

¿Una barrera adicional para la cura de la infección?

Rabinovich RD<sup>1</sup>, Chiappa JD<sup>1</sup>, Gutson D<sup>2</sup>, Garcia MN<sup>13</sup>, Avila MM D<sup>1</sup>, P Pury P<sup>4</sup>,

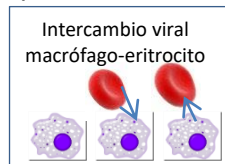
<sup>1</sup>INBIRS, UBA/CONICET. <sup>2</sup>FUDEPAN Cordoba, Argentina. <sup>3</sup>IBIMOL, UBA/CONICET. <sup>4</sup>FaMAF UNC, Córdoba, Argentina

**Introducción:** Una de las estrategias propuestas para la búsqueda de la cura del HIV, consiste en estimular las células latentemente infectadas para que abandonen ese estado y facilitar su destrucción mediante la acción lítica del virus o por la respuesta citotóxica (kick and kill).

Además de las células CD4 + en las que replica se demostró que puede existir virus asociado a eritrocitos (V-E), incluso cuando el virus en plasma (V-P) disminuye a niveles indetectables bajo HAART, el V-E puede ser eliminado por macrófagos con alta eficacia o, alternativamente, ser infeccioso para estas células. Además, los eritrocitos en contacto con macrófagos infectados pueden capturar rápidamente el virus producido por estas células.

El objetivo del trabajo fue incluir V-E en un modelo matemático y considerar su importancia en la cura de la infección.

**Materiales y Métodos:** Se desarrolló un modelo matemático determinístico conformado por un conjunto de siete ecuaciones diferenciales no lineales acopladas que representan la interacción entre los siguientes agentes:



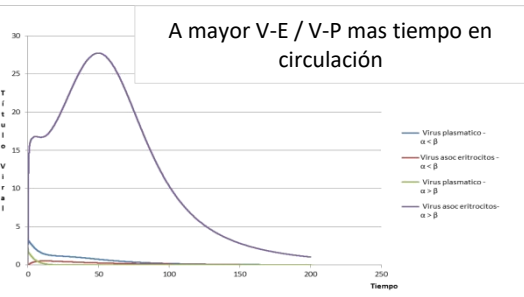
- Células T: No infectadas e infectadas (latentes y productoras);
- Macrófagos: Infectados y no infectados;
- Virus: V-P y V-E.

$$\begin{aligned} \frac{dT_A}{dt} &= s_T + r T_A \left(1 - \frac{T_{tot}}{T_{max}}\right) - \mu_A T_A - (\theta_T \gamma_A V + \theta_{Te} \gamma_{Ae} V_e) T_A, \\ \frac{dT_L}{dt} &= (\theta_T \gamma_A V + \theta_{Te} \gamma_{Ae} V_e) T_A - \xi T_L - \mu_L T_L, \\ \frac{dT_P}{dt} &= \xi T_L - \mu_P T_P, \\ \frac{dM}{dt} &= s_M - \mu_M M - (\theta_M \gamma_M V + \theta_{Me} \gamma_{Me} V_e) M, \\ \frac{dM_I}{dt} &= (\theta_M \gamma_M V + \theta_{Me} \gamma_{Me} V_e) M - \mu_{MI} M_I, \\ \frac{dV}{dt} &= N_P \mu_P T_P + (1 - \epsilon) N_M \mu_{MI} M_I - (\gamma_A T_A + \gamma_M M) V - \alpha V + \beta V_e - c_v V, \\ \frac{dV_e}{dt} &= \alpha V - \beta V_e + \epsilon N_M \mu_{MI} M_I - (\gamma_{Ae} T_A + \gamma_{Me} M) V_e - c_{ve} V_e. \end{aligned}$$

**Resultados:** Se realizaron simulaciones de tratamientos de curación (kick and kill) con diferentes condiciones iniciales. Se comenzó a partir de 5 células productoras por mililitro; suponiendo que el ART reforzado previene la infección de nuevas células, el virus sobrevive en circulación menos de una hora, mientras que si el virus está ligado a eritrocitos puede sobrevivir hasta 10 días. Al simular un aumento de la actividad citotóxica que genera la mortalidad de las células productoras, disminuye la producción viral, pero los eritrocitos contribuyen a su permanencia en circulación.

Los resultados de los diversos ensayos realizados mostraron que el virus asociado a los eritrocitos favorece la replicación viral a pesar de la presencia de anticuerpos neutralizantes. Estos anticuerpos tienen menos efectos sobre V-E que sobre V-P.

Simulaciones que no consideraron producción por linfocitos ni por virus libre, encontraron que la infección de macrófagos por V-E y la captura del virus producido por macrófagos infectados por eritrocitos generan un circuito que podría mantener la infección en ausencia de virus libre o la producción viral por linfocitos.



**Conclusiones**

Los modelos de simulación se pueden utilizar para comparar diferentes curas potenciales del HIV. Las simulaciones realizadas determinaron que la fracción viral unida a los eritrocitos debe tenerse en cuenta porque es menos sensible a los anticuerpos y no se vería afectada por la respuesta celular. La posible infección de los macrófagos por esta fracción constituiría una dificultad para eliminar el virus forzando la extensión del refuerzo de los antirretrovirales.