



vax

en español

BOLETÍN SOBRE VACUNAS CONTRA EL SIDA • WWW.IAVIREPORT.ORG

Lo más destacado

Cuadrar el presupuesto para las vacunas del sida

Los principales investigadores en el ámbito de las vacunas del sida se reunieron para debatir las prioridades de financiación en este campo.

El Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de EE UU (NIAID, en sus siglas en inglés), uno de los principales organismos financiadores de las labores de investigación y desarrollo de vacunas del sida, está reevaluando sus partidas económicas por el reciente fracaso de la candidata a vacuna de Merck en el ensayo de Fase IIb de prueba de concepto (conocido como STEP), así como por las presiones que ejercen algunos científicos.

El presupuesto del NIAID se ha mantenido constante durante cinco años. Salvo que haya un aporte adicional de dinero, la cuestión es si los fondos disponibles deberían dejar de destinarse al desarrollo clínico (que implica la prueba de candidatas a vacunas en una serie de ensayos en humanos para determinar su seguridad y eficacia) para dedicarse a la investigación básica, del tipo que generalmente se realiza en laboratorios de las universidades o institutos y que sirve para orientar el diseño de futuras candidatas a vacunas. "Creo que la respuesta es un rotundo sí", afirmó Anthony Fauci, director del NIAID, durante la clausura de una cumbre de un día de duración sobre Investigación y

Desarrollo de Vacunas del VIH, que tuvo lugar el 25 de marzo en Bethesda, Maryland (EE UU). "Haremos un ajuste de los recursos actuales", añadió.

Fauci declaró que le gustaría empezar destinando 10 millones de dólares a investigación básica en 2009, para financiar una nueva petición de propuestas de investigación, con el objetivo de estimular enfoques novedosos en la investigación de vacunas del sida. "Hay tantas cosas que desconocemos en este campo de las vacunas del VIH", declaró.

El Gobierno de Estados Unidos es el principal apoyo financiero de la investigación en vacunas del sida, y el NIAID es uno de los principales beneficiarios. El pasado año, el NIAID gastó 1.500 millones de dólares en todas las áreas de investigación relacionadas con el sida. De esa cantidad, 497 millones de dólares sirvieron para financiar labores de investigación y desarrollo de vacunas del sida, el 47% se destinó a la investigación básica y el 38% financió el desarrollo clínico. El NIAID también aportará otros 300 millones de dólares a lo largo de un periodo de siete años, mediante un mecanismo de financiación distinto, al Centro de Inmunología para Vacunas del VIH/sida (CHAVI, en sus siglas en inglés), un consorcio de investigadores de universidades y hospitales universitarios que trabajan en el ámbito de las vacunas del sida.

En respuesta a una petición realizada por un grupo de científicos estadounidenses para que se recortara el presupuesto aportado por el Gobierno a toda investigación en vacunas del sida, Fauci y los más de 200 investigadores que se

reunieron en la cumbre se mostraron firmes en su compromiso de trabajar para descubrir una vacuna del sida. "De ningún modo abandonaremos la investigación en vacunas del sida", declaró Fauci. "Seguiré luchando como un loco para conseguir más dinero."

Varios investigadores se hicieron eco de este sentimiento. "No existe ninguna herramienta con mayor impacto sanitario para el control y prevención de las enfermedades que las vacunas", afirmó Adel Mahmoud, de la Universidad de Princeton (Nueva Jersey, EE UU) y copresidente de la cumbre.

Retroceso

La distribución de los fondos entre la investigación básica y la clínica fue recientemente puesta en tela de juicio por un grupo de investigadores que se pronunciaron con franqueza, primero en una carta dirigida al NIAID y después de forma pública en la Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas (CROI) celebrada en Estados Unidos, uno de los principales encuentros científicos anuales sobre el VIH/sida. Pidieron al NIAID que diera una mayor prioridad a la investigación básica debido a la existencia de problemas pendientes de resolver respecto al mejor modo de desarrollar una vacuna del VIH/sida.

EN ESTE NÚMERO

Lo más destacado

- Cuadrar el presupuesto para las vacunas del sida

Noticias internacionales

- Vacunas del VIH: progreso y perspectivas
- Empieza el primer ensayo de Fase I del vector Ad26

Cuestiones Básicas

- Entender las respuestas inmunitarias celulares

UNA PUBLICACIÓN DEL IAVI REPORT

[El boletín de la Iniciativa Internacional por una Vacuna contra el SIDA]

Versión en español del Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH / gTt, Barcelona, España.

Algunas de estas cuestiones salieron a la luz cuando la candidata a vacuna de Merck (MRKAd5) no mostró eficacia ni en la prevención de la infección por VIH ni en la modulación de la cantidad de virus en sangre (carga viral) en aquellos voluntarios que se infectaron por VIH a pesar de la vacunación (véase el artículo de 'Lo más destacado' del *VAX de octubre-noviembre 2007*, '¿Un paso atrás?'). Posteriormente, las cosas empeoraron cuando en el ensayo STEP se informó de que en determinados subgrupos de personas (principalmente hombres sin circuncidar que presentaban inmunidad preexistente frente al virus del resfriado modificado empleado como vector de la vacuna), las que habían recibido la vacuna mostraron una tendencia hacia una mayor tasa de infección por VIH (véase 'Cuestiones básicas' del *VAX de febrero de 2008* sobre 'Entender los datos bioestadísticos y el ensayo STEP'). Este ensayo estuvo financiado en parte por el NIAID.

Aún no existe una explicación para el fracaso de la candidata a vacuna o del posible efecto que tuvo la vacunación sobre el riesgo de infección por VIH. De cualquier modo, a la luz de los resultados, expertos en el tema empezaron a examinar críticamente la actual línea de producción clínica, así como las estrategias para estimular una inmunidad protectora frente al VIH. "Está claro que el campo se encuentra en una encrucijada", afirmó Warner Greene, director del Instituto de Virología e Inmunología de Gladstone y copresidente de la cumbre.

Después de los resultados del ensayo STEP, el NIAID pospuso el inicio de un gran ensayo de Fase IIb de prueba de concepto conocido como PAVE 100, para evaluar un régimen tipo inducción-refuerzo con dos candidatas a vacunas desarrolladas por investigadores del Centro de Investigación de Vacunas (VCR, en sus siglas en inglés) del NIAID, una de las cuales emplea un vector adenovirus de serotipo 5 (Ad5), similar al utilizado por la candidata de Merck (véase el artículo de 'Lo más destacado' del *VAX de octubre-noviembre 2007* '¿Un paso atrás?'). Actualmente se está debatiendo si este ensayo debe seguir adelante y, en caso afirmativo, de qué manera. "Se va a examinar todo al detalle", declaró Fauci. "Tenemos que prestar mucha más atención a estos ensayos clínicos, tanto en su diseño como en su alcance", añadió.

Fauci apuntó la posibilidad de proseguir con una versión reducida del ensayo PAVE 100 y así liberar un dinero que

podría destinarse a la investigación básica. "Los ensayos cuestan más dinero que las becas", declaró, para añadir que la realización de ese ensayo con 3.000 voluntarios, en lugar de los 8.000 inicialmente planeados, ahorraría entre 35 y 60 millones de dólares a lo largo de siete años.

Identificación de las prioridades de investigación

Durante la mencionada cumbre se trataron diversos aspectos aún poco conocidos en el ámbito del descubrimiento de las vacunas del sida. Entre ellos, se habló de la necesidad de entender mejor la inmunidad mucosal y su

«Se ha de poner más énfasis en la investigación básica. Pero esto no debería hacerse a costa de poner en peligro la infraestructura clínica.»

Rafi Ahmed

papel en la protección frente a la infección por VIH (véase 'Cuestiones Básicas' del *VAX de enero de 2008* sobre 'Entender la transmisión del VIH'), de la capacidad de algunas especies de primates no humanos de controlar de forma eficaz la infección por un virus similar al VIH que afecta a los monos (conocido como virus de la inmunodeficiencia simia [VIS]), de los primeros acontecimientos que suceden durante la transmisión e infección por VIH/VIS y de cómo inducir unos anticuerpos ampliamente neutralizantes contra el VIH (véase 'Cuestiones Básicas' del *VAX de febrero de 2007* sobre 'Entender los anticuerpos neutralizantes').

"El principal reto es determinar qué es una vacuna prometedoras", declaró Rafi Ahmed, un experto en inmunología de la Universidad de Emory (Atlanta, EE UU), que puso énfasis en la importancia de desarrollar vacunas que puedan estimular la producción de anticuerpos neutralizantes contra el VIH, una tarea que se ha resistido a los investigadores durante muchos años. Las candidatas como la MRKAd5 y las desarrolladas por el VCR inducen principalmente (si no exclusivamente) respuestas de

células T frente al VIH (véase 'Cuestiones Básicas' en este número). Ahmed sugiere que sólo se deberían dejar pasar a la fase de ensayos de eficacia a aquellas candidatas que sean capaces de inducir respuestas tanto de células T como de anticuerpos neutralizantes. "Los conceptos de vacuna que sólo estimulen un brazo del sistema inmunológico están destinados a fracasar", añadió.

Sin embargo, esto no significa que se deba detener por completo el desarrollo clínico. Casi todo el mundo está de acuerdo en que los ensayos clínicos de Fase I y II siguen siendo necesarios. "Tenemos mucho que aprender de la investigación clínica", declaró Alan Bernstein, nombrado recientemente director ejecutivo de la Coalición Mundial para las Vacunas del VIH/sida. Varios participantes abogaron para que se tendieran más puentes entre la investigación básica y la clínica para asegurarse de que cada una recibe información de la otra. Para conseguir esto, Scott Hammer, de la Universidad de Columbia (EE UU), declaró que es necesario "un sistema de ensayos clínicos ágil y que trabaje en colaboración". "Se ha de poner más énfasis en la investigación básica", declaró Ahmed, pero "no debería hacerse a costa de poner en peligro la infraestructura clínica".

Entre ratones y hombres

En una sesión dedicada a los puntos fuertes y débiles de los actuales modelos con animales en la infección por VIH y su papel en el descubrimiento de la vacuna, Louis Picker, de la Universidad de la Salud y de las Ciencias de Oregón (EE UU), declaró que cualquier enfoque racional del desarrollo de vacunas del sida debería pasar por un aprovechamiento completo del modelo con primates no humanos.

Algunos investigadores apuestan por que las candidatas a vacunas pasen por extensas pruebas preclínicas, empleando VIS en primates no humanos, a fin de poder dar prioridad a las que sean más prometedoras antes de pasar a los ensayos clínicos (véase 'Cuestiones Básicas' del *VAX de octubre de 2006* sobre 'Comprender el desarrollo preclínico de la vacuna del SIDA'). Sin embargo, otros se muestran reacios a aprobar este papel de "barrera" para el modelo con primates no humanos. Julie Overbaugh, del Centro para la Investigación en Cáncer Fred Hutchinson, argumentó que ninguno de los modelos con monos ha validado su capacidad para predecir la eficacia

de una vacuna en humanos. " [El modelo con primates no humanos] no debería emplearse únicamente para detener o dejar pasar las vacunas", afirmó Seth Berkley, presidente y director general de IAVI.

Flujo de ideas

Si hubo una cuestión que suscitó un acuerdo casi unánime, fue la necesidad de contar con enfoques más creativos en el descubrimiento de las vacunas. Carl Dieffenbach, director de la División sobre sida del NIAID, declaró que, en 2007, el NIAID financió todas las becas de investigación "meritorias" que se solicitaron para la investigación de vacunas del VIH. Dijo que no se debió tanto a una cuestión de cantidad de fondos disponibles como a la "escasez de ideas originales".

"Las cosas más sencillas ya han sido probadas", declaró James Hoxie, de la Universidad de Pennsylvania (EE UU). Hay varios programas de innovación actualmente en marcha en este campo, incluyendo los de IAVI y la Fundación Bill y Melinda Gates, pero aún son necesari-

os otros mecanismos para respaldar la investigación novedosa, según muchas de las personas que acudieron a la cumbre. Bruce Walker, de la Universidad de Harvard (EE UU), declaró que el problema no era aportar ideas innovadoras, sino contar realmente con el dinero para someterlas a prueba. Algunas iniciativas para animar la innovación fueron la inscripción de jóvenes científicos en la investigación de vacunas del sida y también la colaboración con investigadores de disciplinas externas, pero relacionadas. La esperanza es que los jóvenes científicos puedan aportar una perspectiva fresca a un problema que ya tiene 25 años. "El siguiente paso auténtico tendrá lugar fuera de esta sala", declaró Mahmoud.

Aunque este punto se mencionó repetidamente a lo largo del día, la cuestión de cómo atraer a los jóvenes investigadores quedó en gran medida sin respuesta. "Tenemos que encontrar mecanismos para inscribir a gente joven en este campo y no simplemente hablar de ello", declaró Dennis Burton, del Instituto de Investigación Scripps. No

obstante, futuras sesiones quizá sirvan para ofrecer una mayor orientación sobre este tema. Fauci declaró que este encuentro constituía sólo el primer paso y que el descubrimiento del equilibrio correcto entre investigación básica y clínica supondría un proceso iterativo. "Acabamos de empezar", añadió Hoxie.

Noticias Internacionales

Vacunas del VIH: progreso y perspectivas

Apenas unos días después de que muchos de los principales investigadores en el ámbito de las vacunas del sida se reunieran en la Cumbre sobre Vacunas del VIH (véase 'Lo más destacado', en este número), se volvieron a encontrar en un entorno muy diferente para la reunión anual del Simposio Keystone sobre Vacunas del VIH y Patogénesis del VIH. Este año el encuentro tuvo lugar entre el 26 de marzo y el 1 de abril en Banff (Canadá) y, al igual que el propio campo de investigación, se centró mucho más en los fundamentos inmunológicos y la investigación básica.

Numerosos ponentes hicieron algún tipo de referencia a los resultados del ensayo STEP y sus repercusiones. Larry Corey, de la Universidad de Washington (EE UU), afirmó durante su presentación de apertura que dicho ensayo ha "recaibrado" el campo de la vacuna del VIH, pero rechazó la idea de que no se ha extraído nada positivo de todo el proceso y dejó claro que, en su opinión, los resultados del ensayo STEP no suponen el fin de las vacunas candidatas que

estimulan respuestas inmunitarias mediadas por células T y no por anticuerpos neutralizantes (véase 'Cuestiones Básicas', en este mismo número). "La capacidad de elaborar dichas vacunas podría estar más al alcance de la mano que conseguir vacunas eficaces de anticuerpos neutralizantes", declaró Corey.

Algunos investigadores presentaron novedades acerca de los análisis que se están realizando sobre los datos del estudio. Susan Buchbinder, del Departamento de Salud Pública de San Francisco (EE UU), una de las investigadoras principales del ensayo STEP, afirmó que se produjo un aumento del riesgo de infección por VIH de entre 2 y 3,5 veces en el grupo de la vacuna al crecer el nivel de anticuerpos contra el adenovirus de serotipo 5 (Ad5, el virus del resfriado modificado empleado como vector de la vacuna). Corey y Buchbinder adelantaron posibles explicaciones a esta observación. Como la mayoría de las personas voluntarias en el ensayo eran hombres que practican sexo con hombres (HSH), un posible mecanismo sería que hubiera más células T CD4 específicas del Ad5 en los tejidos de la mucosa rectal, aumentando así el número de células diana del VIH, según Corey, que también afirmó que podría estar implicado un mecanismo biológico indirecto y que quizá la vacuna can-



DIRECTORA DE EDICIÓN:

Kristen Jill Kresge

REDACTOR CIENTÍFICO:

Dr. Andreas von Bubnoff

DIRECTORA DE PRODUCCIÓN:

Nicole Sender

EDITOR:

Dr. Simon Noble

Todos los artículos fueron escritos por
Kristen Jill Kresge.

El artículo de 'Lo más destacado' está adaptado
de un texto aparecido en la edición de marzo-abril
de *IAVI Report*.



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 en la esquina superior izquierda. Si quieres recibir copias impresas del VAX para distribuir y/o emplear en tus programas, puedes realizar tu pedido empleando 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, alemán, español y portugués en forma de fichero pdf que puedes descargar (www.iavireport.org) 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 23 países, IAVI y su red de colaboradores investiga y desarrolla vacunas candidatas. 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

didata interfirió con las respuestas inmunitarias innatas o naturales del organismo contra el virus. Buchbinder declaró que aún se estaban analizando otros posibles factores desorientadores (véase 'Cuestiones básicas' del VAX de febrero de 2008 sobre 'Entender los datos bioestadísticos y el ensayo STEP').

Los esfuerzos por entender mejor la inmunidad mucosal (véase 'Cuestiones básicas' del VAX de enero de 2008 sobre 'Entender la transmisión del VIH'), los tipos de respuestas de células T que debería inducir una vacuna (véase la sección 'Cuestiones básicas' de este mismo número) y la incógnita que suponen las personas infectadas por VIH, pero capaces de controlar el virus (los no progresores a largo plazo) son cuestiones que estuvieron muy presentes en este encuentro y siguen siendo prioridades claras para este ámbito del conocimiento. "No existe un único camino ni un camino sencillo", declaró Alan Bernstein, director ejecutivo de la Coalición Mundial para las Vacunas del VIH/sida. "Si alguien afirma que lo hay, es que tiene una bola de cristal de la que yo carezco".

Empieza el primer ensayo de Fase I del vector Ad26

En abril de 2008, Dan Barouch, junto con un equipo de colegas del

Centro Médico Diaconisa Beth Israel de Boston (EE UU), inició la inscripción de voluntarios para un ensayo clínico de Fase I con el objeto de evaluar la seguridad de una vacuna candidata, basada en un vector adenovirus de serotipo 26 (Ad26), en comparación con un placebo inactivo. El ensayo se va a llevar a cabo en el Hospital *Brigham and Women*, también en la ciudad de Boston, y contará con 48 personas voluntarias a las que se les asignará de forma aleatoria 2 o 3 dosis de la vacuna candidata. El vector Ad26 se emplea para portar un fragmento del VIH con la esperanza de que provoque una respuesta inmunológica contra el virus. La vacuna candidata por sí misma no puede provocar infección por VIH.

Existen diversos serotipos del adenovirus que provoca el resfriado común, y ya se han realizado ensayos clínicos para probar candidatas a vacunas del sida basadas en un adenovirus de serotipo 5 (Ad5); de hecho, la vacuna candidata de Merck, que fue sometida a un ensayo de Fase IIb de prueba de concepto conocido como STEP, empleó un vector Ad5. Sin embargo, ésta es la primera vez que se prueba en voluntarios humanos una candidata a vacuna basada en el Ad26. Se eligió este vector porque hay pocas personas que se hayan expuesto de forma natural a este serotipo de adenovirus y, por tanto, los niveles de inmunidad preexis-

tente al Ad26 son mucho menores en todo el mundo. Esto es importante porque se cree que la inmunidad preexistente de anticuerpos frente al vector de la vacuna podría limitar las respuestas inmunitarias frente al VIH.

En estudios preclínicos con primates no humanos, Barouch y su equipo de colaboradores también descubrieron que la candidata a vacuna Ad26 fue más eficaz que la basada en Ad5 a la hora de proteger frente a la infección por el equivalente al VIH en monos, conocido como virus de la inmunodeficiencia simia (VIS). Este vector Ad26 "supera la eficacia de los vectores Ad5 en macacos tipo *rhesus*", afirmó Barouch. La vacuna candidata la fabrica la empresa biotecnológica holandesa Crucell.

Fe de erratas: En el artículo *Lo más destacado del VAX de febrero de 2008, 'Pequeños préstamos, grandes esperanzas'*, se atribuyó de forma incorrecta una declaración a Grace Sebageni, de *World Vision*, cuando en realidad correspondía a Annabel Erulkar, de *Population Council*.

CUESTIONES BÁSICAS: Entender las respuestas inmunitarias celulares

¿Qué sabemos de las respuestas inmunitarias celulares frente al VIH?

El sistema inmunitario humano emplea respuestas tanto innatas como adaptativas para combatir patógenos, como virus y bacterias (véase 'Cuestiones básicas' del VAX de marzo de 2004 sobre "Entender el sistema inmunológico, parte II"). Las respuestas inmunitarias innatas siempre están activadas y pueden actuar con rapidez, por lo general en un período de horas, para rechazar o ayudar a limitar los efectos de una infección inicial. Si es necesaria más ayuda, entran en acción las respuestas inmunitarias adaptativas (que incluyen tanto respuestas de anticuerpos como celulares). Estas defensas

requieren más tiempo para activarse, ya que están diseñadas para actuar contra un patógeno específico. El sistema de defensa genera respuestas inmunitarias de anticuerpos y celulares específicas frente al VIH. Ambas son críticas a la hora de prevenir o controlar la infección, motivo por el que tienen gran interés para el campo de la vacuna del sida.

Los anticuerpos son moléculas con forma de 'Y' que actúan principalmente uniéndose a los virus para evitar que éstos infecten las células (véase 'Cuestiones básicas' del VAX de febrero de 2007 sobre 'Entender los anticuerpos neutralizantes'). Una vez infectadas las células, entran en juego las respuestas inmunitarias celulares. Estas respuestas están formadas por un conjunto de células defensivas conocidas como células T

CD4 cooperantes que coordinan las actividades de las células T CD8 activadas, conocidas como linfocitos T citotóxicos (LTC) y que pueden matar a las células ya infectadas por el virus.

El papel de las respuestas inmunitarias celulares en la infección por VIH es complejo debido a que las propias células que actúan para limitar la infección son aquellas que sufren de forma preferente el ataque del virus, que infecta las células T CD4 y daña gravemente la capacidad de contraataque del sistema inmunitario. Sin embargo, tanto las células T CD4 como las CD8 siguen desempeñando un papel crucial en el control de la infección por VIH y, por tanto, es probable que sean importantes para el desarrollo de una vacuna del sida. Actualmente se están investigando los tipos ideales de respuestas inmunitarias

de anticuerpos y celulares que las vacunas deberían inducir para prevenir o controlar mejor la infección por VIH.

Inducción de las respuestas de células T

El desarrollo de candidatas a vacunas capaces de inducir respuestas de anticuerpos neutralizantes contra el VIH es una tarea que plantea muchos retos y, hasta ahora, todas las estrategias probadas han fracasado. Sin embargo, se han identificado varias candidatas a vacunas que pueden inducir una respuesta inmunitaria celular frente al VIH, tanto de células T CD4 como de CD8. Muchas de estas vacunas han sido evaluadas en ensayos clínicos, como es el caso de la candidata a vacuna de Merck (MRKAd5), recientemente probada en el ensayo STEP (véase el 'Informe especial' del VAX de septiembre de 2007).

Por lo general, lo que se mide es la intensidad de la respuestas inmunitarias celulares inducidas por las distintas vacunas, así como la capacidad de estas células para segregar citocinas, que son proteínas producidas por las células inmunitarias en respuesta a las agresiones de virus o bacterias (véase 'Cuestiones básicas' del VAX de agosto de 2007 sobre 'Entender la capacidad inmunogénica'). Antes de pasar al ensayo de Fase IIb de prueba de concepto, la candidata MRKAd5 de Merck había logrado inducir que las células T segregaran una citocina conocida como interferón gamma (IFN- γ) en un número de personas superior al conseguido por cualquier candidata probada en ensayos clínicos de Fase I. En los ensayos de Fase I, el 80% de las personas que recibieron MRKAd5, que no poseían niveles elevados de inmunidad preexistente frente al virus del resfriado empleado como vector, desarrollaron células T que segregaron IFN- γ .

Después de recibir MRKAd5, la mayor parte de las personas en el ensayo STEP también desarrollaron una respuesta de células T CD4 y CD8 frente al virus. Sin embargo estas respuestas inmunitarias no bastaron para proteger frente a la infección. Hasta ahora no se ha observado ninguna correlación entre la intensidad de la respuestas inmunitarias específicas frente al VIH en las personas que recibieron la vacuna y el hecho de infectarse o no posteriormente por el virus debido a los comportamientos de riesgo, como el sexo sin protección con una pareja con VIH o el uso de drogas inyectables.

También se ha descubierto que la cantidad de respuestas de células T no parece estar correlacionada con el control del virus en algunas personas infectadas, conocidas como controladores de élite. Los controladores de élite son un grupo de no progresores a largo plazo que a pesar de estar infectados por VIH tienen unos niveles de carga viral muy bajos y no desarrollan el sida aunque no reciban terapia antirretroviral (véase 'Cuestiones básicas' del VAX de septiembre 2006 sobre 'Entender los no progresores a largo plazo'). La magnitud de las respuestas inmunitarias celulares específicas frente al VIH es realmente menor en el caso de los controladores de élite que la observada en personas con niveles de carga viral típicos y cuya infección progresa a un ritmo normal.

Cantidad frente a calidad

En conjunto, estos hallazgos indican que la magnitud de la respuesta de células T podría no ser el factor clave ni en la prevención ni el control de la infección por VIH, sino que parece que es mucho más importante la capacidad de esas células para realizar una función determinada. Algunos expertos en

inmunología sugieren que lo que cuenta no es tanto la intensidad de la respuesta inicial de células T frente a la vacunación como la capacidad de estas células para multiplicarse posteriormente, cuando el organismo se encuentra con el patógeno contra el que fue vacunado.

También se está estudiando la capacidad directa de las células T inducidas por una candidata a vacuna del sida para matar las células infectadas por el virus. Las células T de los participantes que han recibido una vacuna del sida pueden extraerse para comprobar *in vitro* si son realmente capaces de acabar con las células infectadas. Actualmente se está empleando este método como criterio para dar prioridad en ensayos clínicos de Fase I a las candidatas a vacunas que presenten un mejor comportamiento.

Otro enfoque es el estudio de diferentes vectores virales y bacterianos que podrían emplearse en candidatas a vacunas para ver si son capaces de inducir distintos tipos de respuestas de las células T. Se han realizado experimentos preclínicos con ratones para comparar las células T inducidas por distintos vectores virales. Los resultados indican que la elección del vector afecta al tipo de células T inducido por la vacunación.

Por último, se están estudiando las características de las respuestas de células T que sí son eficaces en otras infecciones virales en las que las respuestas inmunitarias celulares son, al menos en parte, responsables de la protección. Se espera así determinar qué tipos de células T debería inducir idealmente una candidata a vacuna del sida. La investigación de las respuestas de las células T frente al VIH, así como contra otros patógenos, arrojará más luz sobre estas cuestiones y ayudará a diseñar vacunas contra el sida más eficaces.