
Péptidos antimicrobianos: un probable arsenal contra la infección por VIH.

Julio Enrique Castañeda-Delgado^{1,2}, Alberto Rafael Cervantes-Villagrana^{1,2} y Bruno Rivas-Santiago¹

¹Unidad de Investigación Médica-Zacatecas, IMSS, Zacatecas,

²Departamento de Inmunología, Facultad de Medicina, UASLP. San Luis Potosí, México.

Palabras clave: VIH, infección, péptidos antimicrobianos.

Resumen. La infección por VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) en la actualidad es un grave problema de salud pública a nivel mundial, que requiere de nuevas estrategias vacunales para detener su propagación así como para su efectivo tratamiento. Algunos estudios relacionados con la inmunidad innata en contra de VIH, han demostrado que los péptidos antimicrobianos (AMP's) pueden generar resistencia a las infecciones virales. En la presente revisión, se describen a los péptidos antimicrobianos de humano y su actividad en contra de VIH así como péptidos de otras especies como plantas, anfibios, insectos y varias especies de animales que poseen un potencial terapéutico o profiláctico en la infección por VIH. Se describen brevemente algunos mecanismos mediante los cuales estos péptidos pueden bloquear la replicación e infección por el VIH.

Antimicrobial peptides: a potential arsenal against HIV infection.

Invest Clin 2012; 53(1): 71 - 83

Keywords: HIV, Infection, Antimicrobial peptides.

Abstract. HIV (human immunodeficiency virus) infection is today a very important health issue worldwide, which demands new ways and strategies for its prevention and treatment. Several studies on the innate immunity against HIV infection have shown that antimicrobial peptides are associated with increased resistance to infection. In the present review, we briefly summarize the major characteristics of antimicrobial peptides from human and several species of plants, amphibians, insects and other animal species that have significant potential to be used as therapeutic or prophylactic agents. The mechanisms of infection inhibition and viral replication blockade are also described in the context of the biology of infection.

Recibido: 08-09-2010 Aceptado: 27-10-2011

INTRODUCCIÓN

La organización mundial de la salud estima que cerca de 33.2 millones de personas viven actualmente infectadas por este virus, la mayoría de los cuales se encuentran en regiones del África subsahariana. Tan solo en 2009, 2.6 millones de personas contrajeron la infección (1). Aunque estas cifras son alarmantes y motivo de gran preocupación, se ha calculado que el riesgo de transmisión por acto sexual sin protección es de orden de 3 a 50 por cada 10.000 exposiciones sin protección, además que el riesgo de transmisión incrementa cuando el portador padece ulceraciones en genitales. Lo anterior hace evidente que existen mecanismos de inmunidad innata en el humano que limitan esta infección (2). Existe información acerca del papel de diversos mecanismos de inmunidad innata que juegan un importante rol en el control de la infección, entre los que se destacan los péptidos antimicrobianos. Se ha descrito la participación de los AMP's en diversos modelos de infección *in vitro*; además diversos datos de estudios clínicos sugieren la importancia de estas moléculas en la inmunidad a HIV. Esto sugiere que tales moléculas pueden ser utilizadas como agentes profilácticos o como tratamiento una vez que se encuentra establecida la enfermedad. La presente revisión tiene como objetivo analizar el papel que juegan los péptidos antimicrobianos en la infección por VIH y describir los principales mecanismos mediante los cuales estos péptidos limitan la infección.

INFECCIÓN POR VIH Y PÉPTIDOS ANTIMICROBIANOS

El proceso normal de infección en células permisivas al VIH comienza cuando una partícula viral es liberada de una célula infectada. Cuando dicha partícula interactúa con los receptores CXCR4, CCR5 y

CD4 se da el proceso conocido como adsorción viral; después, por cambios conformacionales en las proteínas GP120 y GP41 del virus, se lleva a cabo la fusión y el desnudamiento del mismo, para dar paso después a la transcripción reversa, la que ayudará a la integración del genoma viral en la célula huésped. El virus puede permanecer inactivo durante décadas en individuos conocidos como "no progresores a largo plazo" (del inglés "Long term non-progressors"). Una vez que se inicia la transcripción de los genes del virus y su traducción para el ensamblaje de nuevas partículas virales que son liberadas e infectan nuevas células o que pueden ser transferidas a otras células e infectarlas por contacto directo. Se han descrito algunos mecanismos de inmunidad innata que son capaces de impedir la infección, entre los que destacan los mediados por moléculas solubles como es el caso de los péptidos antimicrobianos.

Los péptidos antimicrobianos poseen secuencias de bajo peso molecular de entre 30 y 100 aminoácidos. Adoptan principalmente 2 tipos de estructuras que condicionan los efectos antivirales: α -hélice y hoja β plegada (3). En la naturaleza existen una amplia variedad de péptidos antimicrobianos que son producidos por especies de anfibios, insectos, plantas y mamíferos (4). Hoy existen más de 1.500 péptidos antimicrobianos reportados (<http://aps.unmc.edu/AP/main.php>) (5).

Las primeras observaciones que sugerían que los péptidos antimicrobianos inactivan algunos virus, fueron publicadas por Daher y col. en 1986. En dicha publicación, los autores describen cómo la incubación de algunos virus como HSV-1 o CMV con péptidos antimicrobianos ocasiona inactivación viral (6), al parecer mediante interacciones directas con el virión. Posteriores reportes mostraron que varios péptidos antimicrobianos tanto de humano como de muchas otras especies de plantas y animales

tenían actividad contra el virus del VIH. Estos serán descritos en apartados posteriores.

PÉPTIDOS ANTIMICROBIANOS DE HUMANO

Existen varias familias de péptidos antimicrobianos en humano, entre las principales se encuentran: Las defensinas, las catelicidinas y las histatinas. Las defensinas son péptidos antimicrobianos de 3-5 kD, que tienen dos subfamilias: las α -defensinas o HNP's (human neutrophil peptides, por sus siglas en inglés) y las β -defensinas. Fueron descubiertos por Ganz y col. a mediados de los años 80's (7). Existen 6 α -defensinas, cuatro de las cuales se encuentran en los gránulos azurófilos de neutrófilos (HNP 1-4) y los HNP5 y 6 se producen principalmente en las células de Paneth (8-11).

En un reporte de Chang y col. se describe la posible participación de los péptidos HNP-1,2,3 y 4 (mostrando esta última mayor actividad (12) en la inhibición de la replicación viral. Aunque inicialmente se les asoció con el CAF (Cellular antiviral factor, por sus siglas en inglés (13, 14) este grupo describió algunos detalles de este mecanismo de inhibición de las α -defensinas que está mediado por el bloqueo de la PKC (15) (proteína cinasa C), enzima crucial en la replicación del VIH. Permanece en debate el tema de la participación de las α -defensinas en procesos fisiológicos ya que, como se ha descrito previamente, estos péptidos antimicrobianos se encuentran principalmente en los gránulos azurófilos de los neutrófilos (16, 17), lo que los imposibilita para tener una participación activa en el control de la infección por VIH. Sin embargo, ha sido descrita la expresión de estos péptidos en linfocitos T y en células "Natural Killer", aunque en menores concentraciones que las de los neutrófilos (18), lo que podría indicar la participación de es-

tas células en la infección por VIH, ya que D'angostino en 2009 describió un incremento en la expresión y producción de estos AMP's en plasma, neutrófilos y células T CD8+ de pacientes infectados con VIH, comparados con individuos sanos; aunque permanece en entredicho el papel fisiológico de las α -defensinas en la infección por VIH (19). Sin embargo, un reporte de 2007 de Rodríguez-García demostró que, además de los neutrófilos, las células dendríticas inmaduras son capaces de producir α -defensinas 1-3 (20) demostrando que existe una producción incrementada de alfa defensinas por parte de las células dendríticas en individuos infectados por VIH y que este incremento se encuentra asociado con una disminución en la progresión de la infección (21).

Se ha descrito también la participación de las β -defensinas en la inhibición de la replicación del VIH. Un reporte de Quiñones-Matéu y col. describe la importancia de las β -defensinas 2 y 3 en la inhibición de la replicación viral. Los autores sugieren que esta inhibición parece estar mediada por la disminución de la expresión del receptor CXCR4 y por interacciones directas con el virión (22); en este reporte también se descarta la actividad de la β -defensina 1, puesto que la proteína recombinante no muestra actividad inhibitoria. Estos datos difieren de un reporte de Sun y col. en que se describen la posible participación de HBD-1 en un mecanismo de inhibición mediado por la disrupción de los rafts de membrana y la alteración del proceso de internalización viral (23), mecanismo que ya había sido descrito para la α -defensina 1 (15). Las principales diferencias de ambos reportes son el uso de diferentes líneas celulares y el origen de los péptidos, ya que en el primero se trata de péptidos recombinantes y el segundo, productos de un sistema de traducción in vitro que pudiese haber generado diferencias en la formación de los puentes di-

sulfuro intramoleculares y, en consecuencia, generar diferencias en la actividad antimicrobiana; sin embargo, valdría la pena indagar estas diferencias.

La lisozima purificada de muestras de mujeres embarazadas reduce la producción del VIH en cultivos de linfocitos T y monocitos infectados experimentalmente. Para determinar el efecto antiviral cuantificaron la producción de la proteína viral P24, lo que hace suponer que el mecanismo de acción está mediado por la desregulación de la expresión de los genes del VIH. Aunque dicha actividad es débil, no ha sido confirmada en reportes independientes (24).

La lactoferrina es otro péptido antimicrobiano que ha sido asociado con protección en infecciones virales (25). El mecanismo de acción de la lactoferrina contra el VIH se relaciona a las fases tempranas de la infección, en particular a la adsorción del virus a la célula huésped. En ensayos *in vitro* se ha demostrado que la lactoferrina humana se une al asa V3 de la gp120, tanto de cepas VIH-1 y VIH-2. Estos datos han llevado a pensar que esta unión genera una débil interacción entre la gp120 y su receptor en la célula huésped, impidiendo de esta manera la fusión viral y la infección (26). Existen algunos datos contradictorios en estas asociaciones, aunque en pacientes sintomáticos con SIDA se observa un decremento en los niveles de lactoferrina en diversos fluidos corporales, lo que pudiera explicar de alguna manera la susceptibilidad a infecciones oportunistas (27-30).

Las catelicidinas son péptidos antimicrobianos que derivan de pre-pro péptidos conocidos como catelinas (31). Wang y col. describen la actividad antimicrobiana de una gran variedad de péptidos sintéticos derivados de la catelicidina humana LL-37, cuya concentración inhibitoria es de 1.6 μ M. El mecanismo de acción de la catelicidina al parecer está mediado por interacciones con el virión, inhibiendo así las eta-

pas tempranas del ciclo de replicación del virus (32). Existen otros reportes que resaltan la participación de los péptidos antimicrobianos de humano en la inhibición de la replicación viral, mismos que se resumen en la Tabla I.

PÉPTIDOS ANTIMICROBIANOS ANTI-VIH AISLADOS DE VARIAS ESPECIES

La indolicidina ha sido clasificada dentro de la familia de las catelicidinas (31); fue aislada de leucocitos de bovino en el año de 1992 por Selsted y col. (33). Se ha propuesto que el mecanismo de acción está basado en interacciones con la envoltura viral; esto no ha sido confirmado (34).

Otra clase de defensinas aislada por primera vez de médula ósea de monos de la especie *Macacca mulatta* han sido denominadas θ (theta) defensinas. Estos son octadecapéptidos circulares derivados de dos precursores cada uno de los cuales contribuye un nonapéptido a la molécula madura (35-37). Debido a que los precursores de genes idénticos o diferentes pueden ser fusionados para generar péptidos maduros; esto le permite a la familia de las θ defensinas generar una gran variedad estructural a través de un solo mecanismo post-traduccional (35, 37). Estos péptidos tienen similitud con péptidos antimicrobianos derivados de plantas como los ciclótidos, debido a que muestran una estructura cíclica resistente a la degradación proteolítica. El mecanismo mediante el cual las theta defensinas de mono actúan contra el virus del VIH consiste en inhibir la fusión viral. Al parecer este mecanismo bloquea la unión a CD4 y a los co-receptores CXCR4 y CCR5, puesto que mediante ensayos de colocalización se demostró la unión de la retrociclina a estos receptores. En ensayos con las cepas del VIH X5 y R4 se demostró disminución de la replicación cuando eran expuestos a la retrociclina. También se une a CD4, aunque

TABLA I
LOCALIZACIÓN Y ACTIVIDAD CONTRA VIH DE AMP´S DE HUMANO

Péptido	Localización	Mecanismo de actividad antiviral	Referencia
α -Defensina 1	Neutrófilos y cél. Dendriticas	Inhibición de la transcripción, transferencia y fusión viral	(13,14,55)
α -Defensina 2	Neutrófilos y Cél. Dendríticas	Inhibición de la transcripción, transferencia y fusión viral	(13,14,55)
α -Defensina 3	Neutrófilos y Cél. Dendriticas	Inhibición de la transcripción, transferencia y fusión viral	(13,14,55, 56)
α -Defensina 4	Neutrófilos	Inhibición de la internalización viral dos veces mayor que HNP 1,2,3	(12)
α -Defensina 5	Cél. Paneth	No tiene actividad contra VIH	(57)
β -Defensina 1	Constitutiva en Cél. Epiteliales	Inhibe la fusión e internalización viral	(23)
β -Defensina 2	Cél. Epiteliales	Inhibe la replicación viral	(22)
β -Defensina 3	Cél. Epiteliales	Inhibe la replicación viral	(22)
Lisozima	Leche materna, saliva, secreción nasal y lagrimal	Inhibe la replicación viral	(24)
Lactoferrina	Leche materna, saliva, secreción lagrimal y bronquial	Inhibe la fusión viral con la célula huésped	(25,26)
Catelicidina	Neutrófilos, Monocitos y Cel. Epiteliales	Inhibe estadios tempranos de la replicación viral	(32)

no es capaz de inhibir la unión CD4 y GP120 completamente (38, 39). Péptidos como estos que muestran resistencia a la degradación proteolítica pueden ser usados en formulaciones de aplicación tópica y persistir por un tiempo prolongado recubriendo la mucosa vaginal, previniendo de esta manera la infección.

Las protegrinas son péptidos estructuralmente similares a las defensinas de humano, ya que muestran una conformación de hoja beta plegada con dos puentes disulfuro no circulares (40). En la década pasada fueron descritas las propiedades anti-VIH de estas moléculas, tanto en forma lineal como las formas cicladas de estos péptidos. El mecanismo de inhibición de la replicación viral sucede previo a la adsorción viral puesto que el pre tratamiento del inóculo viral con los péptidos sintéticos reduce el porcentaje de células infectadas, aunque los

detalles de dicho mecanismo no se conocen aún (41, 42).

En el año 2002, diversos grupos de investigadores describieron la existencia de moléculas muy similares a las defensinas humanas en algunas especies de plantas (43, 44) que se denominaron "ciclótidos". Estos ciclótidos han llamado la atención de los científicos por sus particulares propiedades químicas, ya que están completamente ciclados y tienen 6 residuos de cisteína formando 3 puentes disulfuro que los hacen resistentes a la degradación proteolítica por exoproteasas y endoproteasas (45). Estos péptidos antimicrobianos han sido aislados principalmente en plantas tropicales de las familias *Violaceae* y *Rubiaceae* y de especies como *Chasalia parvifolia*, *Psychotria longipes* y *Oldenlandia affinis* (45). Los primeros ciclótidos que mostraron actividad anti-VIH fueron identificados en el programa de produc-

tos naturales con actividad contra VIH del NIC (*National Institute of Cancer*, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos.

Los ciclótidos presentan varias ventajas con respecto a otros péptidos, tal es el caso de su estabilidad térmica, química y tolerancia a la degradación enzimática. Estas propiedades los hacen prospectos muy atractivos para su uso como antivirales como se muestra en la Tabla II en que se describen los mecanismos de acción de estos péptidos. Se han identificado las secuencias mínimas que son responsables de la actividad antiviral para reducir su costo de síntesis, además de la producción recombinante para ayudar al plegamiento apropiado de estos péptidos.

Por estudios en diversas especies de animales sabemos que el sistema inmune innato, y en particular los péptidos antimicrobianos son la principal barrera contra las infecciones en una gran cantidad de especies (4, 46). Como ejemplo de estos péptidos con actividad anti-VIH tenemos a los péptidos aislados de dos especies de cangrejos herradura: las polifemusinas aisladas de *Limulus polyphemus* y las tachyplesinas, que fueron recuperadas de la especie americana *Tachyplesus tridentatus*. Ambos péptidos fueron purificados de lisados celulares de hemocitos de estas dos especies (47, 48). Estos péptidos antimicrobianos tienen una estructura similar a la de las protegrinas con hojas beta anti paralelas estabilizadas por dos puentes disulfuro (41). Algunas porciones de polifemusina II como T22, T140 y TC14012 son antagonistas altamente efectivos de la fusión del virus del VIH, al parecer esta inhibición se encuentra mediada por el antagonismo del receptor de quimiocinas CXCR4 (49).

Otra fuente importante de péptidos antimicrobianos en la naturaleza es, sin duda, alguna las secreciones de la piel de los anfibios, ya que alrededor del 20 % de los péptidos antimicrobianos reportados a

la fecha han sido aislados de anfibios anuros, pues en su piel abundan estas moléculas (50). Los péptidos antimicrobianos de anfibios (A-AMP's, por sus siglas en inglés) tienen una longitud aproximada de 11-46 a.a. y se encuentran almacenados en glándulas granulares especializadas de la piel. Este grupo de péptidos han mostrado gran potencial para reducir la transmisibilidad del virus del VIH, puesto que en estudios recientes se ha observado su capacidad de inhibir la replicación viral; entre los principales péptidos con actividad antiviral identificados a la fecha se encuentran: La caerina 1.1 aislado de *Litoria caerulea*, la caerina 1.9 de *Litoria chloris* y la maculatina 1.1 aislada de *Litoria genimaculata*. El mecanismo de acción por el cual estos tres péptidos inhiben la replicación viral parece estar mediado por la disrupción de las membranas del virión a concentraciones muy por debajo de las concentraciones citotóxicas (51). Esto los hace un atractivo agente terapéutico por el hecho de que puede ser usado para reducir la viremia por un mecanismo de acción que, al no depender de la replicación del virus, puede reducir la generación de cepas resistentes.

El comprender los mecanismos por los cuales los péptidos antimicrobianos inhiben los diversos procesos de replicación viral ayudará a entender mejor el virus, así como a diseñar mejores tratamientos. En la Fig. 1 se muestra un panorama general de los mecanismos de acción conocidos para péptidos naturales y sintéticos. Se describen los diferentes pasos del proceso de infección en los cuales se han observado interferencias mediadas por péptidos antimicrobianos y que además muestran potencial terapéutico; gran parte de los péptidos antimicrobianos con actividad contra VIH tienen un mecanismo que bloquea la infección viral o que inhibe la transferencia del virus, mecanismos que anteriormente no han sido blanco de otros agentes terapéuticos.

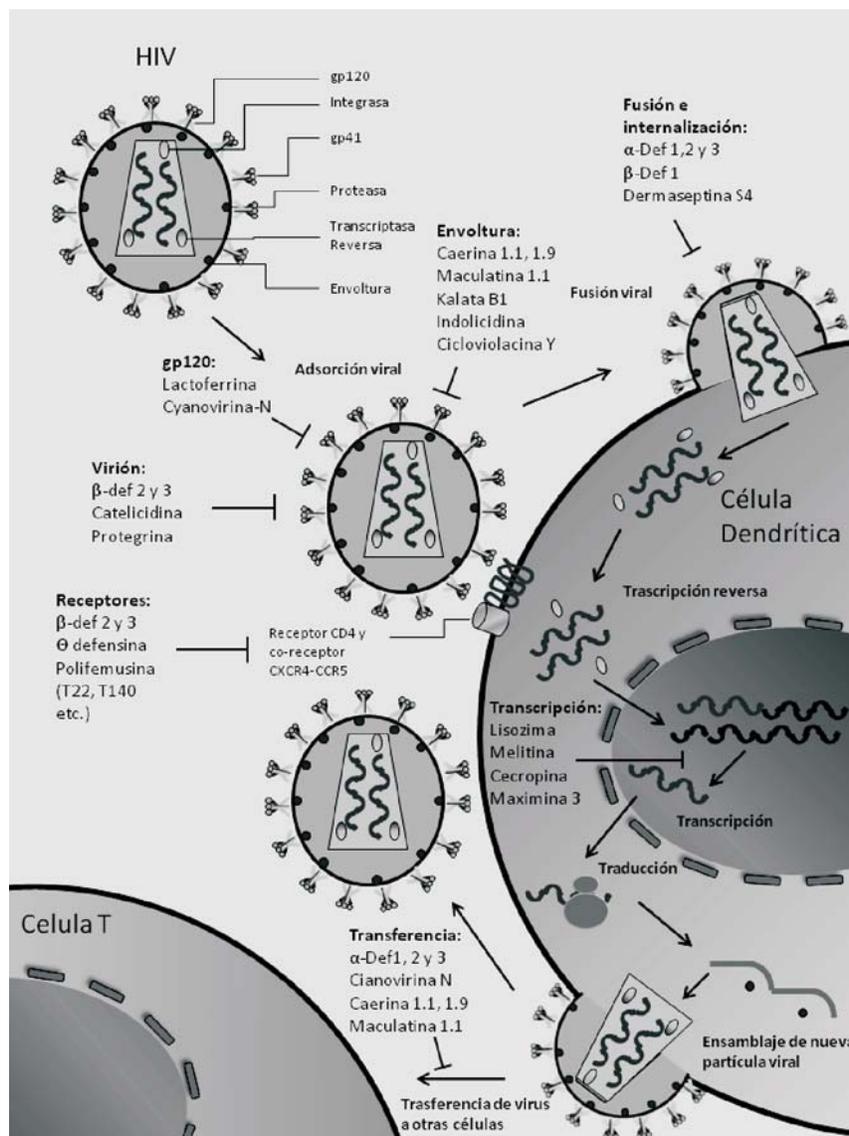


Fig. 1. Mecanismos de inhibición de la replicación e infección viral por los péptidos antimicrobianos.

APLICACIONES CLÍNICAS BASADAS EN AMP'S

En apartados anteriores y como se describe en la Tabla II, existen una gran cantidad de moléculas basadas en péptidos antimicrobianos con diversas estructuras y tamaños que muestran actividad anti-VIH. Esta amplia variedad de moléculas muestran variados mecanismos de acción; sin embargo, no existe en la actualidad ningún prospecto para ser candidato a ensayos clí-

nicos para el tratamiento de VIH. Para resaltar el potencial de este tipo de moléculas de ser usadas en el tratamiento de diversas afecciones, en la Tabla III se muestran compuestos derivados de péptidos antimicrobianos que se encuentran actualmente en ensayos clínicos, algunos ya en etapas avanzadas para el tratamiento de diversas infecciones y afecciones. De esta manera, se ilustra la viabilidad del uso de los péptidos antimicrobianos para el tratamiento de la infección por VIH (Tabla III).

TABLA II
AMP'S DE DIVERSAS ESPECIES CON ACTIVIDAD CONTRA VIH

	Especie	Péptido	Mecanismo de actividad antiviral	Referencia
Mamíferos	<i>Bos taurus</i>	Indolicidina	Agregación y ruptura de la envoltura viral	(34)
	<i>Macacca mulatta</i>	θ-Defensina	Inhibe la fusión viral	(37, 38)
	<i>Sus scrofa</i>	Protegrinas	Inhibe la fusión viral	(40-42)
Plantas	<i>Chassalia parvifolia</i>	Circulina A	Inhibe la infección viral, se desconoce el mecanismo	(45)
	<i>Chassalia parvifolia</i>	Circulina B	Inhibe la infección viral, se desconoce el mecanismo	(45)
	<i>Oldenlandia affinis</i> <i>Viola yedoensis</i>	Kalata B1	Agregación y ruptura de la membrana viral	(58)
	<i>Leonia cymosa</i>	Cicloviolina B	Produce lisis viral, altamente citotóxica, se desconoce el mecanismo de acción	(45)
	<i>Palicourea condensata</i>	Palicoureína	Produce lisis viral, es citotóxica, se desconoce el mecanismo de acción	(45)
	<i>Momordica cochichinensis</i>	MCoT-I y MCoT-II	Produce lisis viral, se desconoce el mecanismo de acción	(45)
	<i>Viola baoshanensis</i> <i>Viola yedoensis</i>	Cicloviolacina Y5	Produce lisis viral, se desconoce el mecanismo de acción	(59)
	<i>Limulus polyphemus</i>	Polifemusina II, T22, T140 y T14012	Inhibición de la fusión viral a través del antagonismo con CXCR4*	(47, 48)
	<i>Tachypletes tridentatus</i>	Tachypletesina		
	Insectos, anfibios y otras especies	<i>Apis mellifera</i>	Melitina	Supresión de la expresión de genes del VIH
<i>Hyalophora cecropia</i>		Cecropina		
<i>Bombina maxima</i>		Maximina 3	Similar al de melitina ‡	(56, 63)
<i>Nostoc ellipsosporum</i>		Cyanovirina-N	Interviene con la fusión viral al interactuar con gp120	(64)
<i>Bacillus brevis</i>		Gramicidina D	Desconocido	
<i>Litoria caerulea</i>		Caerina 1.1	Interacción con estructuras lipídicas del virión	(51)
<i>Litoria chloris</i>		Caerina 1.9		
<i>Litoria genimaculata</i>		Maculatina 1.1		
<i>Phylomedusa sauragei</i>	Dermaseptina	Interacciones con el virión	(65)	

‡ Mecanismo propuesto por el autor, debido a semejanzas estructurales.

* CXCR4, es un receptor de quimiocinas con el que interactúa el VIH.

TABLA III
DESARROLLO FARMACÉUTICO DE COMPUESTOS BASADOS EN PÉPTIDOS ANTIMICROBIANOS

Compañía	Compuesto	Fase, Registro	Afección/enfermedad
Access Pharmaceuticals	Pexiganan (MSI-78)	Fase III (NCT00563433, NCT00563394)	Ulceras de pié diabético
Agennix	Lactoferrina (Talactoferrin)	Fase II (NCT 00630656)	Sepsis Severa
		Fase I (NCT00923741)	Cáncer pulmonar
		Fase II (NCT00095186)	Carcinoma Renal
		Fase I/II (NCT00854633)	Infecciones nosocomiales en infantes prematuros
AM Pharma	Lactoferrina (hLF1-11)	Fase I/II (NCT00509938)	Infecciones bacterianas y micosis en transplantes de médula ósea.
Cadence Pharmaceuticals	Omiganan (Omigard)	Fase III (NCT00231153)	Prevención de infecciones en la zona del catéter
Inimex pharmaceuticals	IMX942	Fase I/II agosto 2011	Infecciones nosocomiales
Lytx biopharma AS	LTX-109	Fase I/IIa (NCT011158235)	Infección nasal con MRSA *
		Fase II (NCT01223222)	Dermatosis

*MRSA. methicillin resistant *Staphylococcus aureus*.

NCT: Número de registro de ensayo clínico (www.clinicaltrials.gov).

OBSERVACIONES FINALES

Debido a que varios péptidos antimicrobianos del humano pueden ser inducidos mediante el uso de moléculas pequeñas como aminoácidos y otras moléculas (52, 53), es posible que la inducción de estos péptidos pudiesen incrementar la efectividad de las mucosas para detener el virus. Además, se ha demostrado la efectividad y seguridad de algunos de estos inductores que pudiesen ser utilizados en formulaciones orales o en geles de aplicación tópica. Algunas estrategias novedosas han sido propuestas, tal es el caso del uso de bacterias de la microbiota normal vaginal capaces de producir algún péptido antimicrobiano como la cyanovirina-N en bacterias productoras de ácido láctico con el objeto de ser usados como agentes productores de este péptido en la mucosa vaginal (54).

El caso de los ciclótidos merece especial atención, ya que se desconocen varios de los mecanismos de inhibición de la replicación viral y pueden abrir una nueva ventana de oportunidades en el diseño de fármacos, puesto que pueden estar relacionados a mecanismos de acción que no han sido identificados como blancos farmacológicos; además, estrategias basadas en la identificación de las secuencias peptídicas mínimas que retienen actividad antiviral, disminuirán los costos de producción de estas moléculas de forma recombinante o por síntesis en fase sólida.

Las caerinas y las alfa-defensinas, pueden ser usadas como templados para la producción de análogos con propiedades similares; es decir, moléculas que sean capaces de inhibir la transferencia de los viriones de células infectadas, rompiendo así el círculo de transmisión. De nuestro conocimiento,

los mecanismos involucrados en la inhibición de la transferencia de viriones no han sido elucidados en su totalidad; al entender estos mecanismos es probable que encontremos nuevos blancos terapéuticos.

La búsqueda de agentes terapéuticos para el tratamiento de la infección por VIH es una creciente necesidad, los péptidos antimicrobianos muestran grandes posibilidades de desarrollo para este fin; además, ya que sus mecanismos de actividad antiviral no han sido previamente en otros fármacos, reducirán el desarrollo de cepas resistentes, que es un grave problema en la actualidad.

REFERENCIAS

1. **UNAIDS.** Global Report: Unaid Report on the Global Aids Epidemic 2010. (2010): 359 p.
2. **Gray RH, Wawer MJ, Brookmeyer R, Sewankambo NK, Serwadda D, Wabwire-Mangen F, Lutalo T, Li X, vanCott T, Quinn TC.** Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-Discordant couples in Rakai, Uganda. *Lancet* 2001; 357: 1149-1153.
3. **Zasloff M.** Antibiotic peptides as mediators of innate immunity. *Curr Opin Immunol* 1992; 4: 3-7.
4. **Zasloff M.** Antimicrobial Peptides of multicellular organisms. *Nature* 2002; 415: 389-395.
5. **Wang Z, Wang G.** Apd: The antimicrobial peptide database. *Nucleic Acids Res* 2004; 32: D590-592.
6. **Daher KA, Selsted ME, Lehrer RI.** Direct inactivation of viruses by human granulocyte defensins. *J Virol* 1986; 60: 1068-1074.
7. **Ganz T, Selsted ME, Szklarek D, Harwig SS, Daher K, Bainton DF, Lehrer RI.** Defensins. Natural peptide antibiotics of human neutrophils. *J Clin Invest* 1985; 76: 1427-1435.
8. **Bevins CL.** The Paneth cell and the innate immune response. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20: 572-580.
9. **Ouellette AJ.** Paneth cell alpha-defensins: peptide mediators of innate immunity in the small intestine. *Springer Semin Immunopathol* 2005; 27: 133-146.
10. **Wehkamp J, Salzman NH, Porter E, Nuding S, Weichenthal M, Petras RE, Shen B, Schaeffeler E, Schwab M, Linzmeier R, Feathers RW, Chu H, Lima H, Jr., Fellermann K, Ganz T, Stange EF, Bevins CL.** Reduced Paneth cell alpha-defensins in ileal Crohn's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102: 18129-18134.
11. **Simms LA, Doecke JD, Walsh MD, Huang N, Fowler EV, Radford-Smith GL.** Reduced alpha-defensin expression is associated with inflammation and Not Nod2 mutation status in ileal Crohn's disease. *Gut* 2008; 57: 903-910.
12. **Wu Z, Cocchi F, Gentles D, Ericksen B, Lubkowski J, Devico A, Lehrer RI, Lu W.** Human neutrophil alpha-defensin 4 inhibits HIV-1 infection in vitro. *FEBS Lett* 2005; 579: 162-166.
13. **Walker CM, Moody DJ, Stites DP, Levy JA.** Cd8+ lymphocytes can control HIV infection in vitro by suppressing virus replication. *Science* 1986; 234: 1563-1566.
14. **Zhang L, Yu W, He T, Yu J, Caffrey RE, Dalmaso EA, Fu S, Pham T, Mei J, Ho JJ, Zhang W, Lopez P, Ho DD.** Contribution of human alpha-defensin 1, 2, and 3 to the anti-HIV-1 activity of Cd8 antiviral factor. *Science* 2002; 298: 995-1000.
15. **Chang TL, Vargas J, Jr., DelPortillo A, Klotman ME.** Dual role of alpha-defensin-1 in anti-HIV-1 innate immunity. *J Clin Invest* 2005; 115: 765-773.
16. **Tan BH, Meinken C, Bastian M, Bruns H, Legaspi A, Ochoa MT, Krutzik SR, Bloom BR, Ganz T, Modlin RL, Stenger S.** Macrophages acquire neutrophil granules for antimicrobial activity against intracellular pathogens. *J Immunol* 2006; 177: 1864-1871.
17. **Newman SL, Gootee L, Gabay JE, Selsted ME.** Identification of constituents of human neutrophil azurophil granules that mediate fungistasis against histoplasma capsulatum. *Infect Immun* 2000; 68: 5668-5672.

18. **Agerberth B, Charo J, Werr J, Olsson B, Idali F, Lindbom L, Kiessling R, Jornvall H, Wigzell H, Gudmundsson GH.** The Human antimicrobial and chemotactic peptides ll-37 and alpha-defensins are expressed by specific lymphocyte and monocyte populations. *Blood* 2000; 96: 3086-3093.
19. **D'Agostino C, Lichtner M, Mastroianni CM, Ceccarelli G, Iannetta M, Antonucci S, Vullo V, Massetti AP.** In vivo release of alpha-defensins in plasma, neutrophils and Cd8 T-lymphocytes of patients with HIV infection. *Curr HIV Res* 2009; 7: 650-655.
20. **Rodriguez-Garcia M, Oliva H, Climent N, Garcia F, Gatell JM, Gallart T.** Human immature monocyte-derived dendritic cells produce and secrete alpha-defensins 1-3. *J Leukoc Biol* 2007; 82: 1143-1146.
21. **Rodriguez-Garcia M, Climent N, Oliva H, Casanova V, Franco R, Leon A, Gatell JM, Garcia F, Gallart T.** Increased alpha-defensins 1-3 production by dendritic cells in HIV-infected individuals is associated with slower disease progression. *PLoS One* 2010; 5: e9436.
22. **Quinones-Mateu ME, Lederman MM, Feng Z, Chakraborty B, Weber J, Rangel HR, Marotta ML, Mirza M, Jiang B, Kiser P, Medvik K, Sieg SF, Weinberg A.** Human epithelial beta-defensins 2 and 3 inhibit HIV-1 replication. *AIDS* 2003; 17: F39-48.
23. **Sun L, Finnegan CM, Kish-Catalone T, Blumenthal R, Garzino-Demo P, La Terra Maggiore GM, Berrone S, Kleinman C, Wu Z, Abdelwahab S, Lu W, Garzino-Demo A.** Human beta-defensins suppress human immunodeficiency virus infection: potential role in mucosal protection. *J Virol* 2005; 79: 14318-14329.
24. **Lee-Huang S, Huang PL, Sun Y, Kung HF, Blithe DL, Chen HC.** Lysozyme and rnases as anti-HIV components in beta-core preparations of human chorionic gonadotropin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999; 96: 2678-2681.
25. **Puddu P, Borghi P, Gessani S, Valenti P, Belardelli F, Seganti L.** Antiviral effect of bovine lactoferrin saturated with metal ions on early steps of human immunodeficiency Virus type 1 infection. *Int J Biochem Cell Biol* 1998; 30: 1055-1062.
26. **Swart PJ, Kuipers EM, Smit C, Van Der Strate BW, Harmsen MC, Meijer DK.** Lactoferrin. Antiviral activity of lactoferrin. *Adv Exp Med Biol* 1998; 443: 205-213.
27. **Baynes RD, Bezwoda WR.** Lactoferrin and the inflammatory response. *Adv Exp Med Biol* 1994; 357: 133-141.
28. **Defer MC, Dugas B, Picard O, Damais C.** Impairment of circulating lactoferrin in HIV-1 infection. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 1995; 41: 417-421.
29. **Mandel ID, Barr CE, Turgeon L.** Longitudinal study of parotid saliva in HIV-1 infection. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 209-213.
30. **Muller F, Holberg-Petersen M, Rollag H, Degre M, Brandtzaeg P, Froland SS.** Non-specific oral immunity in individuals with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*(1992) 5: 46-51.
31. **Zanetti M, Gennaro R, Romeo D.** Cathelicidins: a novel protein family with a common proregion and a variable c-terminal antimicrobial domain. *FEBS Lett* 1995; 374: 1-5.
32. **Steinstraesser L, Tippler B, Mertens J, Lamme E, Homann HH, Lehnhardt M, Wildner O, Steinau HU, Uberla K.** Inhibition of early steps in the lentiviral replication cycle by cathelicidin host defense peptides. *Retrovirology* 2005; 2: 2.
33. **Selsted ME, Novotny MJ, Morris WL, Tang YQ, Smith W, Cullor JS.** Indolicidin, a novel bactericidal tridecapeptide amide from neutrophils. *J Biol Chem* 1992; 267: 4292-4295.
34. **Robinson WE, Jr., McDougall B, Tran D, Selsted ME.** Anti-HIV-1 activity of indolicidin, an antimicrobial peptide from neutrophils. *J Leukoc Biol* 1998; 63: 94-100.
35. **Leonova L, Kokryakov VN, Aleshina G, Hong T, Nguyen T, Zhao C, Waring AJ, Lehrer RI.** Circular minidefensins and posttranslational generation of molecular diversity. *J Leukoc Biol* 2001; 70: 461-464.
36. **Tang YQ, Yuan J, Osapay G, Osapay K, Tran D, Miller CJ, Ouellette AJ, Selsted**

- ME. A cyclic antimicrobial peptide produced in primate leukocytes by the ligation of two truncated alpha-defensins. *Science* 1999; 286: 498-502.
37. **Tran D, Tran PA, Tang YQ, Yuan J, Cole T, Selsted ME.** Homodimeric Theta-defensins from Rhesus macaque leukocytes: isolation, synthesis, antimicrobial activities, and bacterial binding properties of the cyclic peptides. *J Biol Chem* 2002; 277: 3079-3084.
 38. **Munk C, Wei G, Yang OO, Waring AJ, Wang W, Hong T, Lehrer RI, Landau NR, Cole AM.** The theta-defensin, retrocyclin, inhibits HIV-1 entry. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2003; 19: 875-881.
 39. **Cole AM, Hong T, Boo LM, Nguyen T, Zhao C, Bristol G, Zack JA, Waring AJ, Yang OO, Lehrer RI.** Retrocyclin: a primate peptide that protects cells from infection by T- and M-tropic strains of HIV-1. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002; 99: 1813-1818.
 40. **Fahrner RL, Dieckmann T, Harwig SS, Lehrer RI, Eisenberg D, Feigon J.** Solution structure of protegrin-1, a broad-spectrum antimicrobial peptide from porcine leukocytes. *Chem Biol* 1996; 3: 543-550.
 41. **Tam JP, Wu C, Yang JL.** Membranolytic selectivity of cystine-stabilized cyclic protegrins. *Eur J Biochem* 2000; 267: 3289-3300.
 42. **Tamamura H, Murakami T, Horiuchi S, Sugihara K, Otaka A, Takada W, Ibuka T, Waki M, Yamamoto N, Fujii N.** Synthesis of protegrin-related peptides and their antibacterial and anti-human immunodeficiency virus activity. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1995; 43: 853-858.
 43. **Thevissen K, Kristensen HH, Thomma BP, Cammue BP, Francois IE.** Therapeutic potential of antifungal plant and insect defensins. *Drug Discov Today* 2007; 12: 966-971.
 44. **Aerts AM, Thevissen K, Bresseleers SM, Sels J, Wouters P, Cammue BP, Francois IE.** Arabidopsis thaliana plants expressing human beta-defensin-2 are more resistant to fungal attack: functional homology between plant and human defensins. *Plant Cell Rep* 2007; 26: 1391-1398.
 45. **Gustafson KR, McKee TC, Bokesch HR.** Anti-HIV cyclotides. *Curr Protein Pept Sci* 2004; 5: 331-340.
 46. **Lemaitre B, Hoffmann J.** The host defense of *Drosophila melanogaster*. *Annu Rev Immunol* 2007; 25: 697-743.
 47. **Nakamura T, Furunaka H, Miyata T, Tokunaga F, Muta T, Iwanaga S, Niwa M, Takao T, Shimonishi Y.** Tachyplesin, a class of antimicrobial peptide from the hemocytes of the horseshoe crab (*Tachypleus tridentatus*). Isolation and chemical structure. *J Biol Chem* 1988; 263: 16709-16713.
 48. **Miyata T, Tokunaga F, Yoneya T, Yoshikawa K, Iwanaga S, Niwa M, Takao T, Shimonishi Y.** Antimicrobial peptides, isolated from horseshoe crab hemocytes, tachyplesin II, and polyphemusins I and II: chemical structures and biological activity. *J Biochem* 1989; 106: 663-668.
 49. **Murakami T, Nakajima T, Koyanagi Y, Tachibana K, Fujii N, Tamamura H, Yoshida N, Waki M, Matsumoto A, Yoshie O, Kishimoto T, Yamamoto N, Nagasawa T.** A small molecule Cxcr4 inhibitor that blocks t cell line-tropic HIV-1 infection. *J Exp Med* 1997; 186: 1389-1393.
 50. **Rinaldi AC.** Antimicrobial peptides from amphibian skin: an expanding scenario. *Curr Opin Chem Biol* 2002; 6: 799-804.
 51. **VanCompernelle SE, Taylor RJ, Oswald-Richter K, Jiang J, Youree BE, Bowie JH, Tyler MJ, Conlon JM, Wade D, Aiken C, Dermody TS, KewalRamani VN, Rollins-Smith LA, Unutmaz D.** Antimicrobial peptides from amphibian skin potently inhibit human immunodeficiency virus infection and transfer of virus from dendritic cells to T cells. *J Virol* 2005; 79: 11598-11606.
 52. **Sherman H, Chapnik N, Froy O.** Albumin and amino acids upregulate the expression of human beta-defensin 1. *Mol Immunol* 2006; 43: 1617-1623.
 53. **Fehlbaum P, Rao M, Zasloff M, Anderson GM.** An essential amino acid induces epithelial beta-defensin expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000; 97: 12723-12728.
 54. **Pusch O, Boden D, Hannify S, Lee F, Tucker LD, Boyd MR, Wells JM,**

- Ramratnam B. Bioengineering lactic acid bacteria to secrete the HIV-1 virucide cyanovirin. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40: 512-520.
55. Chang TL, Francois F, Mosoian A, Klotman ME. Caf-mediated human immunodeficiency virus (HIV) type 1 transcriptional inhibition is distinct from alpha-defensin-1 HIV inhibition. *J Virol* 2003; 77: 6777-6784.
56. Lai R, Liu H, Lee WH, Zhang Y. A Novel proline rich bombesin-related peptide (Pr-Bombesin) from toad *Bombina maxima*. *Peptides* 2002; 23: 437-442.
57. Tanabe H, Ouellette AJ, Cocco MJ, Robinson WE, Jr. Differential effects on human immunodeficiency virus type 1 replication by alpha-defensins with comparable bactericidal activities. *J Virol* 2004; 78: 11622-11631.
58. Daly NL, Gustafson KR, Craik DJ. The Role of the cyclic peptide backbone in the anti-HIV activity of the cyclotide kalata B1. *FEBS Lett* 2004; 574: 69-72.
59. Wang CK, Colgrave ML, Gustafson KR, Ireland DC, Goransson U, Craik DJ. Anti-HIV cyclotides from the chinese medicinal herb *Viola yedoensis*. *J Nat Prod* 2008; 71: 47-52.
60. Merrifield EL, Mitchell SA, Ubach J, Boman HG, Andreu D, Merrifield RB. D-enantiomers of 15-residue cecropin a-melittin hybrids. *Int J Pept Protein Res*. 1995; 46: 214-220.
61. Merrifield RB, Juwadi P, Andreu D, Ubach J, Boman A, Boman HG. Retro and retroenantio analogs of cecropin-melittin hybrids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995; 92: 3449-3453.
62. Wachinger M, Kleinschmidt A, Winder D, von Pechmann N, Ludvigsen A, Neumann M, Holle R, Salmons B, Erfle V, Brack-Werner R. Antimicrobial peptides melittin and cecropin inhibit replication of human immunodeficiency virus 1 by suppressing viral gene expression. *J Gen Virol* 1998; 79 (Pt 4): 731-740.
63. Lai R, Zheng YT, Shen JH, Liu GJ, Liu H, Lee WH, Tang SZ, Zhang Y. Antimicrobial peptides from skin secretions of chinese red belly toad *Bombina maxima*. *Peptides*. 2002; 23: 427-435.
64. Boyd MR, Gustafson KR, McMahon JB, Shoemaker RH, O'Keefe BR, Mori T, Gulakowski RJ, Wu L, Rivera MI, Laurencot CM, Currens MJ, Cardellina JH, 2nd, Buckheit RW, Jr., Nara PL, Pannell LK, Sowder RC, 2nd, Henderson LE. Discovery of cyanovirin-n, a novel human immunodeficiency virus-inactivating protein that binds viral surface envelope glycoprotein Gp120: potential applications to microbicide development. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1521-1530.
65. Lorin C, Saidi H, Belaid A, Zairi A, Baleux F, Hocini H, Belec L, Hani K, Tangy F. The antimicrobial peptide dermaseptin S4 inhibits HIV-1 infectivity in vitro. *Virology* 2005; 334: 264-275.