes del VIH (Resumen científico 356). Ponencia presentada en: Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas 2020; 8-11 de marzo de 2020; Boston, MA. Disponible en inglés: <https://www.croiconference.org/abstract/phase-1-study-alt-803-il-15-superagonist-clear-latent-hiv-reservoirs/>.
24. Lim S, Osuna CE, Lee J, et al. Terapia combinada de IL-15 en un modelo SHIV NHP (Resumen científico 79). Ponencia presentada en: Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas 2020; 8-11 de marzo de 2020; Boston, MA. Disponible en inglés: <https://www.croiconference.org/abstract/comboination-il-15-therapy-in-a-shiv-nhp-model/>.
25. Díaz R, Giron L, Galinskis J, et al. ¿La primera remisión a largo plazo de una infección crónica por VIH-1 sin mieloablación? Ponencia presentada en: AIDS 2020; 6-10 de julio de 2020; Virtual. Disponible en inglés: <http://programme.aids2020.org/Abstract/Abstract/11452>.
26. Madrid-Elena N, García-Bermejo ML, Serrano-Villar S, et al. Maraviroc se asocia con la reactivación latente del VIH-1 a través de la activación de NF-kappaB en células T CD4(+) en reposo de individuos infectados por el VIH en tratamiento antirretroviral supresivo. *J Virol*. 13 de abril de 2018;92(9):e01931-17. doi: 10.1128/JVI.01931-17.

27. Samer S, Arif MS, Giron LB, et al. La nicotinamida activa el VIH-1 latente ex vivo en individuos con supresión de la terapia antirretroviral, revelando una mayor potencia que la asociación de dos inhibidores de la metiltransferasa, la chaetocina y el BIX01294. *Braz J Infect Dis*. Marzo-abril 2020;24(2):150-9. doi: 10.1016/j.bjid.2020.01.005. Disponible en inglés: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867020300192>.
28. Diaz RS, Shytaj IL, Giron LB, et al. Disminución del punto de ajuste viral posterior a la terapia tras intervenciones combinadas antiproliferativas y de refuerzo inmunitario: resultados de un ensayo clínico aleatorio (Resumen científico OP 8.6). Ponencia presentada en: Novena edición de la Persistencia del VIH durante la terapia: Reservorios y estrategias de erradicación; 10-13 de diciembre de 2019; Miami, FL.
29. Diaz RS, Giron LB, Galinskas J, et al. El paciente de Sao Paulo: Pérdida de la inmunidad celular y reaparición de un VIH distinto (Resumen científico 313). Ponencia presentada en: Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas 2021; 6-10 de marzo de 2021; Virtual. Disponible en inglés: <https://www.croiconference.org/abstract/the-sao-paulo-patient-losing-cellular-immunity-and-reemergence-of-distinct-hiv/>.
30. Marchione M. "Los médicos dicen que un tratamiento experimental puede haber librado al hombre del VIH". The Associated Press. 7 de julio de 2020. Disponible en inglés: <https://apnews.com/article/virus-outbreak-health-ap-top-news-brazil-latin-america-32171d5b5edb3babe25ba6edc4b505d6>.
31. Mando de Investigación y Desarrollo Médico del Ejército de Estados Unidos (MHRP, por sus siglas en inglés) (Comunicado de prensa). El MHRP inicia un ensayo para evaluar un agonista de la IL-15 como terapia para reducir el reservorio del VIH. 18 de abril de 2021. Disponible en inglés: https://www.eurekalert.org/pub_releases/2021-04/tumh-mlt040821.php.
32. Webb GM, Li S, Mwakalundwa G, et al. El superagonista de la IL-15 humana ALT-803 dirige las células T CD8(+) específicas del VIS hacia los folículos de células B. *Blood Adv*. 23 de enero de 2018;2(2):76-84. doi: 10.1182/bloodadvances.2017012971. Disponible en inglés: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5787870/>.
33. Institutos Nacionales de la Salud (NIH, por sus siglas en inglés). Los NIH lanzan una nueva colaboración para desarrollar curas genéticas para la anemia de células falciformes y el VIH a escala mundial. 23 de octubre de 2019. Disponible en inglés: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-launches-new-collaboration-develop-gene-based-cures-sickle-cell-disease-hiv-global-scale>.
34. Antony-Gonda, K, Dropulić B. Células duoCAR-T contra el VIH: Estudios preclínicos que conducen a un ensayo clínico de fase I/IIa y a un modelo de acceso asequible de productos de terapia celular modificados genéticamente. Taller de investigación sobre la cura del VIH en la Comunidad Pre-CROI Sesión 2. 5 de marzo de 2021. Disponible en inglés: <https://youtu.be/UfYDThaVbQU>.
35. McCune JM. Llevar intervenciones curativas del VIH seguras, eficaces y accesibles para todos. Sesión del taller de investigación sobre la cura del VIH en la comunidad Pre-CROI Sesión 2. 5 de marzo de 2021. Disponible en inglés: <https://youtu.be/K4vDvblpj10>.
36. Anthony-Gonda K, Bardhi A, Ray A, et al. Las células duoCAR-T multispecíficas contra el VIH muestran una amplia actividad antiviral in vitro y una potente eliminación in vivo de las células infectadas por el VIH en un modelo de ratón humanizado. *Sci Transl Med*. 7 de agosto de 2019;11(504):eaav5685. doi: 10.1126/scitranslmed.aav5685. Disponible en inglés: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7136029/>.
37. Douek DC, Brenchley JM, Betts MR, et al. El VIH infecta preferentemente a las células T CD4+ específicas del VIH. *Nature*. 2 de mayo de 2002;417(6884):95-8. doi: 10.1038/417095a. Disponible en inglés: <https://www.nature.com/articles/417095a>.
38. Tebas P, Jadlowsky JK, Shaw PA, et al. Las células T CD4+ editadas con CCR5 aumentan la inmunidad específica contra el VIH para permitir el control de la replicación del VIH después del rebote. *J Clin Invest*. 1 de abril de 2021;131(7):e144486. doi: 10.1172/JCI144486. Disponible en inglés: <https://www.jci.org/articles/view/144486>.
39. Zeidan J, Sharma AA, Lee G, et al. La infusión de células T editadas con el gen CCR5 permite la reconstitución inmunitaria, la disminución del reservorio del VIH y el control virológico a largo plazo. *bioRxiv* 28.02.2021.433290. doi: 10.1101/2021.02.28.433290. Disponible en inglés: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.02.28.433290v1>.
40. Younan PM, Polacino P, Kowalski JP, et al. Selección positiva de células T CD4+ que expresan mC46 y mantenimiento de la inmunidad específica contra el virus en un modelo de SIDA en primates. *Blood*. 11 de Julio de 2013;122(2):179-87. doi: 10.1182/blood-2013-01-482224. Disponible en inglés: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3709653/>.
41. Liu B, Zou F, Lu L, et al. Células T receptoras de antígeno quimérico guiadas por el Fv de cadena única de un anticuerpo ampliamente neutralizante erradican específica y eficazmente el virus reactivado de la latencia en linfocitos T CD4+ aislados de individuos infectados por el VIH-1 que reciben terapia antirretroviral combinada supresiva. *J Virol*. 14 de octubre de 2016;90(21):9712-24. doi: 10.1128/JVI.00852-16.
42. Bailon L, Llano A, Cedeño S, et al. Un ensayo ATI controlado con placebo de las vacunas HTI en la infección por VIH tratada tempranamente (Resumen científico 161). Ponencia presentada en: Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas 2021; 6-10 de marzo de 2021; Virtual. Disponible en inglés: <https://www.croiconference.org/abstract/a-placebo-controlled-atl-trial-of-hti-vaccines-in-early-treated-hiv-infection/>.
43. Mothe B, Hu X, Llano A, et al. Un concepto de vacuna con datos inmunológicos humanos provoca especificidades fuertes y amplias de las células T asociadas al control del VIH-1 en ratones y macacos. *J Transl Med*. 15 de febrero de 2015;13:60. doi: 10.1186/s12967-015-0392-5. Disponible en inglés: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4336696/>.

44. Xu R, Zhang JY, Tu B, et al. Terapia inmune adoptiva alogénica con HLA no coincidente en pacientes con SIDA severamente inmunosuprimidos. *Signal Transduct Target Ther.* 7 de mayo de 2021;6(1):174. doi: 10.1038/s41392-021-00550-2. Disponible en inglés: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8102474/>.
45. Zhang Z, Fu J, Xu X, et al. Seguridad y respuestas inmunológicas a la terapia con células madre mesenquimales humanas en pacientes infectados por el VIH-1 de difícil tratamiento. *AIDS.* 15 de mayo de 2013;27(8):1283–93. doi: 10.1097/QAD.0b013e32835fab77. Disponible en inglés: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4329727/>.
46. Wang L, Zhang Z, Xu R, et al. Transfusión de células madre mesenquimales del cordón umbilical humano en pacientes con SIDA que no responden al tratamiento inmunológico: un ensayo controlado aleatorio multicéntrico. *Signal Transduct Target Ther.* 9 de junio de 2021;6(1):217. doi: 10.1038/s41392-021-00607-2. Disponible en inglés: <https://www.nature.com/articles/s41392-021-00607-2>.
47. Xia H, Wang Y, Sun HL, et al. Seguridad y eficacia de la inmunoterapia con células asesinas naturales alogénicas en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 que no responden inmunológicamente: un breve informe. *Chin Med J (Engl).* 5 de diciembre de 2020;133(23):2803–7. doi: 10.1097/CM9.0000000000001189. Disponible en inglés: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7717728/>.
48. Lebouché B, Yero A, Shi T, et al. Impacto de la niacina de liberación prolongada en la activación inmunológica de los infectados por el VIH que no responden al tratamiento antirretroviral eficaz. *HIV Res Clin Pract.* Diciembre de 2020;21(6):182–90. doi: 10.1080/25787489.2020.1866846. Epub 6 de enero de 2021. Disponible en inglés: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/25787489.2020.1866846>.
49. Chen S, Xu Q, Wang J, Tan X. Efectos de los comprimidos de artesunato en la activación y reconstitución inmunitaria de los pacientes tratados con terapia antirretroviral de gran actividad con respuestas inmunitarias incompletas. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2 de junio de 2021. doi: 10.1089/AID.2020.0254. Epub antes de la versión impresa. Disponible en inglés: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/AID.2020.0254>.
50. Sociedad Internacional del Sida Iniciativa Hacia la Cura del VIH, AVAC, Grupo de Trabajo de Seguimiento de Recursos para la Investigación y el Desarrollo de la Prevención del VIH. Inversión mundial en investigación y desarrollo de la cura del VIH en 2019. Septiembre de 2020. Disponible en inglés: https://www.avac.org/sites/default/files/resource-files/GlobalInvestment_in_HIV_CureResearch_and_Development__2019.pdf.
51. Oficina de Investigación del SIDA. Año Fiscal (FY) 2021 Presupuesto de la Oficina de Investigación en SIDA del NIH / SIDA: catalizar las asociaciones para la prevención del VIH. 4 de agosto 2020. Disponible en inglés: https://www.oar.nih.gov/sites/default/files/FY21_OAR_PJ_Publication_508.pdf.
52. Justificación del Congreso de la solicitud de los NIH para el presupuesto del año fiscal (FY) 2022. 28 de mayo de 2021. Disponible en inglés: <https://officeofbudget.od.nih.gov/pdfs/FY22/br/2022%20CJ%20Overview%20Volume%20May%2028.pdf>.
53. Dandachi D, Geiger G, Montgomery MW, et al. Características, comorbilidades y resultados en un registro multicéntrico de pacientes con VIH y enfermedad por coronavirus-19. *Clin Infect Dis.* Septiembre de 2020;ciaa1339. doi: 10.1093/cid/ciaa1339. Epub antes de la versión impresa. Disponible en inglés: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7499544/>.
54. Hoffmann C, Casado JL, Härter G, et al. La inmunodeficiencia es un factor de riesgo de COVID-19 grave en personas que viven con el VIH. *HIV Med.* Mayo de 2021;22(5):372–8. doi: 10.1111/hiv.13037. Disponible en inglés: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hiv.13037>.