



## 2025 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

Marzo de 2025, San Francisco.

La **Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections** ([CROI](#)) es un evento científico de referencia que reúne a investigadores, clínicos y expertos en salud pública para discutir los avances más recientes en la investigación sobre retrovirus, VIH/SIDA y enfermedades infecciosas asociadas. La conferencia abarca desde estudios básicos hasta aplicaciones clínicas y estrategias de salud global.

Se presentan en este documento los hallazgos más relevantes en investigación básica sobre tres temas clave: el long COVID, los avances en sistemas de vacunología y el estudio de reservorios del VIH. Estos campos siguen siendo pilares fundamentales en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas y preventivas para mejorar la salud global."

### **Long COVID: Causes, Consequences, and the Way Forward**

*Roger Paredes, Hospital Germans Trias i Pujol (Barcelona)*

El *Long COVID* es una condición grave que afecta la vida diaria de más de 400 millones de personas, con una incidencia en aumento y sin tratamientos efectivos disponibles. Se considera un síndrome post-infeccioso (PAIS), un fenómeno ya conocido en otras infecciones virales, caracterizado por una afectación multisistémica que puede persistir durante meses o años. Sus síntomas más comunes incluyen fatiga, problemas neurológicos, síntomas reumatológicos y otras manifestaciones específicas de cada virus.

El virus SARS-CoV-2 no sólo compromete los pulmones, sino que también afecta el cerebro, el sistema digestivo, las glándulas endocrinas, los músculos, el hígado y otros órganos. Esto genera

inflamación y una respuesta inmune descontrolada. Si bien en la mayoría de los casos ese daño es reversible, en otros es permanente y puede variar en severidad, dando lugar a distintos subtipos de Long COVID.

A pesar de los avances en investigación, los mecanismos moleculares exactos detrás del Long COVID siguen sin esclarecerse por completo. No obstante, la evidencia fisiológica e histológica ha identificado varios procesos clave implicados en la enfermedad:

1. **Persistencia de antígenos virales en los tejidos**, lo que modula la respuesta inmune y puede desencadenar procesos autoinmunes.
2. **Activación descontrolada de la tromboinflamación**, favoreciendo la formación de microcoágulos y afectando la circulación.
3. **Persistencia de proteínas virales (Spike y de membrana) en el eje cráneo-meninges-cerebro**, lo que podría contribuir a síntomas neurológicos persistentes.
4. **Disfunción mitocondrial**, que reduce la producción de ATP, comprometiendo la función celular y provocando necrosis y atrofia tisular.
5. **Disbiosis del microbioma intestinal**, asociada a la infección de enterocitos y alteraciones metabólicas e inmunológicas.
6. **Desregulación del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal**, lo que puede impactar en el equilibrio hormonal y la respuesta al estrés.

La investigación sobre Long COVID debe continuar hasta comprender completamente por qué algunas personas lo desarrollan y otras no. Descifrar sus mecanismos moleculares permitirá desarrollar pruebas diagnósticas específicas, prevenir secuelas a largo plazo y diseñar tratamientos eficaces adaptados a los distintos subtipos y trayectorias clínicas.

## **Systems Vaccinology**

*Bali Pulendran; Stanford University, Stanford, CA, USA*

Las vacunas han salvado millones de vidas y siguen siendo una herramienta clave en la salud pública global. Sin embargo, aún enfrentamos grandes desafíos, como el desarrollo de una vacuna eficaz contra el VIH y la comprensión profunda del mecanismo de acción de ciertos adyuvantes.

La **vacunología de sistemas** es un enfoque interdisciplinario que permite analizar la respuesta inmune global a la vacunación. En lugar de centrarse en un solo aspecto de la inmunidad, estudia

la activación de células inmunitarias, las señales moleculares y químicas que coordinan la respuesta inmune y la generación de protección a largo plazo en modelos animales y humanos.

Sus principales aplicaciones incluyen:

1. **Análisis integral de la respuesta inmune:** Utilizando ómicas, evalúa la respuesta inmunitaria completa en lugar de fragmentarla, proporcionando una visión más precisa de la inmunogenicidad de una vacuna.
2. **Descubrimiento de biomarcadores:** Identifica firmas moleculares tempranas que pueden predecir la eficacia y durabilidad de una vacuna, facilitando el diseño de estrategias personalizadas.
3. **Vacunación personalizada:** Permite ajustar las vacunas en función del perfil genético e inmunológico de cada individuo, mejorando su efectividad.
4. **Optimización de vacunas:** Mejora el diseño de vacunas basándose en un conocimiento más profundo de cómo el sistema inmune responde y genera protección a largo plazo.

La *vacunología de sistemas* está revolucionando el desarrollo de vacunas al proporcionar herramientas para diseñar inmunizaciones más eficaces, personalizadas y de mayor duración. A través del análisis de firmas moleculares, podemos predecir la memoria inmunológica y mejorar la protección a largo plazo, lo que representa un avance crucial en la lucha contra enfermedades infecciosas.

## **5'Leader Defects in HIV Plasma Clones Drive 80% of Persistent Viremia on Long-Term ART**

*Francesco R. Simonetti, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA*

A pesar de años de terapia antirretroviral (TAR) efectiva, la *viremia residual (VR)* persiste debido a la activación diaria de células latentemente infectadas. En algunos casos, ciertos pacientes desarrollan *viremia no suprimible (NSV)*, caracterizada por la presencia sostenida de ARN viral detectable en plasma, lo que complica el manejo clínico y genera preocupaciones sobre fracaso virológico y transmisión del VIH.

La región *5'Leader* es una secuencia clave del genoma del VIH que regula funciones esenciales como la transcripción viral, el empaquetamiento del genoma en nuevas partículas virales y la replicación eficiente del virus. Investigaciones recientes han demostrado que los provirus con

mutaciones en esta región pueden generar NSV, pero su contribución total a la viremia persistente aún no se había cuantificado.

En este estudio, se caracterizaron muestras de plasma de 30 personas con VIH bajo TAR, sin problemas de adherencia y con niveles de ARN viral entre 20-1500 copias/ml. Se analizaron las resistencias a fármacos, la clonabilidad del virus y la presencia de defectos en el 5'Leader. Los resultados mostraron que no había mutaciones de resistencia relevantes, lo que descarta el escape viral como causa de la viremia. Además, se observó una alta clonabilidad del virus, con un 90% de secuencias idénticas dentro de cada paciente y un promedio de dos variantes únicas por individuo. Lo más relevante fue la detección de defectos en el 5'Leader en el 94% de los participantes y en el 78% de las secuencias analizadas, lo que sugiere que estas variantes defectuosas juegan un papel clave en la persistencia de la viremia. Sin embargo, los virus recombinantes generados a partir de estos clones defectuosos no lograron replicarse en cultivo celular, lo que indica que, aunque no son completamente funcionales, siguen contribuyendo a la carga viral detectable en plasma.

Estos hallazgos tienen importantes implicaciones clínicas, ya que diferenciar entre ARN viral funcional y defectuoso podría mejorar la interpretación de la carga viral en pacientes bajo TAR. Además, dado que estos clones defectuosos no pueden replicarse pero siguen produciendo ARN viral, es crucial investigar estrategias para eliminarlos. Comprender cómo persisten estos provirus podría facilitar el desarrollo de nuevas terapias para reducir la viremia residual y avanzar hacia una cura funcional del VIH.

**Autora: Dra. Melissa Belló Pérez, Hospital General Universitario de Elche.**