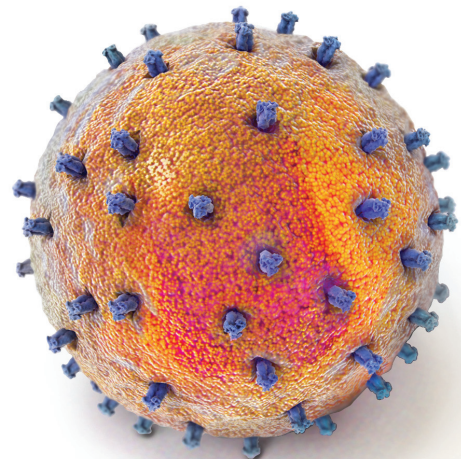


# vax



Boletín sobre la investigación de vacunas contra el sida

[LO MÁS DESTACADO]

## Un mundo feliz

Las nuevas herramientas y estrategias preventivas del VIH están complicando la tarea de desarrollar vacunas. Sin embargo, como reveló la conferencia de Boston, la investigación en vacunas contra el VIH sigue avanzando a un ritmo impetuoso.

Por Regina McEnerly

El desarrollo de vacunas contra el sida nunca ha sido un proceso sencillo, pero la reciente proliferación de nuevas intervenciones biomédicas para prevenir la infección por VIH lo está volviendo realmente complicado. Esto ha quedado meridianamente claro desde el inicio de la Conferencia AIDS Vaccine 2012 (celebrada entre el 9 y 12 de septiembre en Boston, EE UU), donde diversas sesiones satélite versaron sobre cómo el despliegue previsto de algunas de estas intervenciones puede afectar a la realización de ensayos de vacunas contra el VIH.

Aún más digno de señalar, tres de las cuatro charlas plenarias de la inauguración tenían poco que ver con las vacunas. En su lugar, trataron sobre microbicidas vaginales, la investigación acerca del inicio temprano del tratamiento antirretroviral para reducir el riesgo de transmisión y en una visión general de las lecciones extraídas de los ensayos sobre profilaxis pre-exposición (PPrE), la administración de antirretrovirales a personas sin VIH para prevenir la infección. La cuarta charla, realizada por Anthony Fauci —director ejecutivo del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de EE UU

(NIAID, en sus siglas en inglés)—, se centró en el tema de las vacunas en el contexto de estas y otras intervenciones orientadas a la prevención.

En su intervención, Fauci predijo: “La estrategia preventiva del VIH constituirá, de hecho, un paradigma único que combinará modalidades preventivas sin vacunas junto con una vacuna segura y eficaz”. Si se implementa de forma adecuada, añadió, probablemente las modalidades distintas a las vacunas podrían, por sí mismas, cambiar el curso de la pandemia. Sin embargo, argumentó que la única esperanza del mundo para eliminar y, en última instancia, erradicar el VIH se basa en el desarrollo y distribución de vacunas ampliamente eficaces, además de esas otras intervenciones preventivas.

De todos modos, no es probable que abogar por la causa del desarrollo de vacunas vaya a resultar más sencillo, ciertamente no en medio de un declive económico mundial. Bill Snow, director ejecutivo de la Coalición Mundial para las Vacunas contra el VIH (Global HIV Vaccine Enterprise), entidad que participó en la organización de AIDS Vaccine 2012, argumentó que el campo de las vacunas contra el sida

tiene que reajustar su mensaje. “Nos hemos cansado de defender nuestra propia causa”, afirmó Snow, y añadió: “suena como algo rutinario, obligatorio y, lo peor de todo, casi imposible. No tiene por qué ser así”.

Todas las charlas de la conferencia sobre otras intervenciones biomédicas dejaron bien patente el notable progreso efectuado en el diseño y desarrollo de vacunas contra el VIH.

### TAMBIÉN EN ESTE NÚMERO

#### ENTREVISTA A BILL SNOW

- ▶ Director Ejecutivo de Global HIV Vaccine Enterprise

#### NOTICIAS INTERNACIONALES

- ▶ Un nuevo laboratorio en Sudáfrica se centrará en tuberculosis y VIH

#### CUESTIONES BÁSICAS

- ▶ Entender cómo los investigadores visualizan la estructura de la cubierta del VIH

## Los distintivos del éxito

Se han estado analizando muestras procedentes del ensayo RV144, en el que una vacuna demostró una eficacia del 31% contra el VIH y constituye la única prueba disponible de que las vacunas pueden prevenir la infección por VIH. En el encuentro AIDS Vaccine del año pasado en Bangkok, un equipo de investigadores compartió la primera serie de resultados de dichos análisis, en donde se identificó lo que se denominó “correlaciones de riesgo” del régimen de vacunación del ensayo (una inducción con vCP1521, basada en un vector viral tipo canarypox, seguida por un refuerzo con gp120 B/E AIDSVAX). Estos estudios, posteriormente publicados en *New England Journal of Medicine*, revelaron que, de forma sorprendente, una de las respuestas de anticuerpos se relacionó con un menor riesgo de infección, mientras que otra se vinculó con un mayor riesgo (véase el artículo de ‘Lo más destacado’ del VAX de septiembre de 2011, ‘Más sorpresas procedentes del ensayo RV144’).

Desde entonces, se ha puesto atención en las respuestas de anticuerpos que se correlacionaron con un menor riesgo de infección, es decir, los anticuerpos inmunoglobulina G que se unen a la región V1/V2 de la proteína de la cubierta del VIH. Se ha estudiado si estas respuestas de anticuerpos inducidas por la vacuna bloquearon de forma selectiva determinadas variantes del VIH y qué cambios genéticos permiten al virus eludir dichas respuestas. Este mecanismo de escape se conoce como “efecto tamiz”.

Encabezado por miembros del Programa Militar para la Investigación del VIH de EE UU (MHRP, una entidad clave en el

«Estamos realizando progresos notables en la comprensión de qué es necesario para desarrollar una vacuna contra el VIH más eficaz, algo que en última instancia nos ayudará a poner fin a esta pandemia.»

—Nelson Michael

RV144), el equipo de investigadores examinó casi 1.000 secuencias genéticas del VIH procedentes de 110 voluntarios que se infectaron en el transcurso del ensayo RV144 (44 que recibieron el régimen experimental de vacunación y 66 que recibieron un placebo). Más adelante, se examinaron las secuencias virales en busca de pruebas de que la región V2 desempeña un papel importante en la modesta protección observada en el ensayo. Y, realmente, en un estudio presentado en Boston, los investigadores detectaron dos distintivos genéticos en la región V2 que se correlacionan de forma íntima con la eficacia de la vacuna.

Esto significa que virus que poseen determinadas secuencias en dos tramos del gen que codifica la cubierta parecen ser vulnerables a las respuestas inmunitarias inducidas por la vacuna. Los virus con mutaciones en dichas regiones del gen tendieron a evadir dichas respuestas. Una de las firmas genéticas pareció estar relacionada con una eficacia de hasta el 78%. “Se trata de una valoración independiente que

demuestra que la región V2 es importante”, afirmó Morgane Rolland, autora principal del estudio y miembro del MHRP.

Los hallazgos, publicados en la revista *Nature* el mismo día en que se presentaron en la conferencia de Boston, respaldan la credibilidad de los resultados del ensayo tailandés, añadiendo pruebas a nivel molecular de que la protección observada fue real y no simplemente una anomalía estadística.

Por otro lado, también se subrayó lo difícil que resultará diseñar una vacuna contra el sida ampliamente eficaz, un aspecto señalado por Jon Cohen, un reportero de la revista *Science*, en una conferencia de prensa en la que Rolland presentó los resultados de su estudio. “En el mundo real, ¿qué aplicación práctica tendría esto? Entiendo que usted lo pueda usar como un argumento de que la eficacia [en el RV144] era real, pero está muy lejos de lo que las personas sueñan, que sería una vacuna [que proteja] frente a numerosas cepas”.

El director del MHRP, Nelson Michael, reconoció los retos que supone la diversidad y mutabilidad genética del VIH a la hora de diseñar una vacuna, pero se mostró optimista respecto a la posible solución de dichos obstáculos. “Estamos realizando progresos notables en la comprensión de qué es necesario para desarrollar una vacuna contra el VIH más eficaz, algo que en última instancia nos ayudará a poner fin a esta pandemia”, indicó.

En otra charla, Rolland dio a conocer los resultados de un estudio con monos que reveló más pruebas que respaldan la importancia de las respuestas inducidas por la vacunación contra la región V2 del virus.

### DIRECTORA DE EDICIÓN

Kristen Jill Kresge

### REDACTOR CIENTÍFICO PRINCIPAL

Dr. Andreas von Bubnoff

### REDACTORA CIENTÍFICA

Regina McEnery

### DIRECTORA DE PRODUCCIÓN Y DEL SITIO WEB

Nicole Sender

TRADUCCIÓN Y MAQUETACIÓN DE LA VERSIÓN EN ESPAÑOL Grupo de Trabajo sobre Tratamientos de VIH (gTt).  
Barcelona, España. [www.gtt-vih.org](http://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](http://www.iavireport.org) y pinchar en el enlace correspondiente en el recuadro amarillo de la esquina superior izquierda. Si quieres recibir copias impresas del VAX para distribuir y/o emplear en tus programas, puedes realizar tu pedido utilizando esos mismos enlaces de suscripción. Para más información consulta en [www.iavireport.org](http://www.iavireport.org)

VAX es un boletín mensual del IAVI Report, una 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, francés, español y portugués en forma de 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 que trabaja para acelerar la investigación de una vacuna para prevenir la infección por VIH y SIDA. Fundada en 1996 y con actividad en 24 países, IAVI y su red de colaboradores investiga y desarrolla candidatas a vacunas. IAVI también realiza activismo para que la vacuna constituya una prioridad mundial y trabaja para asegurar que la futura vacuna esté disponible para todo aquel que la necesite. Más información en [www.iavi.org](http://www.iavi.org). Impreso en tinta de base de soja sobre papel certificado por el FSC. Copyright © 2012

vax



## Ensayos estancados

Los investigadores esperan poder avanzar a partir de los resultados del RV144. No obstante, en una sesión satélite distinta, Jerome Kim, director adjunto de ciencia en MHRP, trató sobre los problemas que obstaculizan dos de estos estudios previstos, uno de ellos con hombres que practican sexo con hombres (HSH) en Tailandia, y otro con hombres y mujeres heterosexuales en Sudáfrica.

El Partenariado Público-Privado de la Proteína Pox (o P5) —iniciado hace un año para potenciar la eficacia observada en el ensayo RV144 al menos en un 50%— había esperado empezar ambos estudios a finales de 2012. Sin embargo, los planes del P5 se han visto desbaratados por una serie de contratiempos, desde el dinero para las infraestructuras de laboratorio hasta la fabricación de materiales, afirmó Kim. La fecha más temprana para el inicio del ensayo africano, ahora ampliado para incluir el África meridional, se ha fijado ahora en finales de 2014, y no está claro cuándo podrá arrancar el ensayo con HSH en Tailandia.

El régimen de vacunación que se anunció para su prueba en un ensayo de licencia de fase IIb en el sur de África incluye una vacuna experimental basada en un vector viral ALVAC como inducción, seguido por un refuerzo con la proteína gp120 y un adyuvante bien conocido denominado MF59. Por su parte, el ensayo de eficacia entre HSH en Tailandia pretende probar una inducción con ALVAC junto con un refuerzo con gp120, también formulado con MF59.

Kim declaró que uno de los grandes retos en el ensayo con HSH en Tailandia ha sido encontrar un fabricante para el candidato a refuerzo con gp120 propuesto. La empresa que posee los derechos de propiedad intelectual del refuerzo basado en la proteína viral del ensayo RV144 carece de la capacidad para elaborar suficiente cantidad para otro ensayo, lo que significa que hay que buscar otro fabricante. Novartis Vaccines and Biologics, con sede en Massachusetts, posee el contrato para fabricar el refuerzo basado en la proteína para el ensayo del África austral y Kim informó de que ya se está hablando con esta empresa para ver si pueden elaborar también la proteína para el ensayo de fase IIb en Tailandia.

## En un contexto más amplio

El creciente número de anticuerpos neutralizantes aislados en muestras de personas con infección crónica por VIH fue un tema que dominó la conferencia, reflejando un creciente optimismo sobre la posibilidad de que su análisis arroje pistas para el diseño de una vacuna ampliamente eficaz contra el VIH. Varias charlas versaron sobre novedosos enfoques para visualizar las interacciones de estos anticuerpos con sus dianas en el trómero de la cubierta del VIH, un complejo proteico de tres extremos y forma protuberante que ha demostrado ser resistente al análisis estructural (véase ‘Cuestiones básicas’ en este mismo VAX).

«La estrategia preventiva del VIH constituirá, de hecho, un paradigma único que combinará modalidades preventivas sin vacunas junto con una vacuna segura y eficaz.»

—Anthony Fauci

Los investigadores describieron cómo se están utilizando modelos informáticos para diseñar los inmunógenos usando ingeniería inversa a partir de las estructuras moleculares (o epítomos) de la proteína Env a las que se unen los bNAb. Uno de estos enfoques implica realizar una búsqueda en una vasta base de datos de estructuras proteicas conocidas para identificar aquéllas que podrían albergar dichos epítomos en una orientación y contexto óptimo para que unan los bNAb. Cuando se emplean como inmunógenos, cuya estructura remeda la de las dianas de los bNAb, deberían ser capaces de inducir la producción de unos anticuerpos similares contra el VIH y, así, proporcionar una inmunidad amplia frente a las cepas virales circulantes. Al menos, esa es la teoría.

Y parece que este planteamiento es sólido: Bill Schief, profesor asociado de inmunología en el Instituto de Investigación Scripps en La Jolla, California, y miembro

del Centro por los Anticuerpos Neutralizantes de IAVI, presentó una prueba de concepto de esta estrategia. Él y su equipo de colegas diseñaron un inmunógeno experimental para una vacuna contra el virus sincitial respiratorio (VSR), una de las principales causas de infección del tracto respiratorio en bebés. Mediante técnicas de modelado y andamiaje informático, crearon una réplica molecular del epítomo sobre el que actúa un conocido anticuerpo neutralizante de este virus. Cuando se inmunizó a los monos con este candidato a inmunógeno, se generaron anticuerpos que neutralizaron las cepas de laboratorio del VSR. Schief y otros investigadores, principalmente del Centro de Investigación en Vacunas del NIAID y del Consorcio para el Anticuerpo Neutralizante de IAVI, están empleando este enfoque para diseñar novedosos inmunógenos para utilizar en futuras candidatas a vacunas contra el VIH.

## Antígenos mosaico

En Boston, también se presentaron nuevos datos en animales sobre antígenos mosaico, que son inmunógenos que han sido diseñados mediante ordenador para representar la abrumadora diversidad de variantes del VIH. La mayor parte de los insertos de vacunas contienen secuencias genéticas del VIH procedentes de un único virus presente en una determinada zona del mundo, o una única secuencia compartida por diversos virus circulantes. Sin embargo, los antígenos mosaico son combinaciones de varias proteínas intactas, completas o casi completas, creadas mediante la unión de secuencias genéticas que no solo representan a distintas variantes del VIH, sino que además han sido optimizadas según su potencial para inducir unas respuestas inmunitarias robustas y eficaces frente a los distintos virus presentes en la pandemia del VIH.

Los investigadores han descubierto que algunos regímenes tipo inducción-refuerzo que contienen antígenos mosaico reducían en un 90% el riesgo de infección por exposición en monos. Bette Korber, que supervisa el Proyecto de Base de Datos y Análisis del VIH en el Laboratorio Nacional de Los Álamos en Nuevo México, afirmó que se estaban creando insertos mosaicos para su inclusión en ensayos clínicos de fase I. ■

## ENTREVISTA A BILL SNOW



Las charlas realizadas en el transcurso de la Conferencia AIDS Vaccine, celebrada este año en Boston, reflejaron los dramáticos cambios producidos en el panorama de la prevención del VIH. La conferencia también subrayó el trabajo efectuado por los investigadores, jóvenes y veteranos. La redactora científica de VAX, Regina McEnery, se sentó con el activista histórico por las vacunas contra el VIH, Bill Snow (puesto hace seis meses al frente de la Secretaría de la Global HIV Vaccine Enterprise), para hablar sobre su visión de la conferencia.

**Este año, las charlas plenarios de inauguración no se centraron únicamente en vacunas. ¿Es la primera vez que la conferencia incluye charlas sobre otras estrategias?**

Siempre se ha tenido que considerar qué está ocurriendo en la epidemia. No puedes llevar a cabo ensayos de vacunas sin contacto con el mundo. Todo lo que tiene algo que ver con el fin clínico de la enfermedad ha tenido que hacerse, en gran medida, en respuesta a cambios como la distribución más amplia [de los fármacos antirretrovirales] o la circuncisión voluntaria. Simplemente no han aparecido en los títulos tanto como este año.

**Esta conferencia también contó con un número considerable de investigadores jóvenes y en el inicio de sus carreras que adoptaron papeles de liderazgo o presentaron datos. ¿Qué impacto tuvo esto sobre el conjunto de la conferencia?**

Creo que ha tenido un impacto enorme. Si examinas el programa, hubo muchos oradores que no habían intervenido en conferencias anteriores ni habían ocupado un puesto tan prominente. Esto hace que la conferencia sea mucho más interesante. Escuchas a las personas que están haciendo el trabajo en vez de a las que lo están gestionando y así se suelen oír datos más específicos.

**En su charla en la noche inaugural, usted dijo que a este campo “le falta investigación y le sobran pequeños ajustes y nuevas ideas que crean indecisión y conflicto”. ¿Podría explicarlo?**

Realmente se ha tratado de un juego para iniciados. Los apenas 1.000 [científicos] que trabajan en esto están emocionados, son capaces de valorar el progreso y conocen la alegría que proporcionan las pequeñas victorias y la decepción de las pequeñas derrotas. Pero al final, en el mundo exterior, tenemos que justificar lo que estamos haciendo y el mejor modo de hacerlo es dejando que las personas sepan lo que estamos consiguiendo de verdad en el proceso y no limitarnos a hablar de castillos en el aire.

**Usted presionó al campo para validar o descartar los resultados del análisis de correlaciones del RV144. ¿Estaba regañándoles por tardar tanto?**

No. Lo que quería decir es que hemos contestado esa pregunta a medias y, si fuéramos realmente perspicaces, podríamos ser capaces de responderla sin un ensayo de eficacia. Ahora mismo, hay personas siguiendo las pistas de lo que creen que sucedió. No sabemos si lo que creen que ocurrió es realmente causativo. Tenemos que saberlo antes de empezar a rediseñar todos nuestros estudios de vacunas. ■

## NOTICIAS INTERNACIONALES

### Un nuevo laboratorio en Sudáfrica se centrará en tuberculosis y VIH

A principios de octubre, la universidad de KwaZulu-Natal (UKZN), en Sudáfrica, y el Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) han inaugurado un centro de investigación de siete plantas y unos 3.700 m<sup>2</sup> que se dedicará, principalmente, a investigar las epidemias hermanas de la tuberculosis y el VIH. El Instituto de Investigación de Tuberculosis y VIH de KwaZulu-Natal (K-RITH) ocupará cinco de las siete plantas y ya ha contratado a ocho de los diez investigadores principales. El Centro para el Programa de Investigación del Sida en Sudáfrica (CAPRISA) y UKZN ocuparán los dos pisos restantes. El edificio se encuentra en el campus de la Facultad de Medicina Nelson Mandela en Durban. K-RITH, fundado en 2008, había ocupado hasta ahora un espacio temporal en dicho campus.

HHMI ha proporcionado 40 millones de dólares para K-RITH: 30 millones para la construcción de las instalaciones y otros 10 para equiparlas, incluyendo laboratorios con bioseguridad de nivel 3, que permitirán investigar en *Mycobacterium tuberculosis*, *M. tuberculosis* resistente a fármacos y VIH. Por otro lado, HHMI se ha comprometido a proporcionar tres millones anuales a lo largo de una década para financiar los costes operativos, además de los gastos adicionales de las contrataciones. Por su parte, UKZN también contribuyó con 10 millones a la instalación de K-RITH.

El foco de atención inicial de K-RITH está dividido en cinco áreas de investigación: el desarrollo de pruebas de diagnóstico de la tuberculosis más rápidas, la caracterización de cepas de tuberculosis resistentes a fármacos, el análisis y caracterización de respuestas inmunitarias complejas contra la tuberculosis, el estudio de las infecciones recurrentes por tuberculosis en personas con VIH y la mejora del tratamiento de la tuberculosis. No obstante, el centro de investigación también prevé participar en ensayos de vacunas contra la tuberculosis y el VIH.

Jill Conley, directora de programa en el departamento de ciencia en HHMI, afirmó que K-RITH constituyó un importante salto adelante para el instituto de investigación de Maryland. “Se trata de nuestra primera colaboración internacional real”, indicó. “Era algo nuevo para toda la organización y supuso mucho trabajo en el terreno”. ■

—Regina McEnery

# Entender cómo los investigadores visualizan la estructura de la cubierta del VIH

¿Qué herramientas se están utilizando para poner bajo estudio la proteína de cubierta del VIH y qué se sabe de su estructura?

Por Regina McEnergy

Uno de los avances más apasionantes en el campo de la investigación en vacunas contra el VIH que se ha producido en los últimos años ha sido el aislamiento de docenas de anticuerpos ampliamente neutralizantes (bNAb) en el suero de una minoría de personas con VIH. Al menos en el laboratorio, estos anticuerpos son capaces de neutralizar muchas de las cepas virales en la actualidad en circulación uniéndose a una proteína de tres extremos y forma similar a una protuberancia presente en la superficie del virus, denominada trímero de la cubierta, o Env (por sus siglas en inglés). Actualmente, se está utilizando lo que se ha aprendido de estos anticuerpos para diseñar candidatas a vacunas capaces de inducir la producción de anticuerpos similares en las personas antes de que se expongan al VIH para que bloqueen así la infección (véase ‘Cuestiones básicas’ del *VAX de mayo de 2010* sobre ‘Entender si los anticuerpos ampliamente neutralizantes son la respuesta’).

Los bNAb inducidos por dichas vacunas atacarían al VIH antes de que éste invadiese sus células diana. De forma ideal, no solo actuarían sobre un amplio espectro de variantes virales, sino que lo harían con gran potencia, es decir, en concentraciones muy bajas.

Sin embargo, inducir estos anticuerpos no es una tarea sencilla. Las regiones de la Env más susceptibles a los anticuerpos neutralizantes se encuentran ocultas por una gruesa capa de azúcares. Por su parte, muchas de las proteínas diana (o epítomos) que resultan más accesibles no inducen la generación de anticuerpos neutralizantes y actúan como señuelos para engañar a la respuesta inmunitaria. No obstante, quizá más importante es que grandes extensiones del trímero cambian constantemente debido a la extraordinaria capacidad de muta-

ción del VIH. Esto permite al virus evitar el reconocimiento inmunitario de forma constante.

Para intentar superar estos retos, se ha estudiado el modo en que los bNAb se fijan al trímero de cubierta (véase ‘Cuestiones básicas’ del *VAX de marzo de 2011* sobre ‘Entender la envoltura proteínica del VIH’). Con todo, determinar la forma del trímero (con o sin anticuerpos fijados al mismo) está constituyendo una ardua tarea.

Un modo de hacerlo es mediante cristalografía de rayos X, una técnica en la que se hacen pasar haces de rayos X a través de un cristal de la proteína purificada y se mide el modo en que dichos haces se ven dispersados al atravesarla. Esto permite determinar de forma precisa la distribución espacial de los átomos que constituyen la molécula de la proteína. Si la molécula —o la parte relevante de ella— pudiera cristalizarse en un complejo con un anticuerpo que la reconociera, la cristalografía revelaría en exquisito detalle cómo interaccionan entre sí las dos moléculas. Los intentos para llevar a cabo una ingeniería inversa a fin de diseñar novedosas vacunas experimentales dependen, en gran medida, de esta técnica de generación de imágenes.

Sin embargo, el trímero del VIH plantea unos retos únicos para esta estrategia. El complejo es estructuralmente dinámico y altamente inestable, por lo que ha resultado muy complicado cristalizarlo en su estado funcional (o “nativo”).

## Congelando el trímero

Para solventar estos problemas, algunos laboratorios emplean una nueva generación de tecnología de imagen, denominada microscopía crioelectrónica (o cryo-EM), para estudiar la estructura del trímero. Esta técnica consiste en enfriar la proteína

de forma instantánea con nitrógeno líquido para mantener la Env en su estado natural. Después, se utiliza un microscopio electrónico para capturar miles de imágenes de la proteína desde diferentes ángulos. Posteriormente, estas imágenes se mezclan para reconstruir un modelo en 3D de alta resolución de la estructura detallada de la proteína congelada.

De forma habitual, se ha utilizado la cryo-EM para estudiar el trímero Env del virus. En la actualidad, también se está usando una versión más avanzada de esta técnica, denominada cryo-EM de partícula única, para analizar la Env de forma aislada, proporcionando unas instantáneas de su estructura con una mayor resolución. En un reciente estudio, un equipo de investigadores empleó este enfoque para describir la Env en su estado nativo más temprano, antes de que se unan las proteínas receptoras a la célula diana. Se comprobó que la Env, cuando está sin unir, tiene un “agujero de rosquilla” en el centro y es muy diferente de la estructura densamente empaquetada que surge al final del proceso de entrada viral. Las imágenes, asimismo, captaron una arquitectura inusual, tipo jaula, que probablemente ayuda al VIH a evadir las respuestas del sistema inmunitario, y muestran cómo la estructura de pirámide triangular de la Env impide el acceso a los anticuerpos.

En otro estudio reciente, se usó la cryo-EM de partícula única para examinar la Env en una etapa más avanzada del proceso de infección, justo después de haberse acoplado con su receptor proteico en la célula diana. Se comprobó que la Env se abre de manera parcial en esta etapa, exponiendo parte de su superficie interna, que despliega para fundir la membrana del virus con la de la célula. Esto expone la superficie interna de la Env al ataque de los anticuerpos.

Aunque estos modelos de la Env mediante cryo-EM no son tan detallados como los obtenidos mediante la cristalografía de rayos X, los científicos los han encontrado instructivos y creen que podrían ayudar a diseñar inmunógenos del VIH (los componentes activos de las vacunas experimentales) que induzcan bNAb. Hoy en día, ya se está planeando la síntesis de moléculas que repliquen la conformación parcialmente abierta del trímero, la que adopta una vez se ha unido a los receptores celulares. Una vacuna que porte dicho inmunógeno podría inducir anticuerpos que eviten la fusión de la membrana, algo esencial en el ciclo vital del virus.

Mientras tanto, los investigadores están aprendiendo más sobre cómo algunos de los bNAb evitan la entrada viral interactuando con otras regiones del trímero de la cubierta del VIH. En un experimento recientemente finalizado, se mezclaron partículas de VIH con dos bNAb (b12 y VRC01) y emplearon cryo-EM para estudiar si —y cómo— la unión de los bNAb cambiaba la estructura de la protuberancia de la Env. Se comprobó que VRC01 no precisaba de ningún cambio en la estructura de la Env para unirse a su diana, al contrario del b12. Esto podría explicar por qué el anticuerpo VRC01 neutraliza un rango más amplio de cepas del VIH que el b12.

Si deseas saber más acerca de cómo se obtienen modelos de la glicoproteína de la cubierta del VIH, puedes consultar este vídeo: <http://www.jove.com/video/2770/determination-molecular-structures-hiv-envelope-glycoproteins-using>, en el que se detalla el trabajo realizado por el laboratorio de Sriram Subramaniam en el Instituto Nacional del Cáncer de EE UU. ■