

vax



Boletín sobre la investigación de vacunas contra el sida

[LO MÁS DESTACADO]

Examinando el intestino

En una conferencia celebrada recientemente en la India, se puso de relieve cómo la desnutrición y la salud intestinal afectan al sistema inmunitario y a su respuesta frente a la vacunación

EL MANTENER un buen nivel de nutrición y un entorno intestinal sano resulta importante para disfrutar de un sistema inmunitario sano y también influye en su capacidad de responder a la vacunación. Esto es especialmente cierto en el caso de las respuestas de los niños frente a las vacunas en los países en vías de desarrollo.

Los datos han evidenciado que las tasas de respuesta a las vacunas orales frente al rotavirus (la principal causa de diarrea grave en bebés y niños, y un azote letal para los países pobres) eran más débiles en la población infantil de los países con recursos limitados, mientras que las tasas de respuestas a las vacunas administradas de forma sistémica mediante una inyección (como la vacuna contra el sarampión) se vieron mucho menos afectadas.

No está claro el motivo por el que los niños en los países pobres parecen mostrar unas tasas de respuesta más débiles frente a las vacunas orales, se señaló en el Simposio de Keystone sobre Desnutrición, Interacciones Intestino-Microbianas e Inmunidad Mucosa a las Vacunas, celebrado entre el 7 y el 11 de noviembre en Nueva Delhi (la India). En este país, el 42% de los niños de menos de cinco años padecen desnutrición, como revela un informe de 2012 de la

Fundación Naandi—una organización benéfica independiente—. Además de la desnutrición, muchos niños en los países en vías de desarrollo tienen un entorno intestinal poco saludable, lo que también contribuye a su mala respuesta a las vacunas orales. Según Gagandeep Kang—profesora y directora del laboratorio de investigación de Wellcome Trust en la Facultad Cristiana de Medicina en Vellore (la India), que participó en la organización de la conferencia—, también es posible que la desnutrición y la disfunción del sistema inmunitario se potencien mutuamente, con resultados indeseables. La desnutrición parece provocar que el intestino no pueda actuar como barrera frente a los patógenos y la infección causada por éstos aumenta el daño en el intestino y afecta a la absorción de los nutrientes, lo que a su vez empeora la desnutrición, afirmó Kang.

Sin embargo, el entender concretamente por qué no funcionan las vacunas en este entorno no resulta tarea sencilla, según Chris Wilson, director de investigación en la Fundación Bill y Melinda Gates, uno de los organismos patrocinadores del simposio de Keystone. Éste se centró en el papel que desempeña la nutrición en la inmunidad intestinal, ya que una mayor compren-

sión de este papel podría conducir al desarrollo de vacunas que funcionen mejor en los niños de los países pobres en recursos.

Por desgracia, es difícil estudiar el intestino, puesto que, por lo general, es preciso tomar biopsias de tejido, un procedimiento invasivo que, por motivos obvios, no es aconsejable ni se realiza en población infantil. En su lugar, Kang indicó que los investigadores tuvieron que recurrir a métodos indirectos, como la medición de los niveles del anticuerpo inmunoglobulina A (IgA) en suero o en las heces. Este

TAMBIÉN EN ESTE NÚMERO

NOTICIAS INTERNACIONALES

- ▶ Se iniciaron dos nuevos ensayos de vacunas contra el VIH en las últimas semanas

CUESTIONES BÁSICAS

- ▶ Entender cómo se fabrican las vacunas experimentales contra el VIH basadas en vectores virales



Una comprensión más clara de cómo la nutrición y la salud intestinal influyen en las respuestas inmunitarias en el intestino podría suponer una vía más rápida para conseguir unas vacunas más eficaces para los niños en los países en vías de desarrollo, como los mostrados en la ilustración de un pueblo de la India. Foto de Andreas von Bubnoff.

anticuerpo se produce en las superficies mucosas como las que recubren el intestino, entre otros lugares. No obstante, el uso de marcadores, como es el caso de la IgA, no es la opción ideal. Esto llevó a la Fundación Gates a anunciar durante el encuentro su propósito de conceder 9 millones de dólares en becas para apoyar la investigación destinada a la búsqueda de mejores marcadores no invasivos que permitan valorar la función y salud intestinal.

A pesar de los retos que presenta la determinación de la salud intestinal, se están

empezando a atar cabos respecto a los motivos por los que los niños desnutridos muestran una peor respuesta frente a la vacuna. William Petri, profesor de medicina de la Universidad de Virginia (EE UU), junto con un equipo de colaboradores, estudió un grupo de niños de tres años procedentes de Dhaka (Bangladesh) y descubrió que los que presentaban un menor grado de desarrollo fueron menos propensos a responder a la vacuna oral contra la polio, lo que sugiere que la desnutrición puede tener algún efecto.

Evan Newell, un investigador adjunto en el laboratorio de Mark Davis en la Universidad de Stanford, junto con un equipo de colaboradores, también descubrió indicios de la existencia de inflamación crónica en un subgrupo de niños del estudio de Petri que tampoco respondieron a la vacuna. La inflamación crónica puede entorpecer la respuesta a la vacunación porque, en última instancia, hace que el sistema inmunitario de esos niños esté tan agotado que se acaba haciendo insensible a la vacuna. Newell y sus colaboradores realmente hallaron pruebas de que el sistema inmunitario de estos niños se estaba desensibilizando a la vacuna.

Mejorar el entorno intestinal

Teniendo en cuenta que el entorno intestinal desempeña un importante papel en la respuesta a la vacunación, se está intentando entender de qué modo se puede mejorar dicho entorno en la población infantil. Un modo de hacerlo es mediante la adición de bacterias probióticas o “buenas” —como las que se pueden encontrar en el yogur— que se considera que mejoran la salud intestinal. Hasta hace poco, no existían demasiadas pruebas sólidas de que las bacterias probióticas mejoraran la salud del intestino, pero esto está cambiando, explicó Kim Barrett, profesor de medicina de la Universidad de California en San Diego (EE UU). “Históricamente, ha existido un alto nivel de creencia y no muchas pruebas científicas”, sostuvo Barrett. “En la actualidad, hay muchos datos que apuntan a los efectos beneficiosos de estas cepas probióticas en el intestino”.

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

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 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

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. Impreso en tinta de base de soja sobre papel certificado por el FSC. Copyright © 2012

vax



Durante la conferencia, Shinji Fukuda, un investigador becado en el Instituto RIKEN de Yokohama (Japón), declaró que un determinado tipo de bacteria probiótica denominada *Bifidobacterium*, presente en el yogur, podría proteger a los ratones de la muerte por la infección causada por un determinado serotipo de la bacteria *E. coli*. Fukuda y un equipo de colaboradores descubrieron que las bacterias probióticas tenían un gen que les permitía importar un determinado tipo de azúcar, un hecho que provocaba la activación de la respuesta antiinflamatoria en las células del colon.

En otro estudio, Barrett alimentó con otras dos cepas de bacterias probióticas (*Lactobacillus acidophilus* y *Streptococcus thermophilus*) a diario durante dos semanas a unos ratones que presentaban un colon irritado y diarrea. Se comprobó que

estas cepas de bacterias presentes en el yogur podían aliviar los síntomas de diarrea y pérdida de peso en los ratones. Ahora, Barrett pretende comprender mejor si estas bacterias también pueden mejorar los síntomas de los ratones infectados por la bacteria *Salmonella*, que se encuentra en los alimentos. En caso afirmativo, las bacterias probióticas podrían constituir un posible tratamiento para la diarrea provocada por esta bacteria patógena en humanos.

Dirigir las respuestas inmunitarias al intestino

Además de descubrir modos de mejorar el entorno intestinal, también se están buscando distintas maneras de proporcionar vacunas de administración oral diseñadas para combatir las enfermedades intestinales, como el rotavirus. Con frecuencia, las

inmunizaciones convencionales por vía intramuscular o subcutánea apenas inducen una respuesta inmunitaria débil en el intestino y, en consecuencia, solo protegen levemente frente a las infecciones que se producen allí. Sin embargo, se están empezando a modificar las vacunas inyectadas de modo que permitan inducir respuestas inmunitarias en el intestino. Algunos enfoques implican el uso de vitamina A o su derivado, el ácido retinoico, para dirigir las respuestas inmunitarias a los intestinos de los ratones. ■

Este artículo fue adaptado por Regina McEnery de un texto escrito por el redactor científico principal Andreas von Bubnoff, publicado en el ejemplar de noviembre/diciembre de IAVI Report.

NOTICIAS INTERNACIONALES *Por Regina McEnery*

Se iniciaron dos nuevos ensayos de vacunas contra el VIH en las últimas semanas

RECIENTEMENTE se han puesto en marcha dos ensayos de fase I en los que se prueban dos candidatas a vacunas preventivas del VIH basadas en ADN. Un equipo de investigadores del Reino Unido inscribió a 36 mujeres de entre 18 y 45 años en situación de bajo riesgo de infección por VIH en un ensayo de distribución aleatoria controlado con placebo en el que se compara la seguridad y capacidad inmunogénica de una candidata a vacuna basada en ADN que contiene fragmentos de una proteína presente en la superficie del VIH y que fue aislada de un virus del subtipo C, la variante más habitual que circula en el África subsahariana y la responsable de infectar a la mitad de los 34 millones de personas que viven con el virus en el mundo.

El ensayo, conocido como MUCOVAC2, examinará tres mecanismos distintos de vacunación. El primer grupo, compuesto por 20 mujeres, recibirá una dosis (alta o baja) de la vacuna experimental a través de una inyección intramuscular, administrada junto con el adyuvante lipídico glucopiranosil (GLA), desarrollado por el Instituto de Investigación en Enfermedades Infecciosas, una entidad sin ánimo de lucro con sede en Seattle (EE UU). Se trata de un partenariado de desarrollo de producto que trabaja en el desarrollo de nuevas tecnologías que actúan sobre enfermedades en los países en vías de desarrollo. GLA parece ser capaz de potenciar tanto las respuestas inmunitarias celulares como de anticuerpos.

Otro grupo, integrado por seis mujeres, recibirá la vacuna por vía intranasal, en forma de gotas, que se administrarán junto con el adyuvante chitosan, derivado del exoesqueleto de mariscos e insectos y que se ha descubierto que mejora la

capacidad inmunogénica de otras vacunas administradas a través de las mucosas.

Otro grupo de 10 mujeres recibirá una inyección intramuscular de la vacuna experimental junto con una aplicación vaginal de la misma formulada como gel. El gel vaginal se aplicará nueve veces en un ciclo de un mes. Esta versión en gel de la vacuna, que ha sido probada de forma aislada con anterioridad en ensayos clínicos, no contiene adyuvantes. Catherine Cosgrove, asesora honoraria en enfermedades infecciosas y medicina general de la Universidad St. George de Londres, que lidera el estudio, afirma que la combinación de una inyección intramuscular con la aplicación de un gel vaginal pretende inducir una respuesta inmunitaria mucosa más centrada.

“Es la primera vez que la [candidata] se usa por vía intranasal o intramuscular”, añade Cosgrove. Los estudios realizados en ratones, conejos y macacos *rhesus* mostraron que la vacuna experimental resultó segura e inmunogénica. En el desarrollo de la candidata a vacuna ha contribuido un consorcio que incluye la Universidad St. George, el Imperial College, la facultad de medicina Hull York, la unidad de ensayos clínicos del Consejo de Investigación Médico e IDRI. El ensayo está financiado por Wellcome Trust.

En otro estudio de fase I, que inició la inscripción en diciembre, se evaluará la seguridad y las respuestas inmunitarias inducidas por una candidata a vacuna basada en ADN, desarrollada por Profectus BioSciences, en un régimen tipo inducción-refuerzo. La candidata de ADN codifica varias proteínas del VIH y está siendo administrada junto con el adyuvante interleuquina-12 (IL-12, una proteína

secretada por las células inmunitarias en respuesta a los virus o bacterias) para ayudar a potenciar la respuesta inmunitaria. Tras la vacuna experimental, se administrará otra candidata basada en un vector viral que emplea una cepa desactivada del virus del resfriado (adenovirus de serotipo 35, Ad35) para transportar fragmentos del VIH.

En el ensayo, conocido como B004, se prevé la inscripción de 75 voluntarios de entre 18 y 50 años de Ruanda, Kenia y Uganda. Este estudio, patrocinado por IAVI, utiliza una novedosa técnica conocida como electroporación para administrar la candidata de ADN (véase el recuadro adjunto). El objetivo de esta técnica, que administra la candidata a vacuna de forma intramuscular a través de una serie de impulsos eléctricos, es conseguir que penetre una mayor cantidad de vacuna en las células.

La inscripción en B004 comenzó en diciembre en Ruanda y el inicio de la vacunación está previsto para principios de 2012 en Kenia y Uganda, a la espera de las aprobaciones normativas. Al emplear el Ad35, los investigadores esperan poder superar los problemas que presentaba la inmunidad preexistente frente al vector viral. En el ensayo STEP, que evidenció que una vacuna basada en Ad5 no consiguió prevenir la transmisión ni reducir la progresión de la infección en voluntarios vacunados, los datos sugerían que los voluntarios masculinos que recibieron la vacuna mostraron un mayor riesgo de adquirir el VIH si no estaban circuncidados y presentaban anticuerpos preexistentes frente al vector Ad5 (véase el artículo de ‘Lo más destacado’ del VAX de octubre-noviembre de 2007: ‘Un paso atrás’). El Ad35 es menos prevalente en el mundo que el Ad5 y, en consecuencia, debería haber menos inmunidad preexistente frente a dicho vector.

[CUESTIONES BÁSICAS]

Entender cómo se fabrican las vacunas experimentales contra el VIH basadas en vectores virales

¿Cuáles son algunos de los retos presentes en el desarrollo de vacunas basadas en vectores y cómo se están tratando de resolver?

Por Regina McEnergy

MUCHAS de las candidatas a vacuna contra el VIH que se están probando en ensayos clínicos emplean vectores virales para transportar fragmentos del virus de la inmunodeficiencia humana al organismo, de modo que puedan generar una respuesta inmunitaria (véase ‘Cuestiones Básicas’ del VAX de septiembre 2004 sobre ‘Entender los vectores virales’). Algunas de las

vacunas experimentales basadas en vectores virales están siendo probadas en regímenes tipo inducción-refuerzo con enfoques alternativos (véase ‘Noticias Internacionales’ en este mismo ejemplar de VAX). En el desarrollo de vectores para vacunas anti-VIH se han utilizado varios virus diferentes, como los adenovirus (responsables del resfriado común), virus

de la familia de la viruela, como el denominado Vaccinia Modificado de Ankara (MVA, en sus siglas en inglés) o canarypox, entre otros.

Los virus usados como vectores virales están atenuados para que no puedan causar ninguna enfermedad y también están modificados de modo que —además de su propio código genético— pueden transportar

¡Es eléctrico!

¿Qué es la electroporación?

Es una técnica para administrar vacunas que induce la creación temporal de unos poros en las membranas de las células musculares o de la piel de modo que dichas células puedan aceptar con más facilidad la vacuna. Las vacunas experimentales se administran mediante un pequeño dispositivo manual que emplea una aguja para inyectar la vacuna y cuatro cables delgados para administrar unos impulsos eléctricos de milisegundos.

¿Cómo resulta útil en la vacunación?

Se ha comprobado en ensayos clínicos que mejora las respuestas inmunitarias inducidas por vacunas experimentales basadas en ADN.

¿Por qué se utiliza la electroporación en las vacunas de ADN?

Este tipo de vacunas, aunque son seguras y eficaces, tienen una escasa capacidad inmunogénica debido a la escasa penetración del ADN en las células. La electroporación es una manera de mejorar la eficiencia de la administración de dichas vacunas.

¿Qué riesgos entraña?

El mismo dispositivo usado en el ensayo B004 ya fue probado en un ensayo de fase I que contó con 40 voluntarios en EE UU y resultó ser seguro y bien tolerado. Entre los posibles acontecimientos adversos que pueden producirse tras la intervención se incluyen un tic breve en los músculos en el punto de vacunación y una sensación de hormigueo en brazo y dedos hasta una hora después de la inyección. Reacciones más graves como mareos y desmayos son raras.

¿Se trata de una nueva técnica?

La electroporación fue descubierta en 1970 y se ha empleado en estudios con humanos desde principios de la década de 1990. Junto con las vacunas preventivas, la electroporación también se estudia de forma conjunta con las vacunas terapéuticas y la terapia genética. —RM

genes del VIH (denominados antígenos), pero no pueden provocar una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

A los genes del VIH que se introducen en el vector viral se les conoce como 'inserto de la vacuna'. Una vez que la candidata se inyecta en el organismo, el material genético del virus penetra en las células y es capaz de generar proteínas que, idealmente, activarán el sistema inmunitario para que responda al VIH. Esto puede parecer bastante simple, pero las vacunas experimentales basadas en vectores virales presentan unos retos de diseño y fabricación especiales. Como el proceso de fabricación es tan complicado, es preciso un mayor esfuerzo para evitar retrasos en las pruebas clínicas de estas candidatas a vacuna basadas en vectores virales.

Falta de armonía

Para desarrollar las vacunas experimentales basadas en vectores virales, antes es necesario diseñar y generar el vector con el inserto del VIH en células que permitan el crecimiento del virus. El vector viral es amplificado varias veces para producir cientos de partículas virales que portan los genes del VIH, que posteriormente son sometidas a pruebas exhaustivas.

Uno de los retos principales en la realización de vacunas experimentales basadas en vectores virales tiene que ver con la química, o mejor dicho, con la ausencia de la misma entre el vector y el inserto. En ocasiones, simplemente son incompatibles. Por ejemplo, si la longitud del inserto es demasiado larga o su configuración no es adecuada para el vector viral, es posible que éste lo rechace. En otros casos, el virus que actúa como vector puede introducir mutaciones en los genes del VIH que quizá impidan que se pueda elaborar la proteína completa, una vez dentro del organismo. En última instancia, estos cambios pueden afectar a la generación de una buena res-

puesta inmunitaria tras la vacunación. A veces, el vector puede incluso cortar la inserción, volviéndola totalmente inútil.

En algunos casos, el vector puede tolerar la inserción durante un tiempo, mientras que en otros, la rechazará de manera directa. En cualquier caso, supone un revés para la producción de la candidata a vacuna. Por consiguiente, es importante analizar la estabilidad de estos vectores durante las primeras etapas del desarrollo de vacunas. Esto se consigue sometiendo dichos vectores a una serie de pruebas de estrés para evaluar si son suficientemente estables

Como el proceso de fabricación es tan complicado, es preciso un mayor esfuerzo para evitar retrasos en las pruebas clínicas de estas candidatas a vacuna basadas en vectores virales.

como para ser probados en un ensayo clínico. Estas pruebas examinan la capacidad de estos vectores para expresar las proteínas del VIH en células y pequeños animales. Incluso después de completar este proceso, es posible que el vector pueda rechazar las inserciones, por lo que no es raro que haya que repetir este ciclo varias veces antes de obtener un vector estable que exprese las

proteínas del VIH y se pueda llevar a los ensayos clínicos.

Antígenos mosaico

La mayoría de los insertos utilizados en las actuales candidatas a vacuna basadas en vectores virales contienen secuencias de genes del VIH procedentes de un único virus presente en una determinada región del mundo, o una secuencia de consenso generada por diferentes cepas circulantes en esa zona del planeta. Como el VIH se replica con tanta rapidez, existe una enorme variación entre los virus circulantes en una población, e incluso dentro de una única persona. Para abordar este problema, también se están tratando de diseñar insertos del VIH conocidos como 'antígenos mosaico', diseñados para hacer frente a la abrumadora diversidad del virus de la inmunodeficiencia humana (véase 'Cuestiones básicas' del VAX de marzo de 2009 sobre 'Entender cómo se diseñan los insertos para las candidatas a vacunas'). Los antígenos mosaico se basan en secuencias genéticas optimizadas de muchas de las cepas de VIH circulantes en el mundo y su objetivo es inducir una respuesta inmunitaria frente a una amplia gama de variantes virales.

Para elaborar los antígenos mosaico, se deben unir diferentes secuencias genéticas procedentes de múltiples cepas. Estas secuencias de genes no existen en la naturaleza, sino que son generadas por ordenador. Esto complica aún más el diseño y desarrollo de nuevas vacunas experimentales basadas en vectores virales que porten estos antígenos mosaico. Antes de poder llevarlos a los ensayos clínicos, habrá que garantizar que los vectores virales que llevan antígenos mosaico pueden obtenerse y fabricarse a gran escala, al tiempo que mantienen su estabilidad. Los investigadores esperan comenzar pronto los estudios clínicos con estas vacunas experimentales que contienen dicho tipo de antígenos. ■