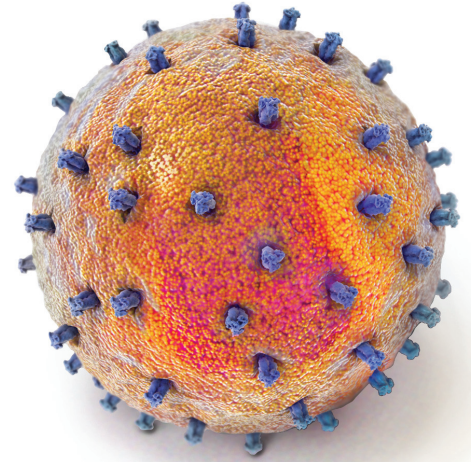


# vax



Boletín sobre la investigación de vacunas contra el sida

[LO MÁS DESTACADO]

## ¿Cura funcional de una niña en la CROI?

El encuentro de marzo presentó nuevos datos sobre la PPrE, la anticoncepción hormonal y las vacunas, pero la atención la acaparó un bebé *Por Regina McEnergy*

La XX Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas (CROI) se inauguró en Atlanta con la sorprendente historia de un bebé de Mississippi que parece ser el primer niño (y apenas la segunda persona del mundo) en alcanzar una cura funcional de la infección por VIH. El bebé se vio obligado a dejar de tomar el tratamiento de forma repentina tras haber recibido fármacos anti-retrovirales a lo largo de sus primeros 18 meses de vida. Varios meses más tarde, los médicos no pudieron detectar la presencia de virus capaces de replicarse en la sangre de la niña, ni tampoco mostraba ningún signo de la enfermedad.

El caso fue revelado en una conferencia de prensa previa y, con posterioridad, se dieron más datos al día siguiente en una presentación oral en la conferencia, suscitando una tormenta mediática a la que no están acostumbrados los organizadores de este discreto encuentro de corte eminentemente científico. En un plazo de 72 horas, una noticia de *The Associated Press* había generado cerca de 5.000 comentarios en el sitio web de *The Huffington Post*. Deborah Persaud, la investigadora del Johns Hopkins que presentó los hallazgos, parecía omnipresente en las pantallas de televisión, y Hannah Gay, la pediatra del Centro Médico de la Universidad de Mississippi que derivó el caso a Persaud, se

convirtió en una celebridad de forma instantánea. La noticia suscitó la fascinación de la blogosfera durante días.

Incluso antes de que este notable caso se incorporara entre la lista de *abstracts* de última hora de la CROI (reservada para aquellos enviados tras la fecha límite de presentación), estaba claro que la investigación en la cura del VIH iba a ser uno de los temas clave de la conferencia de este año, teniendo en cuenta lo mucho que se ha aprendido últimamente sobre los reservorios celulares en los que persiste el VIH a pesar de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). La esperanza es que este creciente conocimiento se transforme algún día en nuevos tratamientos para controlar mejor el VIH, o incluso acabar con él por completo (véase el artículo ‘Entender la vacunación terapéutica’ en la sección ‘Cuestiones básicas’ en este número del VAX).

No obstante, pese a los recientes avances e incluso de que este pujante campo cuente con una hoja de ruta científica (véase el blog de IAVI Report, *Cure Research: An Update and a Roadmap*, del 27 de julio de 2012), es probable que la búsqueda de la cura del VIH todavía se encuentre a años de distancia de su objetivo final.

Uno de los retos a superar será confirmar la aparente cura funcional de la niña, pero el

esfuerzo merece la pena. “Con este caso, quizá no nos encontremos únicamente ante un resultado clínico positivo para esta niña en particular, sino que también se trate de una prometedora pista para seguir investigando en la curación de otros niños”, afirmó en un comunicado Anthony Fauci, director del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de EE UU (NIAID, en sus siglas en inglés).

Hasta la fecha, no se han dado a conocer demasiados detalles personales acerca del bebé, sobre todo para proteger la confidencialidad de la paciente. Sabemos que procede de una zona rural de Mississippi, que nació de forma prematura a las 35 semanas, y que su madre no recibía ni tratamiento antirre-

### TAMBIÉN EN ESTE NÚMERO

#### NOTICIAS INTERNACIONALES

- ▶ Lista para probar la primera vacuna experimental contra el VIH con el vector Sendai

#### CUESTIONES BÁSICAS

- ▶ Entender la vacunación terapéutica

troviral ni tuvo atención médica prenatal. El equipo de facultativos del Centro Médico de la Universidad de Mississippi ha estado tratando al bebé (que ahora tiene dos años y medio) desde su nacimiento, y parece estar desarrollándose bien. Sin embargo, Persaud ha rechazado divulgar el sexo del bebé (más adelante, se supo que era una niña), la edad de la madre, el motivo por el que ésta no recibió antirretrovirales durante su embarazo y, tal vez lo más importante, por qué el bebé dejó de tomar tratamiento tras 18 meses.

Lo que sabemos es que cuando el bebé tenía 30 horas de vida, empezó a recibir una combinación líquida de tres antirretrovirales (zidovudina, lamivudina y nevirapina), a una concentración terapéutica, que es superior a la de las dosis preventivas, según Persaud. Las muestras de sangre obtenidas el mismo día confirmaron la infección por VIH. Las pruebas de ARN revelaron una carga viral de 19.812 copias/mL en sangre. Los análisis posteriores, realizados cuando el bebé tenía 7, 12 y 20 días de vida, evidenciaron unos descensos constantes del nivel de virus en sangre antes de que se volviera indetectable al día 29.

El bebé recibió el alta médica a la semana de edad y pasó a recibir una combinación antirretroviral consistente en zidovudina y lamivudina, junto con lopinavir/ritonavir, y siguió tomando este régimen líquido durante 18 meses. En ese momento, por motivos que no están claros, fue interrumpido el tratamiento y, al parecer, no hubo seguimiento médico de la niña. Cuando Gay, la pediatra de Mississippi, finalmente vio a la niña unos seis meses más tarde, descubrió que no presentaba unos niveles detectables de VIH en sangre, a pesar de que había estado todo ese tiempo sin recibir terapia antirretroviral. Esto sorprendió a Gay, ya que estudios ante-

rios habían mostrado que el virus resurge con rapidez tras la interrupción del tratamiento.

Hannah Gay consultó tanto con Deborah Persaud, investigadora en el Centro Infantil del John Hopkins, como con Katherine Luzuriaga, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Massachusetts, las cuales recomendaron realizar pruebas ultrasensibles de ARN y ADN capaces de detectar niveles extremadamente bajos de virus en sangre. Estas pruebas, efectuadas a los 26 meses de edad, detectaron una única copia de ARN del VIH en plasma y unos niveles de ADN viral muy pequeños. Con todo, la carga viral en plasma, el ADN del VIH y los anticuerpos específicos contra el VIH se mantuvieron en niveles indetectables en las pruebas estándar, lo que llevó a Persaud y otros colegas a concluir que el bebé había experimentado una cura funcional. Esto se diferencia de la cura esterilizante (erradicación completa de todas las trazas virales en el organismo) inicialmente documentada en Timothy Brown, un hombre con VIH conocido como el “paciente de Berlín”, que recibió un trasplante con células madre procedentes de un donante que presentaba una resistencia natural al VIH. No obstante, tras haberse descubierto el pasado año algunos fragmentos de ADN y ARN virales en muestras de sangre y tejidos de Brown, en la actualidad se pone en duda si dicho caso se trata realmente de un ejemplo de cura esterilizante. Los científicos no están seguros si las trazas genéticas descubiertas se deben a falsas lecturas de laboratorio o si en realidad constituyen una prueba de la existencia transitoria de virus en el organismo del hombre.

También se habló de otros casos de infecciones pasajeras por VIH en niños, pero Persaud afirmó que los detalles de esos casos

eran poco claros. De hecho, en un estudio publicado hace 15 años en la revista *Science*, firmado por investigadores de la Universidad de Rochester, se analizaron 42 casos de viremia de VIH transitoria y se descubrió que la mayoría de los resultados habían sido interpretados de forma incorrecta.

Deborah Persaud indicó que el caso de Mississippi sugiere que la administración de antirretrovirales a los pocos días de la exposición al virus podría inducir una remisión a largo plazo de la infección sin necesidad de tomar fármacos de forma diaria. Sin embargo, añadió que no está claro si este es el único factor que explicaría los resultados del caso de Mississippi.

El siguiente paso será intentar replicar el resultado en otros recién nacidos en situación de alto riesgo. Persaud, presidenta científica del Comité para la Cura del VIH de la Red Internacional Clínica Materna, Pediátrica y Adolescente del Sida, afirmó que ya hay ensayos clínicos previstos. “Se trata de un caso aislado”, declaró Persaud, “pero no cabe duda de que si se consigue replicar, creemos realmente que cambiará el manejo clínico de los niños” nacidos de madres con VIH.

## Trabajar con monos

De todos modos, la de Persaud no fue la única charla destacada relativa al aclaramiento de la infección viral. En una de las últimas presentaciones en la conferencia, Louis Picker detalló cómo una vacuna experimental basada en un vector viral que transportaba antígenos contra el virus de la inmunodeficiencia simioma (VIS), el equivalente en monos del VIH, pareció haber aclarado virus residuales en macacos *rhesus* que habían sido expuestos a una forma patógena del VIS. Picker, como profesor de patología en

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)

## EDICIÓN

Unmesh Kher

## REDACTOR CIENTÍFICO PRINCIPAL

Dr. Andreas von Bubnoff

## REDACTORA CIENTÍFICA

Regina McEney

## DIRECTORA DE PRODUCCIÓN

Nicole Sender

## 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 (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](http://www.iavi.org).

Copyright © 2013

vax



la Universidad de Salud y Ciencias, ha trabajado durante casi una década en una candidata a vacuna contra el VIH basada en un citomegalovirus de *rhesus* (rhCMV) como vector viral replicante. Es posible que su investigación tenga amplias implicaciones para el desarrollo de vacunas experimentales contra el VIH, tanto preventivas como terapéuticas, aunque los vectores virales de citomegalovirus aún no se han probado en ensayos para tratar VIH en humanos.

Los vectores replicantes persistentes resultan atractivos para los expertos en vacunas porque son capaces de expresar de forma continua los antígenos diana tras su administración. Además, también es probable que su persistencia consiga inducir unas respuestas inmunitarias más amplias, duraderas y potentes. Por otro lado, los vectores CMV (que inducen distintas poblaciones de células-T CD4 y CD8 específicos del VIS) mantienen las respuestas de las células de memoria efectora en las mucosas. Estas células se retienen en los tejidos donde el VIH se afianza en el transcurso de las primeras etapas de la infección y pueden acabar con las células infectadas por el virus antes de que se produzca una infección de por vida. Picker y un equipo de colegas informaron en 2011 de que la vacuna rhCMV, al administrarse de forma aislada o en combinación con otra vacuna basada en un vector viral contra el VIS, consiguió suprimir de forma estricta el virus de la inmunodeficiencia simiica en trece de los 24 macacos que habían sido expuestos por vía rectal con una cepa muy patógena, conocida como SIVmac239.

En la CROI, Picker ofreció pruebas de que la vacuna basada en rhCMV indujo una respuesta que no solo había suprimido el VIS en los animales protegidos, sino que aclaró la presencia de virus. Él y un equipo de colaboradores extrajeron 60 millones de células de cinco animales con VIS que habían controlado la infección por este virus durante al menos 17 meses y las inyectaron en animales sin este virus simiico. Con anterioridad, se comprobó que cuando las células procedentes de animales con VIS que tomaban una TARGA completamente supresora o de monos capaces de controlar el virus sin fármacos se inyectaron en los animales sin VIS, se produjo con rapidez una infección detectable. Sin embargo, en el caso de los animales protegidos con la vacuna rhCMV, no se detectó ninguna infección tras la infusión de las células.

“La implicación es que no existe VIS residual en los animales con protección duradera por la vacuna basada en el vector rhCMV/VIS”, aseguró Picker. Y añadió: “La infección por VIS, que se había probado de forma previa tras la exposición, se había ido, estaba aclarada, no había nada”.

Entonces, ¿el vector CMV erradicó el virus? “Mi pareja me sugirió que no utilizara esa palabra”, afirmó. “Pero, ciertamente, la implicación es que estos animales están libres del virus en este momento”. De todos modos, el CMV no es un virus inocuo por completo.

Aun está extendido (el 90% de las personas en el África subsahariana se han infectado por él) y, en general, resulta inofensivo en personas sanas, el virus entraña un riesgo para los fetos y las personas con el sistema inmunitario debilitado, entre las cuales estarían las que viven con VIH. En consecuencia, Louis Picker ha intentado desarrollar un vector CMV atenuado que no provoque enfermedad, pero que siga siendo eficaz. De cualquier modo, no informó de ningún nuevo resultado en este sentido en la CROI.

### Algunas señales contradictorias para las mujeres

Los partidarios de la profilaxis preexposición (PPrE) recibieron un duro golpe cuando un estudio internacional en el que participaban 5.029 mujeres descubrió que un régimen prescrito de antirretrovirales no previno la adquisición del VIH. Un investigador de la Universidad de Washington, que presentó los hallazgos en la CROI, indicó que parecía deberse a que las mujeres en el ensayo no utilizaron de forma regular ni los regímenes profilácticos orales ni los de aplicación tópica (véase el blog de IAVI Report, *The VOICE results, loud and clear: Adherence Matters*, 4 de marzo de 2013).

Por otro lado, dos estudios arrojaron resultados contradictorios sobre si los anticonceptivos hormonales aumentaban el riesgo de que las mujeres adquirieran y/o transmitieran el VIH por vía sexual. En un estudio que contó con 99 mujeres con VIH de Kenia que mantuvieron adherencia a un régimen triple durante una media de 34 semanas, las cargas virales en sangre y en las secreciones genitales fueron indetectables la mayor parte del tiempo. Summer Day, una investigadora de la Universidad de Washington, declaró que los niveles de carga viral no variaron en-

tre las mujeres que tomaron el anticonceptivo hormonal inyectable Depo-Provera (acetato de medroxiprogesterona) y las que no. Estudios anteriores habían sugerido que este anticonceptivo podía aumentar el riesgo de transmisión del VIH.

Los datos procedentes del estudio actual sugieren que el uso constante de la terapia triple combinada parece contrarrestar cualquier aumento de la carga viral inducido por el anticonceptivo, que es popular en los países en vías de desarrollo. Day señaló que debería valorarse el empleo de antirretrovirales junto con los preservativos como estrategia para disminuir el riesgo de transmisión sexual del VIH por parte de mujeres infectadas que usen esta alternativa para el control de la natalidad.

Por su parte, un estudio británico fue menos alentador. Un análisis secundario del ensayo del Programa para el Desarrollo de Microbicidas (MDP301) reveló un aumento de la incidencia de VIH en las mujeres que utilizaban dos anticonceptivos hormonales inyectables distintos (Depo-Provera y enantato de noretisterona [NET-EN]). El estudio MD301 se diseñó para probar el microbicida PRO 2000, que resultó ser ineficaz (véase el artículo de ‘Lo más destacado’ del *VAX de febrero de 2009*: ‘Examen de la CROI’).

El subanálisis incluyó datos de 8.663 mujeres de menos de 50 años procedentes de cuatro países africanos que fueron sometidas a pruebas diagnósticas cada tres meses. Se identificaron 417 infecciones por VIH tras un año de seguimiento. Angela Crook, del Consejo de Investigación Médica del Reino Unido, afirmó que los resultados iniciales revelaron un aumento de la incidencia de VIH entre las mujeres que usaron los dos anticonceptivos inyectables, pero ningún incremento entre las usuarias de anticonceptivos orales. En cualquier caso, al tener en cuenta diversos factores, como la edad, el uso de preservativo, la frecuencia del sexo, el lugar de inscripción en el estudio y la presencia de clamidia y del virus del herpes simple tipo 2 (dos enfermedades de transmisión sexual), no se detectó ninguna diferencia en el riesgo de infección por VIH entre las usuarias de NET-EN y de los anticonceptivos orales. No obstante, sí seguía presente un mayor riesgo de infección por VIH relacionado con Depo-Provera, aunque menor del sugerido por el análisis original.

¿La conclusión?: Es necesario hacer más investigación. ■

## Lista para probarse la primera vacuna experimental contra el VIH basada en el vector Sendai

Al mencionar la palabra Sendai, muchas personas piensan en el terremoto y tsunami que devastaron Japón en 2011. Sin embargo, Sendai es el nombre de un virus de ARN que se está usando como vector viral en un ensayo de vacuna contra el sida de fase I. Es la primera vez que se utiliza Sendai en una candidata a este tipo de vacunas.

El vector porta un inmunógeno (el componente activo de una vacuna) derivado del subtipo A del VIH, predominante en el África oriental. Pero lo que distingue a este vector es su capacidad para replicarse en el organismo tras su administración, así como el hecho de que se replica en los tejidos de las mucosas. Es en dichos tejidos, principalmente en los del intestino, donde el VIH empieza a afianzarse en las primeras etapas de la infección. Se espera que la candidata basada en Sendai pueda atraer hacia las mucosas unas respuestas inmunitarias específicas y dar así una ventaja al sistema inmunitario si la persona se ve expuesta al virus en el futuro.

El ensayo de distribución aleatoria, a doble ciego y controlado con placebo, conocido como S001, empezó el cribado de los voluntarios en marzo en Ruanda y se espera que pronto lo haga también en el Reino Unido y, finalmente, en Kenia. En el estudio se probará la seguridad y capacidad inmunogénica de un régimen tipo inducción-refuerzo de una vacuna experimental basada en el vector Sendai y otra candidata a vacuna contra el VIH elaborada a partir una cepa desactivada de otro virus, el adenovirus de serotipo 35 (Ad35), un virus común responsable de resfriados e infecciones respiratorias. Las dos candidatas serán administradas a las personas participantes con cuatro meses de distancia.

El estudio consta de cuatro brazos y se espera inscribir 64 hombres y mujeres saludables y sin VIH, de entre 18 y 50 años de edad. En la primera parte del ensayo, los participantes recibirán una dosis más baja de la candidata Sendai con el gen gag del subtipo A del VIH, administrada por vía intranasal, y cuatro meses más tarde recibirán una inyección intramuscular de la

vacuna experimental basada en el vector Ad35. La vacuna candidata Ad35 contiene cuatro genes del VIH: nef, gag, el que codifica la transcriptasa inversa y el de la integrasa. En la siguiente parte del ensayo, las personas recibirán una dosis más alta de la vacuna Sendai y, cuatro meses más tarde, la candidata Ad35 en el segundo grupo, y la candidata Ad35 seguida de la vacuna Sendai en el tercer grupo. Las personas elegidas al azar para integrar el cuarto brazo recibirán dos dosis intranasales de la candidata basada en Sendai.

El virus Sendai fue aislado en Japón en 1952. Forma parte de la familia de virus *Paramyxoviridae*, en la que se incluyen el sarampión, las paperas, el moquillo canino o el virus de parainfluenza humano. Aunque Sendai causa una enfermedad del tracto respiratorio en roedores, no consta que sea patógeno para los humanos. El vector viral Sendai fue desarrollado por la Corporación Dनावेक, con sede en Japón, y la candidata basada en el vector viral Ad35 fue desarrollada por IAVI, que patrocina el ensayo de fase I y suministra la vacuna a las tres sedes de ensayo.

Las pruebas sugieren que los vectores virales replicantes podrían ser capaces de inducir unas respuestas inmunitarias más amplias, potentes y duraderas contra los inmunógenos que transporta (véase ‘Cuestiones básicas’ del VAX de diciembre de 2007, ‘Entender los vectores virales replicantes’).

Dagna Laufer, Directora General de Asuntos Médicos de IAVI, afirmó que uno de los objetivos del ensayo será comprobar la capacidad de la administración intranasal (por sí sola, o como parte de un régimen tipo inducción-refuerzo) para generar unas respuestas inmunitarias tanto sistémicas como en las mucosas. Aunque las distintas rutas de vacunación inducen unas respuestas mucosas distintas, la vía nasal puede estimular una respuesta inmunitaria no solo en la saliva, las secreciones nasales y otras partes del tracto respiratorio, sino también en otras mucosas más lejanas del punto de aplicación, como serían las correspondientes a la de la vagina o el recto. ■

### [CUESTIONES BÁSICAS]

## Entender la vacunación terapéutica

¿Qué es la vacunación terapéutica y cómo se está utilizando para desarrollar nuevas estrategias contra el VIH? *Por Regina McEnergy*

A finales del siglo XVIII, el médico británico Edward Jenner tomó un poco de pus de una úlcera provocada por la viruela del ganado y lo inoculó en el brazo de un chico de ocho años para ver si la exposición al virus que contenía (*Vaccinia variola*) servía para proteger al niño frente a su pariente lejano y más mortífero, el virus de la viruela.

Es posible que el experimento fuera muy poco ético según los estándares actuales, pero su éxito revolucionó la medicina preventiva y convirtió a Jenner, a los ojos de muchas personas, en el padre fundador de la inmunología.

Asimismo, nos legó la palabra “vacuna”, que en la actualidad se emplea para describir

sustancias de naturaleza diversa que se administran para prevenir enfermedades, como los virus vivos atenuados o desactivados presentes en las inyecciones contra la gripe, o los fragmentos moleculares de VIH empleados para las candidatas a vacunas contra el sida. Aunque las vacunas experimentales y aprobadas que no consiguen pre-

venir las infecciones podrían también reducir la gravedad de la enfermedad que provocan, en general se tiende a relacionar la vacunación con la prevención de una infección más que con su tratamiento (véase ‘Cuestiones básicas’ del VAX de mayo de 2009, ‘Entender cómo se evalúan las candidatas a vacuna parcialmente eficaces’).

Pero, en los últimos tiempos, un tipo completamente distinto de vacunas se ha convertido en el foco de atención de una intensa investigación científica: las vacunas terapéuticas. Éstas se están diseñando a día de hoy para aprovechar la respuesta inmunitaria de modo que puedan tratar dolencias que van desde el cáncer hasta la esclerosis múltiple. En el campo del VIH también se ha intentado desarrollar vacunas terapéuticas con la esperanza de retrasar o evitar la aparición de sida en las personas con el virus. La primera persona en probar este enfoque fue el científico francés Daniel Zagury, que, en 1986, inoculó a dos mujeres con VIH de Zaire (en la actualidad, la República Democrática del Congo) una versión modificada genéticamente de una proteína del VIH. Para transportar los fragmentos del virus, Zagury empleó un vector viral del virus *Vaccinia* usado en la vacuna contra la viruela. Poco después, el investigador probó la candidata en otras ocho personas con VIH.

Sin embargo, la investigación de Zagury suscitó controversia, ya que su vacuna no había sido probada de forma adecuada en estudios preclínicos y, por ese motivo, no contaba con la aprobación del organismo regulador francés para el ensayo. Para empeorar las cosas, tres de las personas vacunadas fallecieron debido a una grave necrosis progresiva que se desarrolló en el punto

---

**Aunque todavía queda mucho por delante, se espera que las vacunas terapéuticas puedan ofrecer una estrategia alternativa a (...) TARGA para las personas con VIH.**

---

de inyección, una reacción debida al virus *Vaccinia* recombinante utilizado como vector (esta rara complicación también se ha producido en personas con sistemas inmunitarios débiles vacunados contra la viruela). Esto retrasó la búsqueda de una vacuna terapéutica y este campo languideció durante años.

## El amanecer de la TARGA

Hubo que esperar a la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en 1996 para revivir este campo y, actualmente, algunos científicos consideran que la vacunación terapéutica puede resultar un componente valioso de terapias experimentales para curar la infección por VIH. Los tres (o más) fármacos usados de forma combinada en la TARGA pueden suprimir la replicación viral en sangre, permitiendo que el cuerpo reconstruya su sistema inmunitario. Pero estos regímenes, por sí mismos, no pueden curar la infección por VIH, dado que el virus se oculta en el cromosoma de las células-T durmientes, creando una población de células con infección latente, conocida como reservorio viral. Como el virus no se replica en dichas células, no se ve afectado por la TARGA.

Aunque no está del todo claro cómo se forman o se mantienen estos reservorios latentes, se han convertido en el foco central de la investigación en la cura del VIH. Se cree que un modo de curar esta infección podría ser localizar y eliminar los reservorios. Por ejemplo, en un ensayo clínico reciente con personas con VIH que tomaban TARGA y presentaban una carga viral indetectable, se utilizó un fármaco empleado en quimioterapia denominado vorinostat para activar el VIH en las células latentes con la esperanza de eliminar dichos reservorios y aclarar la infección por el virus. No obstante, otros estudios más recientes revelaron que ni la aplicación de dosis simples ni múltiples de este fármaco permitió aclarar las células infectadas, lo que indica que probablemente será preciso usar estrategias mixtas para conseguir este objetivo.

Las empresas científicas y farmacéuticas, asimismo, han estado probando otros fármacos para localizar el VIH latente y erradicarlo o dejarlo expuesto al ataque inmunitario. La esperanza es que aunque estos enfoques dejen a los pacientes con una infección por VIH residual, puedan haber reducido la presencia del virus lo suficiente como

para alcanzar lo que se conoce como una cura funcional.

¿Dónde entraría la vacunación terapéutica en todo esto? Se cree que la activación de una célula inmunitaria denominada linfocito T CD8, que destruye otras células infectadas por virus, ayudaría a eliminar las células expuestas del reservorio viral. Por desgracia, estudios anteriores han revelado que las respuestas de células-T CD8 inducidas en personas con VIH no fueron lo suficientemente amplias o potentes como para controlar el virus. Hoy en día, se está intentando subsanar este problema potenciando las respuestas de CD8 mediante vacunas terapéuticas.

La esperanza es que el administrar primero los compuestos para exponer el virus latente y después realizar una vacunación terapéutica pudiera permitir la supresión del VIH de forma indefinida sin necesidad de depender de la administración diaria de antirretrovirales. También se están evaluando candidatas a vacunas terapéuticas como estrategia única para combatir el VIH una vez se interrumpe la TARGA. Una candidata probada de forma reciente en un ensayo de fase I contenía un subconjunto de células dendríticas. Estas células inmunitarias especializadas actúan como primera respuesta, detectando los virus e induciendo las respuestas inmunitarias para actuar sobre ellos. Desafortunadamente, esta vacuna experimental probada en un pequeño grupo de personas en España no funcionó lo suficientemente bien como para mantener a las personas con VIH sin necesidad de TARGA durante demasiado tiempo (véase ‘Noticias internacionales’ del VAX de enero de 2013).

Por otra parte, se ha comprobado en estudios con animales que la vacunación terapéutica podría reducir más y suprimir de forma activa los niveles de virus residual tras la TARGA. Pese a que los animales tomaban antirretrovirales, la vacuna redujo aún más la carga viral media de los monos a unas 100 copias/mL de sangre. Cuando se interrumpió el tratamiento antirretroviral, ocho semanas después de la última vacunación, la viremia media no rebotó en los animales vacunados.

Aunque todavía queda mucho por delante, el equipo de investigadores espera que las vacunas terapéuticas puedan ofrecer una estrategia alternativa a la rutina diaria de tomas que supone la TARGA para las personas con VIH.■