



**CLUB  
BIBLIOGRÁFICO**  
GeSIDA

# Fingolimod inhibits multiple stages of the HIV 1 life cycle

*Resop et al., Plos Pathogens, August 2020*

*Eva Poveda*

*Galicia Sur Health Research Institute*

*Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, Spain*

## Resumen

**Objetivo:** Evaluar la actividad de fingolimod, un fármaco de administración oral aprobado para el tratamiento de la esclerosis múltiple en la infección por VIH.

**Antecedentes:** El efecto inmunomodulador de fingolimod está mediado a través de la esfingosina-1 fosfato (S1P) que presenta múltiples funciones en vías de señalización como la proliferación celular, apoptosis o inflamación. Para ello se une a receptores específicos como el S1PR1 altamente expresado en linfocitos CD4 junto al receptor CCR5 que utiliza el VIH en su entrada a la célula diana. Además, la ruta de señalización a través de S1PR1 se ha relacionado con la reactivación del VIH en células latentes (*Duquenne et al., AIDS 2017*). Sin embargo, el papel de S1P en la patogénesis de la infección por VIH todavía es escaso.

## Resultados:

- ✓ Fingolimod (FTY720) inhibe el establecimiento de la infección activa por VIH y la transmisión del VIH célula a célula en linfocitos CD4. Su actividad inhibitoria es dosis dependiente e independiente del tropismo del VIH por los co-receptores CCR5 o CXCR4.
- ✓ Reduce los niveles de ADN viral total e integrado (51% y 60%, respectivamente) y también los niveles de linfocitos CD4 latentemente infectados.
- ✓ Inhibe la replicación del VIH-1 actuando a dos niveles:
  1. Reduciendo la densidad del receptor CD4 en la superficie de los linfocitos CD4, inhibiendo por tanto la unión de viriones y la fusión de la membrana de VIH-1 con la celular.
  2. Aumentando los niveles de la forma activa del factor de restricción SAMHD1 (no-fosforilada).
- ✓ No modifica la actividad de otros agentes previamente identificados como reversores de la latencia viral (i.e. SHA, Ingenol).

## Contexto y Relevancia Clínica

- ✓ Necesidad de explorar nuevas estrategias terapéuticas que vayan más allá de la inhibición de la replicación del VIH y que mediante otros mecanismos de acción puedan formar parte de combinaciones de fármacos en el contexto de búsqueda de la cura funcional de la infección con la posibilidad de inhibir o reducir el establecimiento del reservorio viral latente en las infecciones agudas o reducir el tamaño del reservorio ya establecido en las infecciones crónicas.
- ✓ Al ser un fármaco aprobado y comercializado actualmente para el tratamiento de otra enfermedad como la esclerosis múltiple podría facilitar su desarrollo clínico para utilizarlo en el tratamiento de la infección por VIH.



## Nuevas aportaciones con respecto a lo publicado previamente

- Previamente ya se había descrito el papel de los esfingolípidos en la entrada del VIH en la célula a través de la estabilización de la interacción de la envuelta gp120 y el receptor CD4 o en la reactivación de la latencia. Este trabajo profundiza más sobre el papel de los esfingolípidos y describe el papel del eje esfingosina 1 fosfato (SP1) y sus receptores en la prevención del establecimiento del reservorio viral latente de linfocitos T CD4.
- El efecto de fingolimod en la infección por VIH es multifactorial, reduciendo por un lado la densidad del receptor CD4 en la superficie celular reduciendo la unión y la fusión viral y por otro lado incrementando la forma activa del factor de restricción SAMHD1.

## Implicaciones prácticas

- La posibilidad de disponer de un fármaco que además de inhibir la replicación del VIH a distintos niveles (i.e. reduciendo la densidad del receptor CD4 en la superficie celular y activando la acción del factor de restricción SAMHD1) pueda tener un papel en reducir el reservorio viral latente y su establecimiento.

## Limitaciones

- Son resultados preliminares obtenidos en cultivos celulares por lo que todavía son necesarias más evidencias y avanzar hacia su evaluación clínica.

# Take Home Messages

- ✓ Un fármaco de administración oral aprobado para el tratamiento de la esclerosis múltiple podría representar una oportunidad para añadir al arsenal terapéutico frente a la infección por VIH con potencial para actuar a diferentes niveles del ciclo de replicación y reducir el reservorio viral latente. Además, podría utilizarse en combinación con agentes ya caracterizados como reversores de latencia viral.
- ✓ Los resultados obtenidos apoyan la idea de que fingolimod podría ser una prometedora terapia para el tratamiento y prevención de la infección por VIH y avanzar en esta línea de investigación en el contexto de estrategias encaminadas a la cura funcional de la infección a través del bloqueo del eje SP1 y sus receptores.