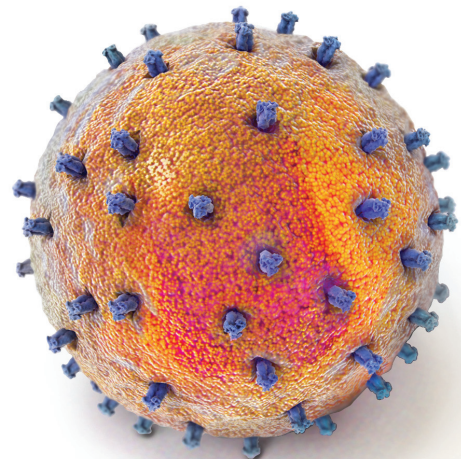


vax



Boletín sobre la investigación de vacunas contra el sida

[LO MÁS DESTACADO]

La investigación en vacunas adopta un enfoque holístico

Aumenta el número de investigadores que estudian los sistemas biológicos en su totalidad para entender mejor —e incluso predecir— las respuestas inmunitarias a las vacunas, y existe la esperanza de que esta estrategia de “biología de sistemas” pueda algún día acelerar los ensayos clínicos. *Por Andreas von Bubnoff*

Un sistema, según el diccionario *online* Merriam Webster es un “grupo de partes relacionadas que se mueven o actúan de forma conjunta”. Este término también evoca la idea de examinar algo en su totalidad.

No cabe duda de que esto es así en el caso de la biología de sistemas, una rama emergente de la biología que implica el estudio de todas las partes de los sistemas biológicos —como por ejemplo el sistema inmunitario— de forma conjunta. Un enfoque habitual usado por los biólogos de sistemas para estudiar el sistema inmunitario es medir los cambios en la actividad e inactividad no sólo de algunos, sino de todos los genes (o la mayoría) de un organismo en respuesta a determinados estímulos que se sabe que provocan una reacción inmunitaria, como es el caso de la vacunación.

Este enfoque de “sistemas” ha ganado gran popularidad en los últimos años y ya está empezando a arrojar una novedosa información biológica.

También se está empezando a utilizar esta estrategia para predecir futuras

respuestas. Por ejemplo, hace unos años, se midieron los cambios en la actividad de los genes pocos días después de administrar la vacuna contra la fiebre amarilla. Se descubrió que un determinado “patrón” en estos cambios de la actividad genética podía emplearse para predecir el nivel de las posteriores respuestas inmunitarias de anticuerpos y celulares frente a esa vacuna (véase ‘Cuestiones Básicas’ de los *VAX de febrero y marzo de 2004*: ‘Entender el sistema inmunitario’, parte I y II). Dicho estudio fue el primero en utilizar una estrategia de sistemas para identificar los patrones de cambios que podrían predecir respuestas inmunitarias frente a una vacuna.

La vacuna contra la fiebre amarilla pertenece a uno de los diferentes tipos de vacunas que existen, denominado vacuna viral viva. Este tipo de vacuna contiene una versión debilitada del patógeno que provoca la enfermedad, pero hay otras que únicamente contienen partes del patógeno frente al cual ofrecen protección. Es interesante señalar que los biólogos de sistemas han descubierto que la

combinación de cambios en la actividad genética que predicen las respuestas inmunitarias adaptativas varían de un tipo de vacuna a otro. Por ejemplo, los patrones de actividad genética que predicen una posterior respuesta inmunitaria generada por dos vacunas contra el meningococo (que contienen determinados azúcares) son similares entre sí, pero difieren de los patrones que predicen respuestas inmunitarias frente a las vacunas de la fiebre amarilla y las de otras vacunas virales vivas.

TAMBIÉN EN ESTE NÚMERO

NOTICIAS INTERNACIONALES

- ▶ Un diminuto cambio en la cubierta del VIS lo hace resistente a los anticuerpos

CUESTIONES BÁSICAS

- ▶ Entender las vacunas VLP

Es posible que algún día se pueda utilizar este enfoque incluso para predecir las respuestas inmunitarias generadas por candidatas a vacunas del VIH. Ya se ha demostrado que esto podría ser posible en el caso del virus de la inmunodeficiencia símica (VIS), el equivalente en monos del VIH que infecta a macacos *rhesus*. En un estudio se midieron los cambios en actividad genética a las dos semanas de recibir una vacuna que contenía proteínas del VIS. Un año más tarde, infectaron a los animales con VIS y comprobaron el impacto de la vacuna sobre los niveles de virus.

Se comprobó que las medidas de la actividad genética a las dos semanas de la

algo menos de la mitad de los casi 400 niños que fueron vacunados en un ensayo clínico japonés en el que se probó una vacuna completa desactivada del virus de la gripe H5N1 en la temporada estacional 2007/2008 sufrieron fiebre después de las dos primeras vacunaciones. Como resultado la vacuna no fue aprobada por las autoridades sanitarias japonesas.

No obstante, el ensayo resultó útil en otro sentido: los investigadores japoneses estudiaron a las personas que recibieron la vacuna para identificar marcadores moleculares que pudieran predecir si sufrirían dicho efecto secundario. Se midieron los niveles de la mayor parte de los 2.000 microARN conocidos (pequeñas

realizar este tipo de predicción resulta muy importante, ya que se calcula que la tercera parte de la población mundial (es decir unos 2.000 millones de personas) tienen una infección por tuberculosis latente. De ellas, aproximadamente el 10% desarrollarán una infección activa por tuberculosis en algún momento de su vida. Cada año, nueve millones de personas desarrollan una tuberculosis activa y 1,5 millones de ellas fallecen debido a esta enfermedad.

El motivo por el que la infección permanece latente en unas personas y no en otras sigue sin entenderse. Sin embargo se está intentando al menos identificar marcadores que ayuden a predecir si la infección latente se volverá activa, lo que podría facilitar en gran medida la tarea de prevención y tratamiento de la tuberculosis. Para ver si esto es posible, a lo largo de un periodo de dos años se realizaron cinco mediciones de los cambios en la actividad de los genes de células sanguíneas en muestras procedentes de más de 6.000 adolescentes con tuberculosis latente en Sudáfrica.

Se descubrieron más de 1.200 genes que mostraban distinta actividad en 35 personas que desarrollaron la tuberculosis durante dicho periodo de tiempo, comparados con los de 70 personas que no lo hicieron. Se podría utilizar esta información para predecir el desarrollo de tuberculosis activa con seis meses de antelación, con una precisión de hasta el 80%. Esta precisión fue menor en las primeras mediciones temporales, pero siguió teniendo un excelente valor de predicción hasta dieciocho meses antes de que se desarrollase la tuberculosis activa. La esperanza es poder utilizar este análisis

Si pudiéramos usar [esta] tecnología [para estudiar] 40.000 parámetros en diez personas a fin de predecir sus respuestas inmunitarias, probablemente el desarrollo de vacunas sería mucho más rápido.

—Rino Rappuoli

vacunación permitieron predecir (con una eficacia de aproximadamente un 85%) si la vacuna reducía la carga viral después de la exposición al VIS un año más tarde. Para procesar de forma adecuada los complejos datos, se utilizaron algoritmos de aprendizaje gracias a los cuales los ordenadores identificaron patrones y relaciones ocultas en los enormes bloques de datos para centrarse en la información más relevante.

Los biólogos de sistemas también están intentando predecir posibles efectos secundarios de las vacunas. Por ejemplo,

moléculas de ARN que regulan la actividad genética) en muestras de suero procedentes de 85 de los niños y tomadas antes de ser vacunados. Se descubrió que los niveles de 73 microARN fueron diferentes entre los niños que desarrollaron fiebre y los que no. Se espera que estos microARN puedan utilizarse para predecir si las personas desarrollarán fiebre en otros ensayos de vacunas.

La estrategia de sistemas también podría ser útil para predecir si las personas con tuberculosis latente pueden desarrollar una infección activa. El poder

TRADUCCIÓN Y MAQUETACIÓN DE LA VERSIÓN EN ESPAÑOL Grupo de Trabajo sobre Tratamientos de VIH (gTt).
Barcelona, España. www.gtt-vih.org

SUSCRIPCIÓN:

Si quieres recibir una suscripción gratuita a VAX por correo electrónico o modificar los detalles de tu suscripción, puedes ir a www.iavireport.org y pinchar en el enlace correspondiente (Suscribe).

VAX es un boletín bimensual de IAVI Report, la publicación de la Iniciativa Internacional por una Vacuna contra el SIDA (IAVI) sobre la investigación en vacunas contra el SIDA. En la actualidad está disponible en inglés y español como fichero pdf descargable o de boletín que se envía por correo electrónico. La versión española de VAX se puede recibir por correo electrónico suscribiéndose en: <http://gtt-vih.org/actualizate/suscripciones>

IAVI es una organización internacional sin ánimo de lucro cuya misión es garantizar el desarrollo de vacunas seguras, eficaces y accesibles para prevenir el VIH, de modo que sean utilizadas en todo el mundo. Fundada en 1996, IAVI cuenta con colaboradores en 25 países para investigar, diseñar y desarrollar candidatas a vacunas contra el VIH. Además, IAVI también realiza análisis de políticas y actúa como promotor en favor del campo de las vacunas contra el SIDA. Más información en www.iavi.org.

Copyright © 2014

vax

REDACTOR CIENTÍFICO PRINCIPAL

Dr. Andreas von Bubnoff

DIRECTORA DE PRODUCCIÓN

Nicole Sender



para identificar a las personas en situación de mayor riesgo de desarrollar tuberculosis a fin de administrarles un tratamiento profiláctico o inscribirlas en ensayos de eficacia de tratamientos o vacunas contra esta enfermedad.

Sin embargo no se trata sólo de predecir el futuro, también se está intentando obtener más información de por qué algunas personas responden a las vacunas mejor que otras. Por ejemplo, se ha descubierto que una mayor actividad de los genes relacionados con la inflamación en las personas de mayor edad antes de la vacunación se corresponde con unas respuestas inmunitarias más bajas frente a la vacuna contra la gripe. Por tanto, la inflamación sistémica asociada a la edad podría ser uno de los motivos por los que las vacunas tienen menos efecto en las personas de mayor edad. Ahora, se pretende comprobar si la reducción de la inflamación antes de administrar la vacuna puede mejorar las respuestas inmunitarias generadas por las vacunas contra la fiebre amarilla y la hepatitis B en las personas mayores.

La biología de sistemas también puede ayudar a entender mejor los resultados de los ensayos clínicos de candidatas a vacunas contra el VIH. En un ensayo, denominado STEP, se probó una vacuna experimental conocida como MRKAd5, que utilizaba un virus del resfriado común (adenovirus de serotipo 5, Ad5) como vector para transportar fragmentos del VIH. La MRKAd5 no protegió frente a la

infección y, de hecho, las personas que presentaban una inmunidad preexistente frente al Ad5 mostraron un mayor riesgo de infección por VIH.

Las recientes medidas de los cambios en la expresión de los genes de las personas que recibieron la vacuna sugiere una posible explicación de este hecho. Al día siguiente de recibir la MRKAd5, las personas con inmunidad preexistente al Ad5 mostraron una menor activación de los genes relacionados con la inflamación. Esto sugiere que el hecho de que la vacuna haya generado una activación insuficiente de las señales de “peligro” podría tener algo que ver con el aumento del riesgo de infección por VIH en esta población.

Como el enfoque de “sistemas” implica medirlo todo, los investigadores no están limitados por ideas preconcebidas en sus expectativas. Por este motivo la biología de sistemas también puede traer descubrimientos inesperados. Cuando se midieron los cambios globales en la expresión de los genes como respuesta a la vacuna contra la gripe, se comprobó que la expresión de un gen conocido como TLR5 una semana después de la vacunación se correspondió con el nivel de la posterior respuesta de anticuerpos frente a la vacuna.

Esto resultó una sorpresa porque el TLR5 es un receptor sensible a la proteína flagelina de las bacterias, que no está presentes en los virus. Al principio se pensó que la vacuna de la gripe que estaban estudiando podría estar

contaminada con productos bacterianos. Sin embargo no hubo pruebas de ningún tipo de contaminación y posteriores investigaciones revelaron que los ratones sin TLR5, o sin bacterias en el intestino, presentaban un menor número de células que producen anticuerpos. Esto sugiere que la percepción de nuestras propias bacterias intestinales por parte del TLR5 podría ayudar a inducir la respuesta de anticuerpos frente a las vacunas y que aquello que afecte a la flora bacteriana, como los antibióticos, podría reducir las respuestas frente determinadas vacunas.

Si se juzga por las recientes tendencias, la biología de sistemas resulta muy prometedora en la ayuda a los investigadores a desarrollar mejores vacunas. Algunos expertos creen que algún día, este enfoque podría incluso ser capaz de ayudar a acelerar la evaluación de candidatas a vacunas en ensayos clínicos, un proceso que puede prolongarse hasta quince años.

Mientras que en los ensayos clínicos actualmente se examinan unos diez parámetros en unas 10.000 personas, la biología de sistemas podría ayudar a encontrar modos de hacer lo mismo dedicando menos esfuerzos, afirma Rino Rappuoli, un experto en vacunas de la empresa Novartis. “Si pudiéramos usar [esta] tecnología [para estudiar] 40.000 parámetros en diez personas a fin de predecir sus respuestas inmunitarias, probablemente el desarrollo de vacunas sería mucho más rápido”. ■

NOTICIAS INTERNACIONALES *Por Andreas von Bubnoff*

Un diminuto cambio en la cubierta del VIS lo hace resistente a los anticuerpos

El VIH utiliza unas estructuras protuberantes presentes en su cubierta para entrar en sus células diana, un proceso que puede ser bloqueado por los anticuerpos (moléculas elaboradas por el sistema inmunitario para defenderse frente a los patógenos). Este bloqueo se denomina neutralización.

En los últimos años el análisis de muestras procedentes de personas con infección crónica por VIH ha permitido descubrir decenas de los denominados anticuerpos ampliamente neutralizantes (bNAb), capaces de neutralizar muchas —sino la mayoría— de las cepas del VIH incluso en concentraciones muy bajas. El objetivo ahora es desarrollar una vacuna capaz de conseguir que el sistema inmunitario genere estos bNAb.

Uno de los retos presentes es que muchas de las variantes del virus son mucho más resistentes a los anticuerpos que

otras. El motivo de ello no estaba claro, pero ahora se ha descubierto un pequeño cambio en la proteína de la cubierta del virus de la inmunodeficiencia símica (VIS, el equivalente en monos al VIH) que lo hace más resistente a la neutralización por parte de algunos anticuerpos (*Nature* 505, 502, 2014).

Si esto se cumple también en el caso del VIH (y los resultados preliminares sugieren que así es), podría explicar por qué hasta la fecha las vacunas experimentales contra este virus han demostrado una eficacia modesta o nula en los ensayos con humanos, ya que podría ser que no indujeran anticuerpos frente a esta forma resistente de la cubierta. “Esto probablemente puede explicar por qué el RV144 tuvo una eficacia más bien baja”, declaró Louis Picker, investigador de la Universidad de la Salud y las Ciencia de Oregón (OHSU),

que no estuvo implicado en el estudio RV144, el único que hasta el momento ha demostrado la eficacia, aunque modesta (31,2%), de una candidata a vacuna contra el VIH.

Estos nuevos hallazgos proceden de experimentos donde un equipo de científicos dirigido por Mario Roederer, del centro de investigación en vacunas de Bethesda, Maryland, administró a los macacos rhesus distintos tipos de vacunas experimentales que contenían determinadas partes del VIS y observó que sólo una de ellas, que contenía únicamente la proteína de la cubierta del virus, protegió a los animales: redujo a un tercio la probabilidad de infección tras cada exposición al VIS.

Sin embargo, algunos de los animales se infectaron a pesar de haber recibido la vacuna. Al examinar más detenidamente qué podía haber permitido a los virus sortear la protección de la vacuna, se descubrió un diminuto cambio en la proteína de la cubierta: dos aminoácidos (las unidades básicas que constituyen las proteínas) denominados alanina (A) y lisina (K) se encontraban en unas determinadas posiciones cercanas al final de la proteína Env, que normalmente ocupan otros dos aminoácidos distintos (treonina y arginina).

Se trata de una pequeña diferencia, dado que la proteína completa consta de más de 850 aminoácidos, pero experimentos posteriores evidenciaron que fue suficiente para hacer que la mitad de estos virus “A/K” fueran resistentes a los anticuerpos presentes en la sangre de los animales vacunados. El equipo de investigadores determinó que para que sucediera esto, sólo una pequeña fracción de aproximadamente el 2% de las proteínas de la cubierta A/K tenían que haberse vuelto resistentes a los anticuerpos, ya que cada virus porta varias proteínas Env en su superficie y basta con que una de ellas presente resistencia a los anticuerpos para que el virus pueda infectar a su célula diana.

No está claro por qué los diferentes aminoácidos hicieron sólo que una pequeña fracción de las proteínas de anticuerpos fuera resistente a la unión de los anticuerpos.

Sin embargo, se especula que de algún modo permitieron que la cubierta pudiera plegarse de una forma distinta, que dificultaría el que los anticuerpos pudieran unirse a la mayor parte de la misma.

Para entender mejor cómo funciona este proceso, se pretende aislar la forma resistente A/K de la proteína Env del VIS y estudiar su estructura. Sin embargo, el hecho de que dicha forma sea tan rara de observar podría complicar bastante esta tarea y probablemente es el motivo por el que esta forma resistente haya pasado inadvertida a los investigadores.

Aislar la forma resistente también permitiría crear estructuras que la imiten, con el fin de desarrollar una vacuna capaz de inducir anticuerpos frente a las variantes resistentes del virus. “Si pudiéramos purificar esa forma, o averiguar cómo estabilizarla de algún modo y producirla en grandes cantidades, podríamos usarla para inmunizar”, declaró Roederer.

El cambio A/K no parece proporcionar resistencia a todas las partes de la proteína frente a la unión de los anticuerpos. Una parte de la Env que el virus emplea para unirse a una proteína denominada CD4, presente en la célula diana para infectarla, no parece verse afectada, ya que se descubrió que las moléculas similares a anticuerpos con un aspecto similar al del CD4 pudieron seguir uniéndose a la forma resistente A/K.

En consecuencia, otro modo de crear una vacuna capaz de proteger frente a los virus resistentes A/K es asegurarse de que la vacuna induce bNAb específicos del CD4, como el denominado VRC01. “Si conseguimos crear un inmunógeno que induzca el VRC01 en todas las personas, lo habremos conseguido”, afirmó Roederer.

Por supuesto, esta estrategia presenta sus propios retos (véase ‘Cuestiones Básicas’ del VAX de mayo de 2013 sobre ‘Entender cómo puede diseñarse una vacuna para inducir anticuerpos ampliamente neutralizantes’).

“Si fuera sencillo, ya se habría hecho”, añade Roederer. ■

[CUESTIONES BÁSICAS]

Entender las vacunas VLP

¿Qué son las partículas pseudovíricas (VLP) y cómo se utilizan en el diseño de candidatas a vacunas contra el VIH?

Muchas vacunas actúan enseñando al organismo a defenderse frente a un determinado tipo de bacteria, virus o parásito, mediante el uso de una forma debilitada o muerta de dicho patógeno.

Sin embargo, esta estrategia no resulta viable en el caso del VIH ya que existe el temor a que dicha preparación viral pueda no estar completamente desactivada o a que la variante debilitada mute y recupere su capacidad para provocar la enfermedad. Por este motivo, se ha optado por uti-

lizar proteínas purificadas derivadas de genes recombinantes del VIH, o incluso los propios genes virales, para inducir las respuestas celulares (células-T) y de anticuerpos (células-B) contra el VIH (véase el ejemplar especial del VAX de julio de 2008: ‘Entender el sistema inmunitario y las estrategias de las vacunas contra el sida’).

En la investigación en este campo se ha tendido a favorecer el uso de las vacunas recombinantes, donde partes del patógeno

se sintetizan a partir de cero y se utilizan como inmunógenos (el componente activo de las candidatas a vacunas). En algunos casos, las vacunas experimentales consistieron en proteínas solubles que, tal como sugiere la frase, se disuelven fácilmente en agua. Este ha sido el enfoque empleado en una candidata a vacuna probada en el ensayo RV144 (véase ‘Lo más destacado’ del VAX de septiembre de 2009, ‘Primeras pruebas de eficacia en un ensayo a gran escala de una vacuna contra el VIH’), que

detectó un modesto efecto protector, o la candidata utilizada en el ensayo STEP (véase ‘Lo más destacado’ del *VAX de octubre-noviembre de 2007*: ‘¿Un paso atrás?’), donde no se observó ningún resultado de eficacia.

Un imitador viral

Otro tipo de vacuna recombinante que ha suscitado atención en los últimos años

A pesar de que este tipo de vacunas presenta sus propios retos, estas estructuras multiproteínicas ya han arrojado resultados impresionantes en diversos estudios y constituyen una alternativa segura —y posiblemente más eficaz— dentro del campo de las vacunas contra el VIH.

es la basada en el uso de partículas pseudovirales (VLP en sus siglas en inglés) para transportar inmunógenos del VIH. A pesar de que este tipo de vacunas presenta sus propios retos, estas estructuras multiproteínicas ya han arrojado resultados impresionantes en diversos estudios y constituyen una alternativa segura —y posiblemente más eficaz— dentro del campo de las vacunas contra el VIH.

Los estudios sugieren que las vacunas VLP contra el virus de la gripe podrían ser capaces de inducir una protección más potente y duradera que la conseguida con las actuales vacunas estacionales. También se están desarrollando vacunas contra el VIH basadas en esta estrategia. Actualmente existe una gran variedad de VLP en diversas fases de desarrollo preclínico y clínico.

Pero, ¿cómo funcionan estas vacunas experimentales? Como probablemente ya es bien sabido, los virus necesitan un huésped para replicarse. Una partícula viral (o virión) es, en esencia, una combinación de material genético (ADN o ARN) envuelto en una cápsula proteínica diseñada para infectar células y propagarse mediante gemación.

Hace varios años, el estudio del virus de la hepatitis B reveló que era posible ensamblar partículas que carecen del genoma viral y de algunas de sus proteínas, pero que el sistema inmunitario seguía reconociendo. Las VLP presentan algunas de las proteínas específicas del patógeno

en cuestión, como las de la cubierta del VIH (Env, véase ‘Cuestiones básicas’ del *VAX de marzo de 2011* sobre ‘Entender la envoltura proteínica del VIH’), que están en la superficie del VIH y que el virus emplea para infectar sus células diana.

Las VLP tienen un tamaño y aspecto similar al de los viriones intactos, pero al carecer del material genético crucial, no tienen capacidad de infección y, por tanto,

suponen una alternativa más segura al uso del virus debilitados.

También hay otras muchas candidatas a vacunas VLP creadas a partir de virus que infectan a bacterias, plantas, animales o incluso humanos.

Algunos estudios han revelado que las vacunas experimentales VLP pueden tener una alta capacidad inmunogénica, debido en parte a que pueden presentar numerosos antígenos en la superficie, mejorando la interacción con el sistema inmunitario y, así, aumentando las probabilidades de inducir una respuesta de anticuerpos potente.

VLP y la investigación del VIH

En el campo de las vacunas contra el VIH, se están empleando las VLP de diversos modos. Algunos investigadores las aprovechan para inducir la generación de anticuerpos frente a una parte de la proteína viral que sobresale de la cubierta del VIH, denominada región externa membrana-proximal (MPER). Esta parte del VIH es importante en el proceso de fusión de las membranas viral y celular. En esta investigación se está utilizando un baculovirus (que infecta a cultivos de células de insectos) para expresar los genes recombinantes del VIH. Posteriormente las VLP son purificadas a partir de las células infectadas.

También se ha creado una candidata vacuna basada en VLP en la que se cambió un segmento del trímero del VIH (otro

nombre de la proteína de la cubierta) por una proteína más pequeña del virus de la gripe. De este modo se pretende conseguir porciones de la protuberancia proteica del VIH que resulten más accesibles para el sistema inmunitario humano.

Por último, se ha desarrollado una prueba que utiliza las VLP para cribar proteínas que se unan con los primeros precursores de los anticuerpos ampliamente neutralizantes (bNAb), que son aquellos que actúan frente a una amplia variedad de variantes del VIH, impidiéndoles que infecten sus células diana. Hasta ahora, se han identificado docenas de estos bNAb en personas con infección crónica por VIH, pero tardan años en generarse. Por lo tanto el actuar sobre estas células (denominadas precursoras de línea germinativa) puede constituir una estrategia de éxito a la hora de desarrollar una candidata a vacuna capaz de inducir estos deseados bNAb (véase ‘Cuestiones Básicas’ del *VAX de mayo de 2013*, ‘Entender cómo puede diseñarse una vacuna para inducir anticuerpos ampliamente neutralizantes’).

Aunque las candidatas a vacunas basadas en VLP ofrecen una alternativa atractiva, también presentan dificultades en su fabricación que habrá que superar. Algunas VLP resultan demasiado costosas de producir en cantidades significativas y las estructuras biológicas de otras son, en algunos casos, demasiado complicadas como para permitir su producción a gran escala.

A pesar de ello, actualmente existen dos vacunas recombinantes en el mercado que se basan en las VLP, una contra la hepatitis B y otra contra el virus del papiloma humano. Otra candidata a vacuna basada en VLP, la denominada RTS,S de GlaxoSmithKline contra la malaria, se encuentra en las últimas etapas de ensayos clínicos (véase ‘Noticias internacionales’ del *VAX de noviembre de 2012*).

La esperanza es que estas VLP permitan alcanzar un éxito similar en el campo de las vacunas contra el VIH. ■

