

# Terapia Génica para inmunidad para VIH. Mutación CCR5-Delta 32

## Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**





# Terapia Génica para inmunicidad para VIH. Mutación CCR5-Delta 32

## Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

### INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO  
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN  
de Tecnologías y Productos de Sistema Nervioso y Salud



EUSKO JAURLARITZA  
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA  
DEPARTAMENTO DE SALUD

**Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia**

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2023

Un registro bibliográfico de esta obra puede consultarse en el catálogo de la Biblioteca General del Gobierno Vasco:

<http://www.bibliotekak.euskadi.net/webOpac>

Edición: 2023

Internet: [www.euskadi.eus/publicaciones](http://www.euskadi.eus/publicaciones)

Edita: Ministerio de Sanidad  
Eusko Jauriaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco  
c/ Donostia-San Sebastián, 1 - 01010 Vitoria-Gasteiz

Fotocomposición: EPS Comunicación  
Herminio Madinabeitia, 18 - 01006 Vitoria-Gasteiz

NIPO: 133-23-037-2 (Ministerio de Sanidad)

Terapia Génica para inmunidad para VIH. Mutación CCR5-Delta 32. Gaizka Benguria Arrate, Iñaki Gutiérrez Ibarluzea, Lorea Galnares Cordero. Vitoria –Gasteiz. Ministerio de Sanidad / Jaurkitzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia, Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 2023.

1 archivo pdf; (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: 133-23-037-2 (Ministerio de Sanidad).

Este documento ha sido realizado por OSTEBA en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para el desarrollo de actividades del *Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS*, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 15 de noviembre de 2018 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 7 de diciembre de 2018).

Para citar este informe:

**Benguria-Arrate G, Gutiérrez-Ibarluzea I, Galnares-Cordero L.** Terapia Génica para inmunidad para VIH. Mutación CCR5-Delta 32. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2023. **Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA.**



# Índice de autores

**Gaizka Benguria-Arrate.** Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias, Coordinación de Gestión del Conocimiento y Evaluación, Osteba, Barakaldo, España.

**Iñaki Gutiérrez-Ibarluzea.** Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias, Coordinación de Gestión del Conocimiento y Evaluación, Osteba, Barakaldo, España.

**Lorea Galnares-Cordero.** Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias, Coordinación de Gestión del Conocimiento y Evaluación, Osteba, Barakaldo, España.

## Declaración de conflictos de intereses

Los autores y revisores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con este informe.

## Coordinación del proyecto

**Desarrollo científico y coordinación técnica:** Gaizka Benguria Arrate, Iñaki Gutiérrez Ibarluzea

**Búsqueda de la evidencia científica:** Lorea Galnares Cordero

**Coordinación y gestión administrativa:** Anaitz Leunda

**Edición y difusión:** Anaitz Leunda y Lorea Galnares

## Autor para correspondencia

**Gaizka Benguria Arrate:** [gbenguria@bioef.eus](mailto:gbenguria@bioef.eus)

# Índice

<b>Abreviaturas</b>	<b>9</b>
<b>Resumen estructurado</b>	<b>11</b>
<b>Structured summary</b>	<b>13</b>
<b>Laburpen egituratua</b>	<b>15</b>
<b>I. Introducción y Justificación</b>	<b>17</b>
<b>II. Objetivo</b>	<b>23</b>
<b>III. Material y Métodos</b>	<b>24</b>
<b>IV. Resultados</b>	<b>25</b>
<b>V. Discusión</b>	<b>30</b>
<b>VI. Conclusiones</b>	<b>31</b>
<b>VII. Referencias</b>	<b>33</b>
<b>Anexos</b>	
Anexo 1. Estrategia de búsqueda	37
Anexo 2. Tablas de evidencia	41

# Abreviaturas

- CCR5** – C-C quimiocina receptora de tipo 5
- $\Delta 32$**  – mutación de delección del alelo 32
- Cas9** – endonucleasa asociada a CRISPR
- CRISPR** – clustered regularly interspaced short palindromic repeats / repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas
- HSPC** – Hematopoietic stem and progenitor cell. Célula madre progenitora hematopoyética
- TALEN** – transcription activator-like effector nuclease / nucleasa de actividad similar a activador de transcripción
- TAR** – tratamiento antirretroviral
- TARGA** – tratamiento antirretroviral de alta eficacia
- VIH** – virus inmunodeficiencia humana
- ZFN** – zinc-finger nucleases / nucleasas con dedos de zinc



# Resumen estructurado

**Título:** Terapia Génica para inmunidad para VIH. Mutación CCR5-Delta 32

**Autores:** Benguria-Arrate G, Gutiérrez-Ibarluzea I, Galnares-Cordero L

**Palabras clave:** CCR5, hiv

**Fecha:** 2023

**Páginas:** 55

**Referencias:** 27

**Lenguaje:** Castellano, y resumen en castellano, inglés y euskera

## Introducción

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es una afección crónica provocada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Es una infección de transmisión sexual que también puede transmitirse por el contacto con sangre infectada u otras vías.

No existe cura para el VIH o SIDA, pero los fármacos, el tratamiento antirretroviral, pueden controlar la infección o prevenir el avance de la enfermedad. Actualmente, en lo que respecta al tratamiento de los pacientes con VIH, se ha obtenido evidencia firme de que el uso más temprano, tras confirmar diagnóstico y realizar evaluación clínica e independientemente del estadio clínico y número de linfocitos CD4, del tratamiento antirretroviral (TAR), se asocia a mejores resultados clínicos en las personas con infección por el VIH en comparación con el tratamiento más tardío.

Se está investigando con mayor atención la edición genética del CCR5. Los avances recientes demuestran que la infección de células susceptibles al VIH-1 se puede prevenir en personas que viven con el VIH-1, dirigiéndose al receptor de quimiocinas C-C tipo 5 (CCR5) que cumple muchas funciones en la respuesta inmunitaria humana y es un correceptor utilizado por el VIH-1 para entrar en las células inmunitarias.

## Objetivos

Evaluar la seguridad y eficacia de la terapia génica, en concreto la mutación CCR5-Delta 32 para la inmunidad en relación con el VIH.

## Metodología

Revisión de la literatura para la identificación de documentos de síntesis de evidencia (informes de evaluación o revisiones sistemáticas/metaanálisis) en bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas: International HTA Database (Inahta) y Cochrane Library (Wiley), así como en bases de datos generales: Medline (Pubmed) y Embase (OvidWeb), mediante el empleo de filtros específicos al tipo de publicación.

**Análisis económico:** Sí **(NO)** **Opinión de expertos:** Sí **(NO)**

## Resultados

Se han seleccionado 15 estudios de la búsqueda realizada.

Teniendo en cuenta que la presencia de la mutación Delta 32 en la manifestación fenotípica de la enfermedad es el control de la respuesta inflamatoria, ya que este control está relacionado con la progresión de enfermedades autoinmunes e infecciosas, CCR5 $\Delta$ 32, hasta la fecha, es la única mutación genética que bloquea completamente la infección por VIH-1 en humanos.

Hasta el momento, solo una persona en el mundo, “el paciente de Berlín”, se ha curado del VIH. Aunque se encontraron rastros de VIH en sus células, este nunca se reactivó. Las células trasplantadas de un donante CCR5 $\Delta$ 32 probablemente protegieron su sistema inmunológico. También recibió quimioterapia agresiva, irradiación corporal total y dos trasplantes de células madre.

Es necesario esperar a la publicación de diferentes resultados ya que el análisis de estudios genéticos sobre el VIH-1 puede proporcionar posibles direcciones innovadoras en medidas de diagnóstico, predictivas, terapéuticas y profilácticas.

## Conclusiones

Reemplazar el sistema inmunitario portador del VIH por un sistema inmunitario resistente al VIH parece ser la clave para curar el VIH. El objetivo es eliminar la mayor parte del reservorio latente que puede reinfectar las células T del huésped antes de que se pueda obtener in vivo la inmunidad específica contra el VIH. Y parece más probable que la cura se pudiera lograr solo en los casos en que el sistema inmunitario del donante erradicó el reservorio a través de un injerto contra el VIH.

Se necesitan datos clínicos adicionales para respaldar que el resultado terapéutico de las personas que se someten a la terapia dirigida a CCR5 será una cura funcional similar a la que se produjo en los pacientes de Berlín o Londres.

# Structured summary

**Title:** Gene therapy for immunogenicity in HIV. The CCR5-delta 32 mutation

**Authors:** Benguria-Arrate G, Gutiérrez-Ibarluzea I, Galnares-Cordero L

**Keywords:** CCR5, HIV

**Date:** 2023

**Number of pages:** 55

**References:** 27

**Languages:** Spanish, with a summary in English and Basque, as well as Spanish

## Introduction

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) is a chronic condition caused by the human immunodeficiency virus (HIV). It is considered a sexually transmitted infection that can also be transmitted through some other routes including contact with infected blood.

No cure has yet been found for HIV infection or AIDS, but antiretroviral drug therapy can manage the infection and stop progression of the disease. Currently, regarding the treatment of HIV-infected patients, there is strong evidence that, regardless of the clinical stage and CD4+ T-lymphocyte count, early antiretroviral therapy after confirmation of the diagnosis and clinical assessment is associated with better clinical outcomes in HIV-infected individuals than late treatment.

In this context, gene editing of C-C motif chemokine receptor 5 (CCR5) is receiving greater attention in research. Recent advances have demonstrated that it is possible to prevent infection of HIV-1 susceptible cells in individuals living with HIV-1 by targeting CCR5, which plays several roles in human immune response and is a co-receptor used by HIV-1 to enter immune cells.

## Objectives

To assess the safety and efficacy of gene therapy, specifically, related to the CCR5-delta 32 mutation and its impact on immunogenicity in HIV-infected patients.

## Methodology

A literature review was conducted to identify syntheses of evidence on the topic of interest (assessment reports, systematic reviews/meta-analyses) in databases specialised in systematic reviews (the International HTA Database [Inahta]) and the Cochrane Library [Wiley]), as well as in general databases (Medline [PubMed] and Embase [OvidWeb]), through the use of publication type filters.

**Economic analysis:** YES  **NO** **Expert opinion:** YES  **NO**

## Results

A total of 15 studies were included from the search.

The impact of a CCR5-delta 32 mutation on the phenotypic manifestation of the disease is the control of the inflammatory response, and such control is associated with the progression of autoimmune and infectious diseases, making this the only genetic mutation so far known to completely block HIV-1 infection in humans.

To date, very few people are considered to have been cured of HIV infection. In the case of the first, “the Berlin patient”, although traces of HIV were found in his cells, the virus did not rebound. It is likely that the transplanted cells from a CCR5-delta 32 donor protected his immune system. He also received aggressive chemotherapy, total body irradiation, and two stem cell transplants.

To draw more definitive conclusions, we need to wait for the publication of more data given that the analysis of genetic studies on HIV-1 may provide potential innovative avenues for diagnosis, prediction, therapy, and prophylaxis.

## Conclusions

Replacing an immune system carrying HIV with one resistant to HIV seems to be the key to curing this infection. The goal is to as far as possible eliminate the latent HIV reservoir including T cells that can reignite the infection in the host before being able to obtain specific immunity in vivo against this virus. And it does seem likely that a cure is only achieved in cases in which the donor’s immune system has eliminated the reservoir through a transplant from the donor resistant to HIV.

There is a need for further clinical data to support the view that the therapeutic outcomes in people who receive gene therapy targeting CCR5 will provide a similar functional cure to that observed in the Berlin, London, and Düsseldorf patients.

# Laburpen egituratua

**Izenburua:** GIBarekiko immunizitaterako terapia genikoa. CCR5-Delta 32 mutazioa

**Egileak:** Benguria-Arrate G, Gutiérrez-Ibarluzea I, Galnares-Cordero L

**Gako-hitzak:** CCR5, hiv

**Data:** 2023

**Orrialde kopurua:** 55

**Erreferentziak:** 27

**Hizkuntza:** Gaztelania, eta laburpena gaztelaniaz, ingelesez eta euskaraz

## Sarrera

Hartutako immunoeskasiaren sindromea (HIES) giza immunoeskasiaren birusak (GIB) eragindako afekzio kronikoa da. Sexu-transmisioko infekzioa da, baina infektatutako odolarekin edo beste bide batzuekin kontaktuan egonez ere transmititu daiteke.

GIBak edo HIESak ez du sendabiderik, baina farmakoen, erretrobirusen kontrako tratamenduak, infekzioa kontrola dezakete edo gaixotasunak aurrera egitea eragotzi. Gaur egun, GIBa duten pazienteen tratamenduari dagokionez, ebidentzia irmoa lortu da GIBaren infekzioa duten pertsonen artean erretrobirusen kontrako tratamendu (TAR) goiztiarra GIBak infektatutako pertsonen emaitza kliniko hobekin lotzen dela, beranduagoko tratamendurekin alderatuta, diagnostikoa baieztatu eta ebaluazio klinikoa egin ondoren, eta alde batera utzita fase klinikoa eta CD4 linfozitoen kopurua.

Arreta handiagoz ikertzen ari da CCR5en edizio genetikoa. Oraintsuko aurrerapenek erakusten dute GIB-1en eraginpean egon daitezkeen zelulen infekzioa prebenitu daitekeela GIB-1ekin bizi diren pertsonengan, 5 motako C-C kimiozinen hartzailera (CCR5) jota. Azken horrek funtzio asko betetzen ditu giza erantzun immunitarioan, eta GIB-1ek zelula immunitarioetan sartzeko erabiltzen duen kohartzaile bat da.

## Helburuak

Terapia genikoaren segurtasuna eta eraginkortasuna ebaluatzea, zehazki CCR5-Delta 32 mutazioarena, GIBarekiko immunizitaterako.

## Metodologia

Literatura berrikustea ebidentziaren sintesi-dokumentuak (ebaluazio-txostenak edo berrikuspen sistematikoak/metaanalisiak) berrikuspen sistematikoetan espezializatutako datu-baseetan identifikatzeko: International HTA Database (Inahta) eta Cochrane Library (Wiley), bai eta datu-base orokorrak ere: Medline (Pubmed) eta Embase (OvidWeb), argitalpen motaren iragazki espezifikoak erabiliz.

**Azterketa ekonomikoa:** BAI **EZ** **Adituen iritzia:** BAI **EZ**

## Emaitzak

Bilaketaren aurkitutako ikerketetatik 15 hautatu dira.

Kontuan hartuta gaixotasunaren adierazpen fenotipikoan Delta 32 mutazioaren presentzia hantura-erantzunaren kontrola dela —kontrol hori gaixotasun autoimmune eta infekziosoen gaizkitzearekin lotuta baitaigo—, CCR5Δ32, orain arte, gizakiengan GIB-1en bidezko infekzioa erabat blokeatzen duen mutazio genetiko bakarra da.

Orain arte, munduan zehar pertsona bakar bati sendatu zaio GIBa, “Berlingo pazienteari.” Haren zeluletan GIB arrastoak aurkitu baziren ere, birusa inoiz ez zen berriz aktibatu. CCR5Δ32 emale baten zelula transplantatuek, ziurrenik, haren sistema immunologikoa babestu zuten. Kimioterapia oldarkorra, gorputz-irradiazio osoa eta zelula amen bi transplante ere jaso zituen.

Hainbat emaitza argitaratu arte itxaron behar da; izan ere, GIB-1i buruzko azterketa genetikoan analisiak bide berritzaileak zabaldu ditzake diagnostiko-neurriei zein neurri prediktibo, terapeutiko eta profilaktikoei dagokienez.

## Ondorioak

GIBa duen sistema immunitarioa GIBarekiko erresistentea den sistema immunitario batekin ordeztzea da, antza denez, GIBa sendatzeko gakoa. Helburua da ostalariaren T zelulak berriz infekta ditzakeen gordailu latentearen zatirik handiena ezabatzea, GIBaren aurkako immunitate espezifikoak *in vivo* lortu aurretik. Eta litekeena da sendaketa soilik lortzea emalearen immunitate-sistemak gordailua GIBaren aurkako mentu edo injerto baten bidez desagerrarazi zuen kasuetan.

Datu kliniko gehigarriak behar dira CCR5erako terapia hartzen duten pertsonen emaitza terapeutikoa Berlingo edo Londresko pazienteengan gertatu zenaren antzeko sendaketa funtzionala izango dela bermatzeko.

# I. Introducción y Justificación

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es una afección crónica que pone en riesgo la vida provocada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Al dañar el sistema inmunitario, el VIH interfiere con la capacidad del cuerpo para actuar contra otras infecciones y/o enfermedades.

El VIH es una infección de transmisión sexual que también puede transmitirse por el contacto con sangre infectada u otras vías. Además, puede transmitirse de madre a hijo durante el embarazo, parto o la lactancia. Sin tratamiento farmacológico, es posible que pasen años hasta que el VIH debilita el sistema inmunitario hasta el punto de avanzar y causar finalmente el SIDA.

No existe cura para el VIH o SIDA, pero los fármacos, el tratamiento antirretroviral, pueden controlar la infección o prevenir el avance de la enfermedad. Los tratamientos antivirales para el VIH han reducido la cantidad de muertes por SIDA en todo el mundo, y las organizaciones internacionales están trabajando para aumentar la disponibilidad de medidas de prevención y de tratamiento en países con pocos recursos (1).

En España, el sistema de información sobre nuevos diagnósticos de VIH (SINIVIH) (2) recoge información sobre todos los nuevos diagnósticos de la infección que se producen en un territorio determinado. Actualmente, los datos obtenidos a través de este sistema son la mejor aproximación a la incidencia del VIH de que se dispone, aunque, por ser la infección asintomática, los nuevos diagnósticos de VIH incluyen no sólo infecciones recientes, sino también otras que se produjeron años atrás. La cobertura del SINIVIH alcanza el 100 % de la población española a partir del año 2013.

El Registro Nacional de sida (3) recoge información sobre los nuevos diagnósticos de sida y está implantado en toda España desde el inicio de la epidemia. Al proporcionar información sobre la infección avanzada por VIH, sus datos son muy útiles para evaluar la efectividad de la terapia antirretroviral de alta eficacia (TARGA).

Hasta el 30 de junio de 2021 se recibió la notificación de 1.925 nuevos diagnósticos de VIH en el año 2020, lo que representa una tasa de 4,07 por 100.000 habitantes sin ajustar por retraso en la notificación.

Los hombres suponen un 84,3 % de los nuevos diagnósticos y las tasas correspondientes para hombres y mujeres fueron 7 y 1,3/100.000 respectivamente.

La mediana de edad al diagnóstico de VIH fue de 36 años sin diferencias significativas entre hombres y mujeres.

La transmisión más frecuente entre hombres fue en aquellos que tienen sexo con hombres (55,2 %), seguida de la transmisión heterosexual (27,5 %).

Comparados estos datos con los del 2019, se observa un descenso del 41 % en los nuevos diagnósticos de VIH de 2020 notificados en 2021.

A nivel mundial es un problema que afecta a más de 37 millones de personas (4).

En el ciclo de vida del VIH, el ADN proviral se integra en el genoma de la célula huésped, y estas células permanecen infectadas de forma latente, incluso cuando la replicación viral se suprime con antirretrovirales. Cuando se interrumpe la terapia antirretroviral, la replicación viral se reanuda.

Estas células infectadas, en su mayor parte son linfocitos T CD4 y son el principal reservorio de infección. (5)

Actualmente, en lo que respecta al tratamiento de los pacientes con VIH, se ha obtenido evidencia firme de que el uso más temprano, tras confirmar diagnóstico y realizar evaluación clínica e independientemente del estadio clínico y número de linfocitos CD4, del tratamiento antirretroviral (TAR), se asocia a mejores resultados clínicos en las personas con infección por el VIH en comparación con el tratamiento más tardío (6). Este tratamiento es el estándar actual y es funcional para reducir la carga total de HIV eliminando continuamente los niveles detectables de virus del sistema y retrasando así la progresión de la enfermedad (7). Consiste en el uso de una combinación de tres o más fármacos antirretrovirales, fármacos que son cada vez más seguros y eficaces a la vez que más asequibles para los países de ingresos medios y bajos.

La finalidad de esta terapia antirretroviral consiste en reducir la cantidad de virus presentes en el organismo hasta un nivel no detectable con los análisis de sangre de rutina.

Los fármacos antirretrovirales que se utilizan con más frecuencia son (8):

- Inhibidores nucleosídicos/nucleotídicos de la transcriptasa inversa, también conocidos como análogos nucleosídicos, como *abacavir*, *emtricitabina* y *tenofovir*. Frecuentemente se combinan estos medicamentos para obtener mejores resultados.
- Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NNRTI, por sus siglas en inglés), como *efavirenz*, *etravirina* y *nevirapina*.

- Inhibidores de la proteasa (PI, por sus siglas en inglés), como *atazanavir*, *darunavir* y *ritonavir*.
- Inhibidores de la entrada, como *enfuvirtida* y *maraviroc*.
- Inhibidores de la integrasa, como *dolutegravir* y *raltegravir*.

El tratamiento clínico de la infección es cada vez más difícil debido a la generación de cepas resistentes y a los restos latentes estables de VIH-1 en diversos tejidos y células hematopoyéticas (7). Los desafíos que enfrentan los medicamentos actuales que forman parte de la terapia antirretroviral (TAR) establecida de por vida incluyen la toxicidad, el desarrollo de cepas de VIH-1 resistentes a los medicamentos, el costo del tratamiento y la incapacidad de erradicar el provirus de las células infectadas (4).

También existen algunos casos de cura de la infección por VIH. El conocido como “paciente de Berlín” (9) se corresponde con un individuo infectado por VIH que recibió trasplantes de células madre de un donante homocigoto CCR5 $\Delta$ 32 después de recibir radiación y quimioterapia para su leucemia mielocítica aguda, manteniendo más de 10 años de suspensión de su terapia antirretroviral con una carga vírica indetectable en su sangre y tejidos. Siguiendo el principio de este paciente, otros dos, conocidos como el de Londres y el de Düsseldorf podrían ser también declarados como curados (10).

Dos personas de Boston con VIH y linfoma, que eran heterocigotos para CCR5 $\Delta$ 32 recibieron trasplantes de células madre de donantes sin el CCR5 $\Delta$ 32 y al continuar con la terapia antirretroviral después del trasplante perdieron la seropositividad de los anticuerpos durante 4 y 2 años respectivamente.

Aún no está claro si la erradicación de los reservorios de VIH-1 de los pacientes anteriores se debió al propio trasplante alogénico o al intenso régimen de acondicionamiento que incluía la irradiación corporal total requerida para sus otras afecciones.

Desde la aparición de estos casos, se está investigando con mayor atención la edición genética del CCR5. Los avances recientes demuestran que la infección de células susceptibles al VIH-1 se puede prevenir en personas que viven con el VIH-1, dirigiéndose al receptor de quimiocinas C-C tipo 5 (CCR5) que cumple muchas funciones en la respuesta inmunitaria humana y es un coreceptor utilizado por el VIH-1 para entrar en las células inmunitarias (4).

Los receptores CCR5 junto con los CXCR4 son receptores de quimiocinas que desempeñan un papel importante en la entrada del VIH en las

células inmunitarias. Las quimiocinas pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G que contienen siete hélices transmembrana hidrofóbicas, y provocan efectos fisiológicos como la quimiotaxis, la regulación inmunitaria, la inmunidad antiviral, la regulación de la hematopoyesis y la angiogénesis, así como el crecimiento y el metabolismo celular, a través de determinadas vías de señalización (7).

La absorción del VIH requiere de una unión mediada por el receptor específico de la célula huésped, el CD4, en la superficie de los linfocitos T4, los macrófagos mononucleares y las células dendríticas, entre otros. A continuación, se genera un cambio conformacional y la unión al receptor de quimiocinas CCR5 en la superficie de la célula diana. Interrumpir esta interacción mediante la edición genética pudiera ser una intervención eficaz para prevenir la infección por el VIH.

El gen CCR5 se encuentra en el brazo corto del cromosoma 3 y codifica una proteína transmembrana tipo 7TM llamada C-C quimioquina receptora de tipo 5, que cruza la membrana siete veces, con cuatro péptidos en la parte extracelular y cuatro en la parte intracelular. El virus VIH se acopla a esta proteína para infectar una célula. La mutación  $\Delta 32$  es la delección de un segmento de 32 pares de bases en el gen CCR5. La mutación es homocigota si las dos copias del gen la presentan y heterocigota si solo una copia del gen la presenta (11).

Los receptores de quimiocinas de tipo C-C (CCR) reciben una segmentación de subclase basada en las quimiocinas que pueden reconocer. CCR5 se encuentra en linfocitos T, células B, microglía y células del linaje de monocitos/macrófagos. La expresión de CCR5 en las superficies de las células T designa la susceptibilidad al VIH/SIDA a través de la modificación en su activación. Este parámetro está determinado por la metilación del ADN en las regiones reguladoras cis o regiones cis de CCR5. CCR5 es el principal receptor de quimiocinas relacionado con la transmisión y progresión del VIH-1 (12).

Delta32 es una delección de 32 pares de bases en el gen destacado, del tipo frameshift en la región codificante (exón 3). Una mutación de cambio de marco es una inserción o eliminación de un nucleótido, en la que el número de pares de bases eliminados no es divisible por 3. Esto interfiere con la célula que lee la secuencia de ADN del gen en virtud del hecho de que la célula solo puede leer el marco triplete. En consecuencia, un codón de parada se introduce temprano en el gen y produce un receptor defectuoso (12).

Aproximadamente el 1% de la población europea tiene un genotipo CCR5 $\Delta 32$  homocigoto que conduce a la ausencia de expresión de CCR5 impartiendo una resistencia natural al HIV-1 (7).

La terapia génica con trasplante autólogo consiste en aislar células madre del paciente, inactivar el gen CCR5 modificando invitro los linfocitos T CD4 para posteriormente transferirlos de nuevo al propio paciente.

En los últimos años, la tecnología de edición de genes ZFN, TALEN y CRISP/Cas9 imitan la mutación natural CCRDelta32 y garantizan de forma permanente la ausencia de expresión de CCR5 en la superficie de las células diana del VIH.

Algunos estudios han investigado la inhibición de CCR5 extracelular a través de inhibidores de moléculas pequeñas o anticuerpos monoclonales, así como la prevención de la expresión de CCR5, a través de técnicas de edición de genes como, Transcription Activator-Like Effector Nucleases (TALENs), Zinc Finger Nucleases (ZFN), y repeticiones palindrómicas cortas agrupadas regularmente interespaciadas (CRISPR). Recientemente, CRISPR ha ganado más interés debido a que la eficacia y la falta de efectos fuera del objetivo (ediciones en otras regiones del genoma) permitieron una prevención más conveniente y sostenida de la expresión de CCR5, brindando algunos beneficios sobre otras terapias dirigidas a CCR5 extracelular (4).

Tanto la tecnología ZFN (Zinc Finger Nuclease) como TALEN (nucleasa efectora de tipo activador de la transcripción) son herramientas de ingeniería genética en la que una parte de la proteína reconoce una secuencia de ADN específica y otra parte corta el ADN. Desarrolladas uniendo una serie de dominios de unión al ADN más pequeños para reconocer una secuencia de ADN más larga. Este dominio de unión al ADN se fusiona con una nucleasa que cortará el ADN cercano. Se pueden utilizar para alterar secuencias de ADN.

La tecnología CRISP (repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas) se utiliza también para edición genética. Reconoce el ADN extraño mediante el emparejamiento complementario de bases con el ARN y, a continuación, escinde precozmente la doble cadena de ADN del virus con la ayuda de la endonucleasa asociada (Cas) a CRISPR para romper la doble cadena de ADN e impedir replicación y síntesis del virus.

Se han utilizado principalmente dos tipos de células principales en los experimentos de eliminación de CCR5: células madre y progenitoras hematopoyéticas (HSPC) y células T CD4+. Las HSPC brindan la ventaja de diferenciarse en macrófagos y células T CD4+ que podrían ser resistentes al VIH-1. Sin embargo, el uso práctico de las HSPC en individuos infectados por el VIH-1 se complica por (i) el daño causado a las HSPC y la función

hematopoyética en la médula ósea por su infección por el VIH-1, (ii) el daño al potencial de diferenciación de HSPC causadas por la alteración de estas células, y (iii) la rareza de las HSPC y la dificultad asociada de cultivarlas in vitro (4).

## II. Objetivo

Evaluar la seguridad y eficacia de la terapia génica, en concreto la mutación CCR5-Delta 32 para la inmunidad en relación con el VIH.

# III. Material y Métodos

Para dar respuesta al objetivo del presente estudio, se ha llevado a cabo una revisión de la literatura para la identificación de documentos de síntesis de evidencia [informes de evaluación o revisiones sistemáticas (RS) / metaanálisis (MA)] en las siguientes bases de datos de literatura médica:

- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas: International HTA Database (Inahta) y Cochrane Library (Wiley).
- Bases de datos generales: Medline (Pubmed) y Embase (OvidWeb), mediante el empleo de filtros específicos al tipo de publicación.

La búsqueda fue ejecutada en marzo de 2018. La estrategia incluía, entre otros, los siguientes términos en lenguaje libre y controlado: *CCR5* y *hiv*. La búsqueda se limitó temporalmente a aquellos estudios publicados a partir de 2010 y cuyo idioma fuera inglés o castellano. Se pueden consultar las estrategias de búsqueda detalladas por cada base de datos en el Anexo 1.

Posteriormente, para la localización de estudios originales primarios se han tomado como base RS/MA de más reciente publicación, actualizando la búsqueda solo a este tipo de publicaciones. Para ello, además de en Medline (Pubmed) y Embase (OvidWeb), también se realizaron búsquedas en bases de datos seleccionadas como Web of Science, Scopus o ScienceDirect.

Del mismo modo, se procedió a la revisión manual de las referencias de los trabajos incluidos con la finalidad de localizar aquellos estudios no recuperados en las búsquedas automatizadas.

Se realizó una actualización de la búsqueda en las bases de datos principales (Medline y Embase), con el objetivo de identificar nuevos estudios que se publicasen antes de la edición de este documento.

## IV. Resultados

La búsqueda realizada en las bases de datos electrónicas identificó 2272 estudios como potencialmente relevantes, una vez eliminados los duplicados. Excluidos aquellos que no cumplieron con los criterios de tipo de publicación, idioma y estudios en animales, se seleccionaron 1955 referencias para su lectura por título y resumen.

Tras una lectura detallada de los mismos, se identificaron 66 estudios para su lectura a texto completo. Finalmente, se seleccionaron 15 que cumplieron con los requisitos de inclusión para su análisis y valoración de la calidad.

Se realizaron dos actualizaciones de la búsqueda inicial, una en febrero de 2019 y otra en febrero de 2022. La primera actualización proporcionó 25 estudios para su lectura a texto completo y la segunda otros 41 estudios. De la búsqueda bibliográfica llevada a cabo. Se han seleccionado por tanto 15 estudios (5,7,10,12-19,21-24) que se describen en el anexo 2.

En una revisión sistemática de Santana et al (12) indican que la susceptibilidad genética del huésped a la infección, transmisión y gravedad de la enfermedad es variable entre individuos y poblaciones. Esto puede deberse a factores genéticos, epigenéticos, inmunológicos y/o ambientales. Este hecho puede deberse al bagaje genético que determina la variabilidad a través de la identidad genética diferenciada entre los individuos.

En este trabajo se expone una variabilidad de aspectos genéticos que relacionan polimorfismos asociados a la infección por VIH-1. Se enumeran los polimorfismos de un solo nucleótido en cuanto a diferentes perspectivas como la de susceptibilidad o protección del organismo humano frente a la infección por el VIH-1, en cuanto a severidad o retraso de la enfermedad, transmisión o diferentes tipos de asociaciones.

Teniendo en cuenta que la presencia de la mutación Delta 32 en la manifestación fenotípica de la enfermedad es el control de la respuesta inflamatoria, ya que este control está relacionado con la progresión de enfermedades autoinmunes e infecciosas, CCR5Δ32, hasta la fecha, es la única mutación genética que bloquea completamente la infección por VIH-1 en humanos.

En un metaanálisis de Ni et al (13), que incluye 24 estudios de casos y controles con 4786 pacientes con infección por VIH-1 y 6283 controles, y en el que se evalúa sistemáticamente la relación entre el polimorfismo

CCR5 $\Delta$ 32 y el riesgo de la infección por VIH-1, concluyen que los individuos homocigotos reducen significativamente la susceptibilidad al VIH-1 en los controles sanos. Se detectó también una asociación significativa en individuos caucásicos portadores del alelo Delta32. Sugieren por tanto con sus resultados que el alelo Delta32 confiere una posible protección contra el VIH-1, principalmente en grupos no infectados y expuestos.

Dos ensayos clínicos, de Romito et al (10) y Tebas et al (14) concluyen en la capacidad terapéutica e inmunológica para poder generar la mutación CCR5 $\Delta$ 32. El estudio de Romito et al (10) incide en la metodología de diseño del TALEN que permite la edición eficiente de CCR5 y en el caso de Tebas et al (14), se trata de un ensayo de tan solo 14 pacientes en el que evalúan el efecto de las células TCD4 editadas con el gen CCR5 en la respuesta de las células T específicas del VIH llegando a la conclusión de que esta edición puede llegar a ayudar en las estrategias de cura del VIH.

Romito et al (10) indican también que la edición del gen CCR5 en células autólogas representa un enfoque potente para proporcionar pacientes con células resistentes al VIH. Para ello, la edición del genoma con nucleasas programables, en particular, nucleasas con dedos de zinc (ZFN), nucleasas efectoras similares a la activación de la transcripción (TALEN), MegaTAL y las nucleasas CRISPR-Cas se han utilizado en varios estudios preclínicos y clínicos para alterar el gen CCR5 en células T CD4+ humanas primarias o células madre hematopoyéticas (HSC). Según los autores, la edición de CCR5 mediada por TALEN es eficaz y segura, lo que abre una ventana para diferentes aplicaciones terapéuticas. Los datos notifican que una baja frecuencia de edición de CCR5 no es suficiente para anular la infección por VIH, lo que pone de manifiesto que una disrupción eficiente que medie en los knockouts (desactivadores) génicos bialélicos es primordial para ver los efectos clínicos.

En las revisiones de Kou (15), Ding (16), Gupta (17) y Karuppusamy (7) se incide en el probable enfoque eficaz de los métodos de edición genética del CCR5 para la cura de la infección del VIH.

Kou et al (15) destacan el efecto a largo plazo de la técnica, así como la necesidad de utilizar esta tecnología en combinación con las terapias antirretrovirales tradicionales

Ding et al (16) describen algunas limitaciones como la toxicidad relacionada con los regímenes de acondicionamiento y que no siempre es factible que los pacientes con VIH sin cáncer hematológico se sometan a este tratamiento, y así el trasplante con células autólogas modificadas genéticamente combinado con regímenes de acondicionamiento más suaves se convierte automáticamente en una terapia alternativa.

Gupta et al (17) describen las diferentes terapias génicas que se están probando en humanos, una es la destrucción del receptor del CCR5 y la otra incluye la tecnología CRISP que aún se encuentra en las primeras pruebas. Es necesario esperar a la publicación de los resultados de diferentes ensayos en marcha para poder avanzar en base a esas estrategias.

Karuppusamy et al (7) también describen las diferentes estrategias que se están adoptando, así como las herramientas para la edición del gen CCR5 para crear HSPC. Concluyen que en general, el trasplante alogénico de células madre de un donante con genotipo  $\Delta 32$  es un enfoque prometedor para lograr la remisión del VIH-1. A su vez, este trasplante, está restringido por múltiples factores como pueden ser la disponibilidad de donantes, el rebote viral y los riesgos asociados al propio trasplante.

En una revisión de Mohamed (4), se concluye que teniendo en cuenta que varios factores están involucrados en la persistencia de la infección por VIH-1, incluido el establecimiento de reservorios virales latentes, se puede esperar que sea necesario un enfoque combinatorio para lograr al menos un control eficaz de la infección por VIH-1 independiente del TAR. se están investigando varias estrategias combinatorias novedosas que incluyen la inhibición del correceptor CCR5 como parte del enfoque. Estas terapias tienen como objetivo maximizar la prevención de células recién infectadas, para permitir un resultado mejor y más seguro para los pacientes infectados por el VIH-1 que eliminaría la necesidad de un TAR continuo.

En cuanto a estudios descriptivos, Jacobson et al (5) destacan una limitación importante en cuanto a que no existe un ensayo validado clínicamente que mida de forma fiable y con buena reproducibilidad el tamaño del reservorio celular latente por lo que tiene dificultad valorar si las intervenciones que se llevan a cabo tienen respuestas clínicamente significativas.

Xu et al (18) describen un caso en el que se logró un trasplante exitoso y un injerto a largo plazo de HSPC editadas con CRISPR.

En otro caso descrito por Gupta et al (19), estudian la situación a largo plazo del paciente de Londres, en quien se sigue observando una ausencia de replicación del VIH-1 en diferentes muestras. En esta línea destacan una serie de limitaciones en cuanto a la eficiencia de la edición de genes y en cuanto a datos de seguridad.

Ruznabahani et al (20) sugieren en su estudio que las células madre pluripotentes humanas artificialmente ablacionadas con CCR5 pueden utilizarse como una fuente atractiva para el trasplante de células madre alogénicas en las enfermedades inmunomediadas.

En cuanto a los datos de distribución de la frecuencia del genotipo CCR5Δ32, un estudio transversal de Donyavi et al (21) concluye que el alelo homocigoto no se detectó en la población seguida en el estudio.

Tampoco se detectó el alelo homocigoto en población india según un estudio de Kedage et al (22).

En otro estudio de Kulman et al (23) concluyen que las influencias de CCR5Δ32 deben evaluarse dentro del contexto de cada población, ya que la mezcla genética y las interacciones con otros alelos pueden alterar los efectos fenotípicos esperados atribuidos a CCR5Δ32.

Y un estudio de casos y controles con 3500 participantes aproximadamente y conducido por Wojta et al (24) en el que se investigaba si el polimorfismo CCR5Δ32 podría tener un efecto en el contexto de las enfermedades neurodegenerativas humanas, no se observa una asociación significativa entre el polimorfismo CCR5Δ32 y las enfermedades neurodegenerativas, si bien se observa una edad de inicio más temprana entre los pacientes con enfermedades neurodegenerativas que portaban el alelo CCR5Δ32.

Según datos del proyecto colaborativo IciStem (25) para guiar e investigar el potencial de cura del VIH en pacientes infectados por el VIH que requieren un alotrasplante de células madre para trastornos hematológicos, no se ha encontrado evidencia de un virus infeccioso durante meses en dos pacientes con VIH que suspendieron su medicación antiviral. Ambos pacientes se sometieron a un trasplante de células madre como parte de su tratamiento contra el cáncer. Las células del donante trasplantadas tenían un defecto genético (mutante CCR5Δ32), lo que da como resultado la ausencia de uno de los guardianes de entrada críticos que el VIH generalmente necesita para infectar las células. Uno de los pacientes llevaba (a fecha de publicación de los datos – 2019) 18 meses sin tratamiento anti-retroviral, por lo que se mostraba optimismo respecto a una posible cura. El otro caso de VIH fue indetectable después de 3,5 meses sin medicación antiviral.

Hasta el momento, solo una persona en el mundo, “el paciente de Berlín”, se ha curado del VIH. Aunque se encontraron rastros de VIH en sus células, este nunca se reactivó. Las células trasplantadas de un donante CCR5Δ32 probablemente protegieron su sistema inmunológico. También recibió quimioterapia agresiva, irradiación corporal total y dos trasplantes de células madre.

Investigadores del University College London y la Universidad de Cambridge, presentaron también un nuevo caso con una posible cura del

VIH en la Conferencia internacional sobre retrovirus e infecciones oportunistas (CROI) en Seattle (26). Su paciente de Londres (número 36 en la cohorte del estudio IciStem) no experimentó un rebote del VIH durante los 18 meses posteriores a dejar de tomar su medicación antiviral. Esta es la remisión del VIH en adultos más larga después del trasplante de células madre desde el paciente de Berlín. Por lo general, cuando las personas VIH+ interrumpen el tratamiento, el virus se recupera en el primer mes.

También investigadores de la Universidad de Düsseldorf presentaron una segunda posible cura del VIH después del trasplante de células madre. Este paciente dejó de usar su medicamento contra el VIH por un período más corto de 3,5 meses y también permaneció libre de VIH. En casos anteriores de interrupción del antirretroviral tras un trasplante de células madre sin la mutación CCR5Δ32, el virus repuntó a los 3, 8 y 10 meses, respectivamente.

En ambos pacientes solo se detectaron trazas de ADN del VIH con las técnicas más sensibles disponibles hasta la fecha, similar al caso del “paciente de Berlín.” Según los investigadores principales de IciStem, estos casos respaldan la investigación adicional de Terapia génica relacionada con CCR5.

Los casos muestran que, incluso con un solo trasplante, quimioterapia contra el cáncer leve y sin radiación, se puede lograr la remisión.

Hasta la fecha, hay 39 pacientes que están registrados en el programa IciStem y que han recibido un trasplante. IciStem tiene el programa más grande para investigar la cura del VIH después del trasplante de células madre y ha identificado a más de 22,000 donantes con el raro defecto del gen CCR5Δ32.

## V. Discusión

Teniendo en cuenta la literatura revisada para la elaboración de este informe, es importante destacar que, aunque las tecnologías de edición del genoma parecen ser prometedoras para el tema que nos ocupa en cuanto a la curación de los pacientes con VIH, es necesario, de momento, esperar a la publicación de diferentes trabajos que actualmente se encuentran en marcha en relación al trasplante de células madre, tanto de donantes homocigóticos CCR5 $\Delta$ 32 como aquellos que por diferentes tecnologías han sido mutados a estas características.

El poder de este tipo de tecnologías (CRISPR, etc.) no se limita a la corrección de mutaciones genéticas sino como en este caso, también se consideran como un método de aprovechamiento de los rasgos genéticos inherentes a algunas poblaciones.

Es necesario seguir discutiendo sobre los efectos protectores y perjudiciales de las mutaciones bien naturales u ocasionadas contribuyendo a conversaciones más allá de la reguladora, con consideraciones sobre la seguridad técnica de este tipo de tecnologías en humanos.

Sería interesante establecer unas directrices que delimitasen las líneas de investigación de la edición genética, y que los genes editados se limitasen a los que resolvieran problemas.

En todo caso, es necesario esperar a la publicación de diferentes resultados en relación con la condición que nos ocupa ya que el análisis de estudios genéticos sobre el VIH-1 puede proporcionar posibles direcciones innovadoras en medidas de diagnóstico, predictivas, terapéuticas y profilácticas. Dicha información es fundamental en la formulación de propuestas terapéuticas dirigidas a bloquear el establecimiento del VIH-1, ayudando a corroborar el enfrentamiento de la enfermedad a través de nuevos abordajes.

## VI. Conclusiones

Es posible que los dos casos de remisión viral a largo plazo sin tratamiento antirretroviral no ofrezcan un enfoque terapéutico generalizado para una cura funcional, pero sin duda han brindado información valiosa sobre los mecanismos subyacentes e inspirado nuevas investigaciones hacia el objetivo final. Los regímenes de tratamiento antirretroviral modernos han redefinido el diagnóstico del VIH hacia una enfermedad crónica, y su capacidad para detener la replicación viral activa podría ofrecer una oportunidad de erradicar el virus.

Varias estrategias terapéuticas dirigidas a CCR5, ya sea mediante el bloqueo del correceptor o mediante técnicas de edición de genes para inhibir su expresión, han demostrado el potencial de la ablación de CCR5 para inhibir la infección por VIH-1, al menos temporalmente (4).

El hecho de que las personas infectadas por el VIH y tratadas con tratamiento antirretroviral tengan un mayor riesgo de padecer efectos secundarios (26) obliga a estudiar más minuciosamente las opciones de tratamiento para el VIH.

El control de la infección por VIH-1 independiente del TAR a través de la orientación de CCR5 es prometedor, pero persisten importantes obstáculos para el desarrollo de una cura. Las características comunes de la infección por VIH-1, como el establecimiento de reservorios infectados de forma latente, la falta de practicidad de la administración de la terapia en sitios anatómicamente privilegiados y el desarrollo continuo de virus resistentes a los medicamentos continúan desafiando la eficacia de las estrategias de focalización de CCR5 (4).

Reemplazar el sistema inmunitario portador del VIH por un sistema inmunitario resistente al VIH parece ser la clave para curar el VIH. El objetivo es eliminar la mayor parte del reservorio latente que puede reinfectar las células T del huésped antes de que se pueda obtener in vivo la inmunidad específica contra el VIH. Y parece más probable que la cura se pudiera lograr solo en los casos en que el sistema inmunitario del donante erradicó el reservorio a través de un injerto contra el VIH.

Probablemente, la infusión de células T resistentes al VIH y específicas del VIH con la ayuda de la continuación del tratamiento antirretroviral para suprimir nuevas infecciones puede ser una ruta hacia una recuperación funcional (13).

Los aspectos genéticos influyen en la infección por VIH-1 en términos de variables de susceptibilidad, transmisión y progresión al SIDA. En esta perspectiva, nuevos estudios de asociación genómica con enfoques en estudios de cohortes, estudios de casos y controles, estudios transversales con mayor tamaño muestral o poblacional y con poblaciones de diferentes países o localidades aún no analizadas, pueden aclarar en qué medida la inmunogenética puede determinar en la manifestación y establecimiento del VIH-1, así como descifrar los mecanismos moleculares funcionales de la propagación del virus en las células (15).

Se necesitan datos clínicos adicionales para respaldar que el resultado terapéutico de las personas que se someten a la terapia dirigida a CCR5 será una cura funcional similar a la que se produjo en los pacientes de Berlín o Londres.

## VII. Referencias

- 1- VIH/Sida: Medlineplus Enciclopedia Médica [Internet]. U.S. National Library of Medicine. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000594.htm>
- 2- Vigilancia Epidemiológica [Internet]. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/home.htm>
- 3- Área de Vigilancia de VIH y Conductas de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH/sida en España: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - S. G. de Promoción de la Salud y Epidemiología / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; Madrid Nov 2014. <http://www.mssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/home.htm>
- 4- Mohamed H, Gurrola T, Berman R, Collins M, Sariyer IK, Nonnemacher MR, Wigdahl B. Targeting CCR5 as a Component of an HIV-1 Therapeutic Strategy. *Front Immunol.* 2022 Jan 20;12:816515. doi: 10.3389/fimmu.2021.816515.
- 5- Jacobson JM, Khalili K. Toward the Cure of HIV-1 Infection: Lessons Learned and Yet to be Learned as New Strategies are Developed. *AIDS Rev.* 2018;20(4):220-225. doi: 10.24875/AIDSRev.18000027.
- 6- Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales para el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH. Recomendaciones para un enfoque de salud pública. 2.a ed. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2018. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 7- Karuppusamy KV, Babu P, Thangavel S. The Strategies and Challenges of CCR5 Gene Editing in Hematopoietic Stem and Progenitor Cells for the Treatment of HIV. *Stem Cell Rev Rep.* 2021 Oct;17(5):1607-1618. doi: 10.1007/s12015-021-10145-7.
- 8- E. Gregory Thompson MD - Medicina interna & Adam Husney MD - Medicina familiar & Peter Shalit MD, PhD - Medicina interna.
- 9- Hütter G, Nowak D, Mossner M, Ganepola S, Müssig A, Allers K, Schneider T, Hofmann J, Kücherer C, Blau O, Blau IW, Hofmann WK, Thiel E. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2009 Feb 12;360(7):692-8. doi: 10.1056/NEJMoa0802905.

- 10- Romito M, Juillerat A, Kok YL, Hildenbeutel M, Rhiel M, Andrieux G, Geiger J, Rudolph C, Mussolino C, Duclert A, Metzner KJ, Duchateau P, Cathomen T, Cornu TI. Preclinical Evaluation of a Novel TALEN Targeting CCR5 Confirms Efficacy and Safety in Conferring Resistance to HIV-1 Infection. *Biotechnol J*. 2021 Jan;16(1):e2000023. doi: 10.1002/biot.202000023.
- 11- Villatoro F. La mutación CCR5-Δ32/Δ32 protege contra el SIDA pero podría reducir la esperanza de vida [Internet]. *La ciencia de la Mula Francis*. Available from: <https://francis.naukas.com/2019/06/08/la-mutacion-ccr5-%CE%B432-%CE%B432-protege-contra-el-sida-pero-podria-reducir-la-esperanza-de-vida/>
- 12- Santana DS, Silva MJA, de Marin ABR, Costa VLDS, Sousa GSM, de Sousa JG, Silva DC, da Cruz EC, Lima LNGC. The influence Between C-C Chemokine Receptor 5 (CCR5) Genetic Polymorphisms and the Type-1 Human Immunodeficiency Virus (HIV-1): a 20 years review. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2022 Oct 13. doi: 10.1089/AID.2022.0111.
- 13- Ni J, Wang D, Wang S. The CCR5-Delta32 Genetic Polymorphism and HIV-1 Infection Susceptibility: a Meta-analysis. *Open Med (Wars)*. 2018 Oct 16;13:467-474. doi: 10.1515/med-2018-0062.
- 14- Tebas P, Jadowsky JK, Shaw PA, Tian L, Esparza E, Brennan AL, Kim S, Naing SY, Richardson MW, Vogel AN, Maldini CR, Kong H, Liu X, Lacey SF, Bauer AM, Mampe F, Richman LP, Lee G, Ando D, Levine BL, Porter DL, Zhao Y, Siegel DL, Bar KJ, June CH, Riley JL. CCR5-edited CD4+ T cells augment HIV-specific immunity to enable post-rebound control of HIV replication. *J Clin Invest*. 2021 Apr 1;131(7):e144486. doi: 10.1172/JCI144486.
- 15- Kou J, Kuang YQ. Mutations in chemokine receptors and AIDS. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2019;161:113-124. doi: 10.1016/bs.pmbts.2018.10.001.
- 16- Ding J, Liu Y, Lai Y. Knowledge From London and Berlin: Finding Threads to a Functional HIV Cure. *Front Immunol*. 2021 May 27;12:688747. doi: 10.3389/fimmu.2021.688747.
- 17- Gupta PK, Saxena A. HIV/AIDS: Current Updates on the Disease, Treatment and Prevention. *Proc Natl Acad Sci India Sect B Biol Sci*. 2021;91(3):495-510. doi: 10.1007/s40011-021-01237-y.

- 18- Xu L, Wang J, Liu Y, Xie L, Su B, Mou D, Wang L, Liu T, Wang X, Zhang B, Zhao L, Hu L, Ning H, Zhang Y, Deng K, Liu L, Lu X, Zhang T, Xu J, Li C, Wu H, Deng H, Chen H. CRISPR-Edited Stem Cells in a Patient with HIV and Acute Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2019 Sep 26;381(13):1240-1247. doi: 10.1056/NEJMoa1817426.
- 19- Gupta RK, Peppas D, Hill AL, Gálvez C, Salgado M, Pace M, McCoy LE, Griffith SA, Thornhill J, Alrubayyi A, Huyveneers LEP, Nastouli E, Grant P, Edwards SG, Innes AJ, Frater J, Nijhuis M, Wensing AMJ, Martínez-Picado J, Olavarria E. Evidence for HIV-1 cure after CCR5Δ32/Δ32 allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation 30 months post analytical treatment interruption: a case report. *Lancet HIV*. 2020 May;7(5):e340-e347. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30069-2.
- 20- Hosseini Rouzbahani N, Kaviani S, Vasei M, Soleimani M, Azadmanesh K, Nicknam MH. Generation of CCR5-ablated Human Induced Pluripotent Stem Cells as a Therapeutic Approach for Immune-mediated Diseases. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2019 Jun 8;18(3):310-319. doi: 10.18502/ijaai.v18i3.1124.
- 21- Donyavi T, Bokharaei-Salim F, Nahand JS, Garshasbi S, Esghaei M, Sadeghi M, Jamshidi S, Khanaliha K. Evaluation of CCR5-Δ32 mutation among individuals with high risk behaviors, neonates born to HIV-1 infected mothers, HIV-1 infected individuals, and healthy people in an Iranian population. *J Med Virol*. 2020 Aug;92(8):1158-1164. doi: 10.1002/jmv.25658.
- 22- Kedage, Vinayak. (2020). Mutation of CCR5 Delta 32 in Umbilical Cord Blood Samples: Future Potential for HIV-1 Cure. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 14. KC01-03. 10.7860/JCDR/2020/43618.13727.
- 23- Kulmann-Leal B, Ellwanger JH, Chies JAB. CCR5Δ32 in Brazil: Impacts of a European Genetic Variant on a Highly Admixed Population. *Front Immunol*. 2021 Dec 10;12:758358. doi: 10.3389/fimmu.2021.758358.
- 24- Wojta KJ, Ayer AH, Ramos EM, Nguyen PD, Karydas AM, Yokoyama JS, Kramer J, Lee SE, Boxer A, Miller BL, Coppola G. Lack of Association Between the CCR5-Delta32 Polymorphism and Neurodegenerative Disorders. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2020 Jul-Sep;34(3):244-247. doi: 10.1097/WAD.0000000000000367.
- 25- <https://www.icistem.org/>

- 26- Gupta, R.K., Abdul-Jawad, S., McCoy, L.E. *et al.* HIV-1 remission following CCR5 $\Delta$ 32/ $\Delta$ 32 haematopoietic stem-cell transplantation. *Nature* 568, 244–248 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1027-4>
- 27- Lee PH, Keller MD, Hanley PJ, Bollard CM. Virus-Specific T Cell Therapies for HIV: Lessons Learned From Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Jul 7;10:298. doi: 10.3389/fcimb.2020.00298.

# Anexos

## Anexo 1. Estrategia de búsqueda

### TERAPIA GENÉTICA PARA INMUNICIDAD PARA VIH. MUTACIÓN CCR5 – DELTA32

**Fecha de búsqueda, octubre 2018**

#### **Medline, vía Pubmed**

- |     |   |            |
|-----|---|------------|
| #1  | Search “HIV”[Mesh] OR “HIV Infections”[Mesh]  |            |
| #2  | Search ((hiv[Title/Abstract] OR aids[Title/Abstract]) OR (human[Title/Abstract] AND inmunodeficienc*[Title/Abstract] AND virus*[Title/Abstract]))   |            |
| #3  | Search #1 OR #2   | 415261     |
| #4  | Search “Receptors, CCR5”[Mesh] OR “Receptors, CCR5/genetics”[Mesh]  |            |
| #5  | Search (ccr5[Title/Abstract])   |            |
| #6  | Search #4 OR #5   |            |
| #7  | Search ( $\Delta$ 32[Title/Abstract] OR (delta[Title/Abstract] AND 32[Title/Abstract])) OR (CD4[Title/Abstract] AND (cell[Title/Abstract] OR cells[Title/Abstract]))  |            |
| #8  | Search #6 AND #7  | 3588       |
| #9  | Search “Genetic Therapy”[Mesh]  |            |
| #10 | Search “Sequence Deletion”[Mesh] OR “Mutation”[Mesh]  |            |
| #11 | Search “Cell Separation”[Mesh] OR “Stem Cell Transplantation”[Mesh] OR “Gene Editing”[Mesh]   |            |
| #12 | Search (therap*[Title/Abstract] OR mutat*[Title/Abstract] OR delet*[Title/Abstract] OR eliminat*[Title/Abstract] OR edit*[Title/Abstract] OR transplant*[Title/Abstract] OR separat*[Title/Abstract] OR modificat*[Title/Abstract]) |            |
| #13 | Search #9 OR #10 OR #11 OR #12  | 5305182    |
| #14 | Search #3 AND #8 AND #13  | 1447       |
| #15 | Search #14 Filters: Publication date from 2010/01/01  | <b>584</b> |

## Embase, vía OvidWeb

- 1 Human immunodeficiency virus/ or Human immunodeficiency virus infection/
- 2 (hiv or aids).ab,kw,ti.
- 3 (human and immunodeficienc\* and virus\*).ab,kw,ti.
- 4 1 or 2 or 3 523965
- 5 chemokine receptor CCR5/
- 6 ccr5.ab,kw,ti.
- 7 5 or 6
- 8 “Δ32”.ab,kw,ti.
- 9 (delta and “32”).ab,kw,ti.
- 10 (cd4 and (cell or cells)).ab,kw,ti.
- 11 8 or 9 or 10
- 12 7 and 11 4915
- 13 gene therapy/
- 14 mutation/
- 15 gene deletion/ or gene mutation/
- 16 cell separation/
- 17 stem cell transplantation/
- 18 (therap\* or mutat\* or delet\* or eliminat\* or edit\* or transplant\* or separat\* or modificat\*).ab,kw,ti.
- 19 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 6855264
- 20 4 and 12 and 19 1749
- 21 limit 20 to yr=”2010 -Current” **940**

## Cochrane Library

- #1 MeSH descriptor: [HIV] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [HIV Infections] explode all trees
- #3 (hiv OR aids):ti,ab,kw OR (human AND immunodeficienc\* AND virus\*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #4 #1 OR #2 OR #3 30834
- #5 MeSH descriptor: [Receptors, CCR5] explode all trees
- #6 MeSH descriptor: [Receptors, CCR5] explode all trees and with qualifier(s): [genetics - GE]
- #7 (ccr5):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #8 #5 OR #6 OR #7

#9	(Δ32):ti,ab,kw OR (delta AND 32):ti,ab,kw OR (cd4 AND (cell OR cells)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	
#10	#8 AND #9	103
#11	MeSH descriptor: [Genetic Therapy] explode all trees	
#12	MeSH descriptor: [Sequence Deletion] explode all trees	
#13	MeSH descriptor: [Mutation] explode all trees	
#14	MeSH descriptor: [Cell Separation] explode all trees	
#15	MeSH descriptor: [Stem Cell Transplantation] explode all trees	
#16	MeSH descriptor: [Gene Editing] explode all trees	
#17	(therap* OR mutat* OR delet* OR eliminat* OR edit* OR transplant* OR separat* OR modificat*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	
#18	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	620976
#19	#4 AND #10 AND #18	78
#20	#19 with Cochrane Library publication date Between Jan 2010 and Dec 2018	<b>64</b>

### Web of Science

#1	TEMA: (hiv OR aids)	1.497.740
#2	TEMA: (ccr5) AND TEMA: ((Δ32) OR (delta AND 32))	
#3	TEMA: (ccr5) AND TEMA: (cd4 AND (cell OR cells))	
#4	#2 OR #3	5.926
#5	TEMA: (therap* OR mutat* OR delet* OR eliminat* OR edit* OR transplant* OR separat* OR modificat*)	17.064.335
#6	#1 AND #4 AND #5	3.025
#7	#6 Refinado por: AÑOS DE PUBLICACIÓN: (2018 OR 2012 OR 2017 OR 2011 OR 2016 OR 2010 OR 2015 OR 2014 OR 2013)	<b>1.382</b>

### Scopus

1	TITLE-ABS-KEY hiv OR aids)	533,785 document results
2	(TITLE-ABS-KEY ccr5) AND TITLE-ABS-KEY ((δ32) OR (delta AND 32)))	
3	(TITLE-ABS-KEY (ccr5) AND TITLE-ABS-KEY (cd4 AND (cell OR cells)))	
4	#2 OR #3	5,228 document results

- 5 TITLE-ABS-KEY (therap\* OR mutat\* OR delet\*  
OR eliminat\* OR edit\* OR transplant\* OR separat\*  
OR modificat\*) 11,288,938 document results
- 6 #1 AND #4 AND #5 2,099 document results
- 7 #6 AND (LIMIT-TO (PUBYEAR, 2018)  
OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2017)  
OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2016)  
OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2015)  
OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2014)  
OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2013)  
OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2012)  
OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2011)  
OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2010)) **1,004** document results

### **ScienceDirect**

hiv AND (ccr5 AND ( $\Delta$ 32 OR (delta AND 32)  
OR (cd4 AND (cell OR cells) (2010-2018)) **426**

## Anexo 2. Tablas de evidencia

Ref	Estudio	Diseño	Pacientes	Objetivos	Resultados	Conclusiones
5	Jacobson et al 2018	Descriptivo		Repasar los retos con nuevos enfoques potenciales que pueden adoptarse para avanzar en la capacidad de eliminar una infección activa en un individuo.	Una pausa en la terapia antirretroviral sigue siendo la mejor herramienta disponible en la actualidad para evaluar si la intervención que se está probando ha tenido alguna respuesta clínicamente significativa para efectuar una curación.	Desde el punto de vista actual, parece que la estrategia más eficaz es la que combina la inactivación genética de los genomas virales latentes con un ataque inmunitario eficaz dirigido a VIH. Una de las principales limitaciones de la investigación sobre la cura del VIH-1 es la ausencia de un ensayo validado clínicamente que mida de forma fiable y con buena reproducibilidad el tamaño del reservorio celular latente.

.../...

.../...

Ref	Estudio	Diseño	Pacientes	Objetivos	Resultados	Conclusiones
7	Karuppasamy et al 2021	Revisión	Pacientes HIV	<p>Delinear las estrategias adoptadas para la edición del gen CCR5 y discutir los desafíos asociados con el desarrollo de HSPC manipuladas con CCR5 para la terapia génica de la infección por VIH.</p>	<p>El trasplante allogénico con células madre y progenitoras hematopoyéticas (HSPC) que tienen una delección de 32 pb en el gen del receptor de quimiocinas 5 (CCR5 Δ32) demostró una remisión exitosa del VIH en los pacientes de Berlín y Londres, y destacó que el trasplante de HSPC sin CCR5 es un enfoque prometedor para una remisión del VIH a largo plazo. El advenimiento de las tecnologías de edición de genes ofrece una nueva opción para generar HSPC autólogas o alogénicas con ablación CCR5 ex vivo para el trasplante de células madre en pacientes con VIH. Muchos grupos están intentando la interrupción de CCR5 en HSPC usando varias estrategias de edición de genes.</p>	<p>La secuenciación del exoma completo junto con el genotipado del genoma completo ha demostrado que no hay mayores riesgos de mortalidad para los individuos homocigotos Δ32 CCR5 en comparación con los individuos CCR5 positivos. De ahora en adelante, generar el genotipo nulo CCR5 ha sido un objetivo principal en el campo de la terapia génica del VIH. Se están empleando varias herramientas y estrategias de edición de genes para crear HSPC editadas con CCR5. Los desafíos clave en la traducción de este enfoque parecen ser la presencia del virus tónico X4, la movilización de HSPC, la calidad de las células para la manipulación y la eficiencia de la edición de genes. La selección cuidadosa de pacientes que acaban de comenzar con TAR puede evitar problemas asociados con el rebote viral tónico CXCR4. La movilización de HSPC y la calidad del producto movilizado pueden ser un obstáculo, pero la infusión incluso de dosis bajas de HSPC editadas con CCR5 aún podría proporcionar beneficios.</p>

.../...

.../...

Ref	Estudio	Diseño	Pacientes	Objetivos	Resultados	Conclusiones
10	Romito et al 2021	Ensayo	Pacientes con VIH	Presentar un TALEN diseñado que permita la edición eficiente de CCR5 en células hematopoyéticas.	Después de transferir el ARNm que codifica TALEN a células T CD4+ primarias mediante electroporación, se interrumpieron hasta el 89% de los alelos CCR5. El genotipado confirmó la estabilidad genética de las células editadas, y los análisis fuera del objetivo de todo el genoma establecieron la ausencia de eventos mutagénicos relevantes. Al desafiar las células T editadas con VIH con tropismo R5, observamos protección de una manera dependiente de la dosis. Las evaluaciones funcionales no revelaron diferencias significativas entre las células T CD4+ editadas y de control en términos de proliferación y su capacidad para secretar citocinas ante estímulos exógenos.	Se ha diseñado con éxito un TALEN altamente activo y altamente específico para interrumpir CCR5, allanando el camino para su aplicación clínica en injertos de células madre hematopoyéticas.

.../...

.../...

Ref	Estudio	Diseño	Pacientes	Objetivos	Resultados	Conclusiones
12	Santana et al 2022	Revisión sistemática	Pacientes infectados por VIH-1	Describir la evidencia científica que relaciona la influencia de los polimorfismos CCR5 en estudios de asociación para la susceptibilidad, severidad y transmisibilidad de la enfermedad del VIH-1.	La susceptibilidad genética del huésped a la infección, transmisión y gravedad de la enfermedad es variable entre individuos y poblaciones. Esto puede deberse a factores genéticos, epigenéticos, inmunológicos y/o ambientales. Este hecho puede deberse al bagaje genético que determina la variabilidad a través de la identidad genética diferenciada entre los individuos.	Esta revisión proporciona información que genera las variantes polimórficas de CCR5 como un gen potencial de interés para la asociación con la enfermedad. Las variantes polimórficas de CCR5 pueden influir decisivamente en los aspectos genéticos de la infección por VIH-1 a través de cambios en la señalización transcripcional, la regulación a la baja de la expresión génica y la sobreactivación del proceso inflamatorio.

.../...

.../...

Ref	Estudio	Diseño	Pacientes	Objetivos	Resultados	Conclusiones
13	Jun Ni et al 2018	Metaanálisis	4786 pacientes con infección VIH y 6283 controles	Evaluar la relación entre el polimorfismo CCR5-Delta32 y el riesgo de la infección por VIH-1.	Existe una relación significativa entre el polimorfismo CCR5-Delta32 y el riesgo de infección por VIH-1 en la población total. En el modelo genético de heterocigotos CCR5-Delta32, se detecta un aumento estadísticamente significativo de la susceptibilidad a la infección por VIH-1 (OR = 1,16, IC del 95% = 1,02-1,32, P = 0,024) para el control saludable. Mientras se ha encontrado una reducción significativa del riesgo de infección por VIH-1 en el modelo genético homocigoto Delta32 (OR = 0,25, IC del 95% = 0,09-0,68, P = 0,006). En sujetos sanos, el polimorfismo CCR5-delta puede tener efectos protectores contra la infección por VIH-1 solo en los individuos homocigotos Delta32 (OR = 0,25, IC del 95% = 0,09-0,68, P = 0,006). En el análisis estratificado por población de la UE, los resultados demostraron que el polimorfismo CCR5-Delta32 puede tener efectos protectores contra la susceptibilidad a la infección por VIH-1 en los portadores del alelo Delta32 (OR = 0,71, IC del 95% = 0,54-0,94, P = 0,015).	El genotipo homocigoto CCR5-Delta32 confiere una posible protección contra la infección por VIH-1, especialmente en la población expuesta no infectada. Sin embargo, esta conclusión debe ser confirmada por estudios multicéntricos y a gran escala basados en múltiples grupos étnicos.

.../...

.../...

Ref	Estudio	Diseño	Pacientes	Objetivos	Resultados	Conclusiones
14	Tebas et al 2020	Ensayo clínico	14 personas con VIH cuya carga viral estaba bien controlada con antiretrovirales terapia (ART).	El objetivo del ensayo fue desarrollar enfoques basados en ARN para administrar la nucleasa con ácidos de zinc (ZFN), evaluar el efecto de las células T CD4+ editadas con el gen CCR5 en la respuesta de las células T específicas del VIH, probar la capacidad de las células T editadas con el gen CCR5 infundidas células para retrasar el rebote viral durante la interrupción del tratamiento analítico, y determinar si los individuos heterocigotos para CCR5 Δ32 se beneficiarían preferentemente.	La infusión de células T CD4+ fue bien tolerada, sin efectos adversos graves. Se observa un retraso modesto en el tiempo de rebote viral en relación con los controles históricos; sin embargo, 3 de los 14 individuos, 2 de los cuales eran heterocigotos para CCR5 Δ32, mostraron un control de rebote postviral de la viremia, antes de perder finalmente el control de la replicación viral. Curiosamente, solo estos individuos tuvieron una restauración sustancial de las respuestas de células T CD8+ específicas del VIH.	Estos hallazgos demuestran cómo la infusión de células T CD4+ editadas con el gen CCR5 podría ayudar a las estrategias de cura del VIH al aumentar las respuestas inmunitarias específicas del VIH preexistentes.  El apoyo a esta hipótesis se podría lograr en un ensayo clínico de fase I en curso que está probando la infusión de hasta 10 mil millones de células T que expresan CAR- CD4+ tratadas con CCR5 ZFN.

.../...

.../...

Ref	Estudio	Diseño	Pacientes	Objetivos	Resultados	Conclusiones
15	Kou et al 2019	Revisión	Pacientes con VIH	Revisión de tres métodos de edición genética del CCR5: nucleasas de dedo de Zinc (ZFNs), nucleasas efectoras tipo activador de la transcripción (TALENs) y el sistema de repetición palindrómica corta agrupada y regularmente interespaciada (CRISPR)-Cas9.	La interrupción simultánea de CXCR4 y CCR5 mediante tecnologías de edición del genoma puede proporcionar un enfoque eficaz para la cura de la infección por VIH-1 con efecto a largo plazo y sin citotoxicidad.	El progreso de la investigación es lento. El principal enfoque es la terapia antirretroviral combinada, que sólo es eficaz a largo plazo cuando se utilizan múltiples agentes antirretrovirales. Por lo tanto, las estrategias dirigidas a receptores de quimioquinas sólo pueden tener éxito si se combinan con las terapias antirretrovirales tradicionales, en lugar de utilizarse sólo.

.../...

.../...

Ref	Estudio	Diseño	Pacientes	Objetivos	Resultados	Conclusiones
16	Ding et al 2021	Revisión	Pacientes con VIH	Discutir el progreso creciente de la terapia génica de células madre hematopoyéticas basada en correceptores, cART, regímenes de acondicionamiento más suaves y estrategias de choque y muerte que tienen implicaciones importantes para el diseño de estrategias potenciales con el objetivo de lograr una cura funcional para la mayoría de las personas con VIH.	A pesar del notable potencial curativo del alo-TPH CCR5D32, existen limitaciones aparentes. Estos incluyen la baja incidencia del alelo CCR5D32 y la pequeña posibilidad de encontrar un donante apropiado, así como la toxicidad relacionada con los regímenes de acondicionamiento y los riesgos asociados con la GvHD. Por lo tanto, no siempre es factible que los pacientes con VIH sin cáncer hematológico se sometan a este tratamiento, y el trasplante con células autólogas modificadas genéticamente combinado con regímenes de acondicionamiento más suaves se convierte automáticamente en una terapia alternativa.	El conocimiento de los pacientes de Londres y Berlín tiene implicaciones importantes no solo para identificar los factores potenciales implicados en la remisión del VIH a largo plazo, que orquestan la obtención de un efecto antiviral duradero, sino también para proporcionar evidencia directa de que la monoterapia actual no es suficiente para lograr la cura del VIH.  Se necesitan estudios futuros para continuar desentrañando el mecanismo molecular subyacente de estos dos casos y determinar cuidadosamente los parámetros relacionados en situaciones que involucran cART, terapia génica basada en HSC, regímenes de acondicionamiento más suaves, estrategias de choque y muerte, así como otros enfoques prometedores, y diseñar así una opción práctica para la mayoría de los pacientes con VIH para una cura funcional.

.../...

.../...

Ref	Estudio	Diseño	Pacientes	Objetivos	Resultados	Conclusiones
17	Gupta et al 2021	Revisión		Identificar los obstáculos y la necesidad de superarlos para cerrar la brecha entre la corriente investigación y posibles curas futuras para el VIH.	Hay dos terapias génicas que se están probando en humanos: una es para destruir el receptor CCR5 de las células inmunitarias de las personas infectadas con el VIH y la otra terapia incluye la tecnología CRISPR, que aún se encuentra en las primeras pruebas. Esta mutación no protege necesariamente a la persona contra todos los tipos de VIH. Se encontró que en uno de los pacientes que había recibido el tratamiento de médula ósea, se encontró que tenía la forma trópica CXCR4. Utiliza un tipo diferente de receptor para entrar e infectar las células. Sin embargo, no se sabía si este virus se adquirió después del tratamiento o si algunos pacientes contraen una pequeña cantidad de virus con tropismo CXCR4 que comienza a multiplicarse cuando otros tipos no están presentes.	La investigación del VIH continúa en muchos frentes que podrían proporcionar los mismos resultados y solo algunos de los cuales se basan en la mutación CCR5 delta 32, que debe explorarse extensamente. Hay muchas estrategias que están en las primeras etapas de desarrollo. El proceso científico puede ser lento pero si se hace correctamente, se pueden hacer avances para encontrar una cura escalable.

.../...

.../...

Ref	Estudio	Diseño	Pacientes	Objetivos	Resultados	Conclusiones
18	Lei Xu et al 2019	Descripción de un caso	Paciente con infección por VIH-1 en quien se había desarrollado una leucemia linfoblástica aguda.	Evaluar la seguridad y factibilidad del trasplante de CRISPR-HSPC modificadas con Cas9 en pacientes VIH-1 positivos con cáncer hematológico.	Se logró un trasplante exitoso y un injerto a largo plazo de HSPC editadas con CRISPR, el porcentaje de interrupción de CCR5 en los linfocitos fue solo de aproximadamente el 5%.	Se describió el injerto a largo plazo de células CD34+ CCR5 CRISPR editadas después del trasplante allogenico de células madre, lo que dio lugar a menos del 8% de alteración genética en el genoma de las células circulantes de la médula ósea, y no se observaron efectos secundarios. Es necesario seguir investigando este enfoque.

.../...

.../...

Ref	Estudio	Diseño	Pacientes	Objetivos	Resultados	Conclusiones
19	Gupta et al 2020	Descripción de un caso	Paciente de Londres	Estudiar la situación a largo plazo del paciente descrito.	Se observa en el paciente de Londres una ausencia de replicación del VIH-1 en muestras de sangre, líquido cefalorraquídeo, semen, tejido intestinal y tejido linfóide hasta 30 meses después de la interrupción del tratamiento de la terapia antirretroviral. Los restos de secuencias integradas de ADN del VIH-1 que es poco probable que sean capaces de producir virus permanecen en muestras de tejido y pueden considerarse como los llamados fósiles. Los anticuerpos contra la proteína de la cubierta del VIH-1 siguen siendo positivos.	La remisión a largo plazo del VIH-1 se puede lograr usando regímenes farmacológicos de intensidad reducida con un procedimiento de alo-HSCT CCR5Δ32/Δ32 sin irradiación corporal total. La evidencia de una infección por VIH pasada podría persistir de manera análoga a las respuestas de anticuerpos a otras infecciones virales que se han eliminado.  A pesar de mostrar que los enfoques dirigidos por CCR5 pueden conducir a la remisión a largo plazo del VIH-1, quedan varias barreras por superar (por ejemplo, la eficiencia de la edición de genes y datos de seguridad sólidos) antes de que la edición de genes CCR5 pueda usarse como una estrategia de cura escalable para el VIH. - 1.

.../...

.../...

Ref	Estudio	Diseño	Pacientes	Objetivos	Resultados	Conclusiones
21	Donyavi et al 2020	Encuesta transversal	140 iraníes sanos (Anti-VIH y ARN del VIH negativos), 76 individuos con infección por VIH-1 (Anti-VIH y ARN del VIH positivos), 71 personas con conductas de alto riesgo (todas ellas eran Ab anti-VIH y ARN del VIH negativo) y 84 recién nacidos de madres infectadas por el VIH-1 en el proyecto de prevención de la transmisión maternoinfantil (PTMI) (todos los recién nacidos eran VIH-1 negativos).	Investigar la frecuencia del genotipo CCR5-Δ32 en la población estudiada	El alelo del homocigoto CCR5-Δ32 no se detectó en los cuatro grupos de estudio, y no se observaron diferencias significativas en la frecuencia del alelo heterocigoto CCR5Δ32 entre individuos seropositivos y seronegativos para el VIH.	Parece que el alelo heterocigoto CCR5-Δ32 por sí solo no puede explicar la resistencia natural a la infección por VIH y es probable que existan varios mecanismos responsables de este fenómeno que deberían estudiarse más a fondo.

.../...

.../...

Ref	Estudio	Diseño	Pacientes	Objetivos	Resultados	Conclusiones
22	Kedage et al 2020	Transversal de genotipado	Muestras de sangre de cordón umbilical seleccionadas al azar durante un período de seis meses, desde junio de 2019 hasta noviembre de 2019. India	Identificación del genotipo CCR5 en unidades de sangre de cordón umbilical de la población india para generar una base de datos efectiva, que pueda ser útil como potencial futuro para el tratamiento del VIH-1.	De las 800 muestras analizadas, 21 resultaron positivas para el genotipo heterocigoto (CCR5 $\Delta$ 32/WT), un 2,62%. Ninguna de las muestras era de genotipo homocigoto (CCR5 $\Delta$ 32/ $\Delta$ 32).	El estudio concluye que la prevalencia de la mutación heterocigota CCR5 delta 32 ( $\Delta$ 32) es extremadamente rara en India. Es necesario estudiar una población más grande para permitir comparaciones estadísticas.

.../...

Ref	Estudio	Diseño	Pacientes	Objetivos	Resultados	Conclusiones
23	Wojta et al 2020	Casos controles	1425 pacientes con demencias neurodegenerativas y 2032 controles	Investigar si el polimorfismo CCR5-Delta32 podría tener un efecto en el contexto de las enfermedades neurodegenerativas humanas.	No se observa una asociación significativa entre el polimorfismo CCR5-Delta32 y ninguna de las enfermedades neurodegenerativas examinadas en el estudio. Sin embargo, se observa una edad de inicio más temprana entre los pacientes con enfermedades neurodegenerativas que portaban el alelo CCR5-Delta32.	Si bien los hallazgos no fueron concluyentes, la edad más temprana de aparición observada entre los pacientes con enfermedades neurodegenerativas que portan el alelo CCR5-Delta32 sugiere que la eliminación puede tener un efecto perjudicial en el contexto de la neurodegeneración.

.../...

.../...

Ref	Estudio	Diseño	Pacientes	Objetivos	Resultados	Conclusiones
24	Kulman nLeal et al 2021	Revisión	Población Brasileña	Revisar los impactos del CCR5D32 en la población brasileña, teniendo en cuenta las enfermedades infecciosas, las afecciones inflamatorias y el cáncer.	La frecuencia del alelo CCR5D32 es bastante variable en Brasil, siendo extremadamente baja en algunas regiones (p. ej., 0,6% en Rondônia), pero alta en otras (p. ej., hasta 9,3% en Paraná y 7,4% en Rio Grande do Sul). En las poblaciones de nativos americanos, el alelo está ausente o se presenta con bajas frecuencias. En Brasil, CCR5D32 no es infrecuente en poblaciones no caucásicas, debido al mestizaje que ha ocurrido en el país. Numerosos estudios corroboraron el efecto protector del CCR5D32 sobre la susceptibilidad o los aspectos clínicos de la infección por VIH en la población brasileña.	Las influencias de CCR5D32 deben evaluarse dentro del contexto de cada población, ya que la mezcla genética y las interacciones con otros alelos pueden alterar los efectos fenotípicos esperados atribuidos a CCR5D32.

