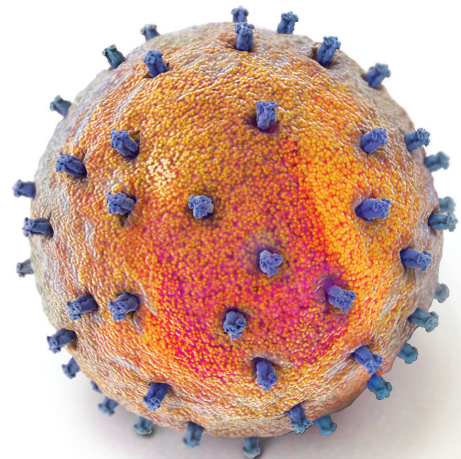


# vax

Boletín sobre la investigación de vacunas contra el sida



## [LO MÁS DESTACADO]

# Administración del ADN

A pesar de su pasado turbulento, la terapia genética está encontrando cierta acogida en el campo de la prevención del VIH

Por Regina McEnergy

La popularidad de la terapia genética ha experimentado altibajos entre los investigadores desde que, hace cuatro décadas, fue conceptualizada en un artículo de *Science*. En la actualidad está en una fase de auge, sobre todo en el ámbito de investigación del VIH, donde se está evaluando principalmente como estrategia terapéutica. Pero la tecnología también ha hallado partidarios entre las filas de los investigadores en la prevención del virus.

La terapia genética, como su nombre sugiere, consiste en el uso y manipulación de los genes para tratar o prevenir enfermedades. Algunos estudios implican el reemplazo de un gen disfuncional con una copia sana del mismo. Otros “desactivan” un gen mutado que funciona de forma inadecuada o introducen un nuevo gen en el cuerpo para luchar contra la enfermedad. En general, se utilizan virus debilitados cultivados en laboratorios para manipular el ADN cromosómico de las células o para incorporar nuevos genes en su núcleo.

Hasta la fecha, solo se han comercializado unas pocas terapias genéticas. Por primera vez en el mundo occidental, reguladores europeos han dado su aprobación a la empresa biotecnológica holandesa uniQure para vender un producto denomi-

nado Glybera para el tratamiento del déficit de lipoproteína lipasa. Este raro defecto genético hace que las personas no puedan digerir la grasa de forma adecuada, provocando casos agudos y recurrentes de pancreatitis. Glybera administra una copia buena del gen de la lipoproteína lipasa en un vector viral mediante una serie única de inyecciones intramusculares en la pierna, de modo que las células que incorporen el gen sean capaces de producir la proteína funcional.

Pero no es la primera terapia genética aprobada. En 2004, los organismos reguladores chinos dieron su visto bueno a una terapia llamada Gendicine para el tratamiento de determinados cánceres de cabeza y cuello. Fabricado por Shenzhen SiBiono GeneTech, este producto introduce un gen sano de la proteína 53 (p53, un supresor tumoral) en el tejido humano, de manera que los pacientes comienzan a producir p53 funcional, no únicamente la variedad mutante que algunos estudios han vinculado a la susceptibilidad al cáncer.

De todos modos, dada su novedad, la terapia genética sigue considerándose de alto riesgo y las agencias normativas han fijado muy alto el listón para considerar seguras y eficaces estas terapias. Por tanto,

hoy en día únicamente se evalúa en el tratamiento de enfermedades incurables y mortales en potencia, y sigue siendo meramente experimental en la mayor parte del mundo.

Cuando se empezó a probar la terapia genética en las décadas de 1980 y 1990, se produjo una exageración por parte de los medios, presentándola como el siguiente gran paso de la medicina. Sin embargo, se volvió muy controvertida a raíz de que Jesse Gelsinger, un chico de 18 años que padecía una enfermedad congénita del hígado, falleciera en 1999 durante un ensayo

## TAMBIÉN EN ESTE NÚMERO

### NOTICIAS INTERNACIONALES

- ▶ Una candidata a vacuna terapéutica consigue controlar brevemente la carga viral

### CUESTIONES BÁSICAS

- ▶ Entender cómo se está abordando la variabilidad genética del VIH

de terapia génica en la universidad de Pensilvania (UPENN). La causa de la muerte se atribuyó al vector viral (un virus adenoasociado modificado [AAV]) empleado para transportar el gen que faltaba al chico. El virus está presente de forma generalizada en humanos y normalmente es inofensivo, pero parece ser que Gelsinger sufrió una reacción desproporcionada de su sistema inmunitario que resultó mortal. La muerte del joven dio lugar a investigaciones gubernamentales, demandas y muchas protestas públicas. Al investigador principal del ensayo, James Wilson, se le prohibió dirigir ningún ensayo regulado por la Agencia de la Alimentación y el Medicamento de EE UU (FDA) durante cinco años, aunque más adelante pudo rehacer su carrera de investigador.

Desde entonces, la tecnología ha evolucionado lo suficiente como para que esta estrategia pueda constituir una alternativa viable para el tratamiento de un número creciente de dolencias. Los avances realizados tanto en los vectores empleados para transportar los genes como en las técnicas usadas para su administración han permitido realizar estudios sobre tratamientos contra distintas enfermedades, desde la ceguera hereditaria, hasta la hemofilia o la infección por VIH. Mientras tanto, el propio VIH se ha convertido en una herramienta para la terapia génica.

Hace muy poco tiempo, un equipo de investigadores de la UPENN informó del uso de una forma desactivada del virus para reprogramar el sistema inmunitario de una paciente de seis años que sufría leucemia, una estrategia que se está estudiando también en otros hospitales. En primer lugar, se extrajeron millones de células-T de la niña y, posteriormente, se utilizó VIH

desactivado para introducir nuevos genes en dichas células a fin de enseñarlas a actuar contra el cáncer. Estas células-T modificadas fueron administradas por vía intravenosa. Bruce Levine, uno de los investigadores implicados en el ensayo, afirmó que la estrategia sería como convertir las células-T en ‘misiles dirigidos’. “Muchas personas aquí rompimos a llorar cuando nos enteramos de que se estaba recuperando y le daban el alta de la UCI”, indicó Levine, director de la Instalación de Producción de Células Clínicas y Vacunas de la UPENN. A día de hoy, la enfermedad de la niña está remitiendo.

### Puentear la respuesta inmunitaria

La terapia génica también está encontrando novedosas aplicaciones en la prevención del VIH. El enfoque de las vacunas preventivas no ha conseguido generar unas respuestas inmunitarias ampliamente protectoras frente al VIH. Esto se debe a la gran variabilidad del virus y a que éste ha hallado varias estrategias para evadir tanto las respuestas de anticuerpos y celulares del sistema inmunitario, esenciales para que la vacuna induzca inmunidad. En consecuencia, se ha intentado complementar la capacidad del sistema inmunitario proporcionando directamente al organismo los anticuerpos capaces de actuar frente a un amplio abanico de variantes del VIH.

Se ha observado que la infusión de dichos anticuerpos en personas con VIH consigue un control temporal de la carga viral incluso en ausencia de terapia antirretroviral. Esto sugiere que la inyección de una dosis suficientemente grande de esos anticuerpos (lo que se denomina inmunización pasiva) podría suponer una medida de protección frente al VIH. Con todo,

cualquier esfuerzo de este tipo por inmunizar de forma generalizada a las personas frente a este virus resultaría prohibitivo, aunque algunos financiadores están interesados en estudiar dicho enfoque para establecer una prueba de concepto de esta estrategia. Es por este motivo que se está valorando la terapia génica como un modo de “fabricar” dichos anticuerpos en las propias personas.

Philip Johnson, profesor de pediatría en el Hospital Infantil de Filadelfia, es un pionero en este enfoque de transferencia de genes. Hace una década, empleó un vector AAV recombinante para transferir el gen que expresa el b12, uno de los primeros anticuerpos ampliamente neutralizantes (bNAb) descubiertos contra el VIH en células musculares de ratones. Se eligió ese vector porque expresa de forma persistente los genes extraños y, de hecho, los ratones produjeron el b12 hasta seis meses después de una única inyección del vector AAV. Sin embargo, este enfoque no se probó en seres humanos.

En 2009, Johnson publicó los resultados de un estudio fundamental que empleó un vector AAV que portaba genes que codifican un tipo de anticuerpo de diseño elaborado a partir de fragmentos de distintos anticuerpos. Esas moléculas similares a los anticuerpos fueron capaces de unirse a la proteína de la cubierta del virus de la inmunodeficiencia símica (VIS, la versión del VIH en monos) y fueron diseñadas específicamente para inhibir una cepa del VIS conocida como SIVmac316. Los monos que recibieron los vectores AAV con los anticuerpos de diseño resistieron a la infección por SIVmac316, mientras que los del grupo de control adquirieron el VIS tras verse expuestos al virus.

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)

#### DIRECTORA DE EDICIÓN

Kristen Jill Kresge

#### REDACTOR CIENTÍFICO PRINCIPAL

Dr. Andreas von Bubnoff

#### REDACTORA CIENTÍFICA

Regina McEnery

#### DIRECTORA DE PRODUCCIÓN

Nicole Sender

#### SUSCRIPCIÓN:

Si quieres recibir una suscripción gratuita a VAX por correo electrónico, modificar los detalles de tu suscripción o recibir varias copias impresas del VAX para distribuir y/o utilizar en tus programas, 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, 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 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).

Impreso en tinta de base de soja sobre papel certificado por el FSC. Copyright © 2013

vax



Desde entonces, el laboratorio de Johnson ha incorporado un bNAb completo (denominado PG9) en un vector AAV para valorar su potencial uso preventivo del VIH. Su equipo pretende poner en marcha un ensayo de fase I en colaboración con IAVI (que ayudó a aislar el anticuerpo) para probar la seguridad y viabilidad del vector. Por su parte, el laboratorio del premio Nobel David Baltimore, en el Instituto Tecnológico de California, está siguiendo una estrategia similar a la del doctor Johnson, pero empleando un vector AAV diferente y otros bNAb. En ambos casos, el objetivo es que, en última instancia, los anticuerpos sean expresados y secretados por las células musculares. El laboratorio de Baltimore ha bautizado esta estrategia como inmunoprofilaxis vectorizada, o IPV.

Alejandro Balazs, un investigador posdoctoral en el laboratorio de Baltimore, declaró que su equipo había pretendido inicialmente buscar un enfoque diferente: insertar genes en las células madres sanguíneas para intentar crear una población de células B capaces de generar anticuerpos naturales. Pero la cantidad de anticuerpos producida fue “demasiado baja como para que tuviera capacidad profiláctica de forma sistemática”. Hace unos seis años, el equipo dirigió su atención a la IPV y, recientemente, evaluó la estrategia de transferencia de genes en ratones humanizados. A finales de 2011, informó de que dos de los anticuerpos probados protegieron a los ratones humanizados frente a dosis de VIH superiores a las que estarían presentes en la transmisión durante el sexo (véase ‘De ratones y hombres’, en ‘Lo más destacado’ del VAX de noviembre de 2012).

El laboratorio pretende colaborar con el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de EE UU (NIAID) para evaluar la IPV en un ensayo de fase I, aunque no se ha determinado qué anticuerpo emplear en el vector AAV, señala Balazs. A diferencia del grupo de Johnson, el de Baltimore probablemente pruebe la terapia genética antes en personas con VIH. “Creemos que sería más sencillo [desde el punto de vista regulatorio] si trabajamos primero con pacientes con VIH que estén tomando terapia, y pensamos que existen argumentos que justificarían por qué les podría resultar beneficioso”, apunta Balazs.

## Aumento de la producción

Por supuesto, el uso de vectores AAV para transferir genes entraña sus propios problemas. La investigación en terapia genética contra otras enfermedades, como la hemofilia, reveló que algunos vectores AAV inducen respuestas de células-T CD8 que actúan sobre el virus para eliminarlo. Además, no todas las cepas de AAV tienen suficiente afinidad por determinados tejidos, lo que puede impedir que los genes terapéuticos alcancen sus centros de fabricación celular. Por otro lado, a pesar de que se han descubierto más de 120 nuevos AAV a lo largo de la última década (muchos de ellos por el propio Wilson), no todos estos vectores son buenos para transportar los genes.

Asimismo, ha resultado difícil diseñar vectores y genes que expresen una cantidad suficiente de la proteína deseada en las células a fin de desencadenar una respuesta inmunitaria bastante potente contra un patógeno. Científicos del Programa de Terapia Genética de la Facultad de Medicina Perelman de la UPENN han superado algunas de estas dificultades seleccionando vectores AAV con una afinidad específica por tejidos donde se supone que tienen que administrarse los genes.

También se están estudiando métodos para optimizar los propios genes y potenciar su expresión. De forma reciente, el programa de terapia genética de la UPENN estableció una colaboración con la empresa californiana DNA2.0 para evaluar el uso de la tecnología GenGPS de dicha compañía a fin de optimizar los genes que codifican bNAb del laboratorio del científico Michel Nussenzweig, en la Universidad Rockefeller.

El código genético se lee en tripletes, denominados codones, y los 20 aminoácidos que constituyen todas las proteínas están representados por 61 codones. En otras palabras, más de un codón codifica un determinado aminoácido. Pero no todos los codones son iguales: los distintos organismos (y quizá los distintos tejidos) prefieren determinados codones frente a otros y los leen con más facilidad para crear determinadas cadenas de proteínas. En general, se ha intentado sacar partido de estas peculiaridades seleccionando los codones más habituales para los genes que se desea transferir. “Sin embargo, las personas se han dado cuenta de que estas suposiciones

en realidad eran una cuestión de tanteo, y en absoluto algo óptimo”, afirmó Mark Welch, director de diseño genético en DNA2.0. “La cuestión sería: ¿Qué es lo óptimo?”.

El método desarrollado por DNA2.0 adopta un enfoque más sistemático, experimental y computacional para intentar determinar qué codones funcionan mejor. “Queremos ser capaces de producir una cantidad suficiente [de anticuerpo] en el tejido para tener una respuesta lo bastante buena”, señaló Welch. La tecnología ha sido validada en otros ámbitos de investigación, pero es la primera vez que se emplea de este modo para prevenir el VIH.

---

## La terapia genética consiste en el uso y manipulación de los genes para tratar o prevenir enfermedades.

---

Wilson, un profesor de patología y medicina que dirige el Programa de Terapia Genética en la UPENN, declaró que aunque la síntesis de genes se ha vuelto mucho más sencilla, no resulta tan fácil hacer que funcionen. El investigador cree que el éxito en la optimización de los genes mejorará la eficiencia y coste-eficacia del desarrollo de vectores para la terapia genética. El trabajo está financiado por parte de la Colaboración para el Descubrimiento de una Vacuna contra el Sida, de la Fundación Bill y Melinda Gates.

“Disponemos de la capacidad para, con mucha rapidez, tomar distintas versiones de un gen, colocarlas en un vehículo de transmisión e inyectarlas en ratones”, afirmó Wilson. “Si se une esto con un grupo que está pensando en el desarrollo de algoritmos, parece algo que se complementa muy bien. Muchas personas pueden sentarse al ordenador, pero en algún momento necesitas a alguien para sintetizar los vectores y probarlos en animales”. O incluso mejor, en humanos. ■

## Una candidata a vacuna terapéutica consigue controlar brevemente la carga viral

Un equipo de investigadores españoles informó el mes pasado de que una candidata a vacuna terapéutica contra el VIH permitió dar un respiro a algunas personas en su rutina de toma de terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), aunque durante poco tiempo. Los hallazgos de un ensayo de fase I, publicados en el ejemplar de 2 de enero de *Science Translational Medicine*, son los últimos de un campo floreciente en investigación del VIH que pretende controlar la replicación del virus sin TARGA, lo que se conoce en términos científicos como “cura funcional”.

Para hacer la candidata a vacuna, se extrajo un subgrupo de células dendríticas (que patrullan el organismo en busca de patógenos externos y los presentan a otros agentes de la respuesta inmunitaria) junto con VIH de la sangre de 36 personas seropositivas que tomaban TARGA. Desactivaron, mediante calor, el VIH en 22 de las 36 muestras y, después, vacunaron a las 22 personas tres veces, a lo largo de un periodo de seis semanas, con dosis de sus propias células dendríticas y el VIH desactivado. Las otras 14 personas con VIH recibieron tres dosis de sus células dendríticas con su propio virus intacto. Las inmunizaciones se realizaron antes o inmediatamente después de la interrupción de la TARGA.

Doce semanas después de la interrupción del tratamiento, se observó un descenso del 90% en la carga viral basal entre 12 participantes seropositivos que recibieron células dendríticas pulsadas con el VIH inactivo, en comparación con solo uno en el brazo de control. A la semana 24, siete participantes pertenecientes al brazo de intervención mantuvieron este notable descenso en la carga viral basal, frente a ninguno en el brazo de control. Los autores señalaron que el descenso significativo en la viremia en plasma detectado en las personas inmunizadas se correspondió con un aumento en las respuestas de células-T específicas del VIH.

Desgraciadamente, a la semana 48, el virus había rebotado en todos los participantes del ensayo, descartando así la

tentadora posibilidad de que esta intervención pudiera haber hecho posible una cura funcional en algunas personas. “El objetivo de cualquier vacuna terapéutica sería controlar la replicación viral a un nivel indetectable, al menos en una proporción de pacientes, en ausencia de terapia antirretroviral combinada, y esto no se ha conseguido con esta vacuna”, destacan los autores del estudio.

De todos modos, el doctor Felipe García, de la universidad de Barcelona y autor principal del estudio, afirmó que se trata del primer ensayo de distribución aleatoria controlado con placebo de una vacuna experimental que evidencia una tendencia estadísticamente significativa de descenso de la carga viral. “Este es el mensaje más importante: que es posible cambiar el punto de equilibrio de la carga viral introduciendo nuevas respuestas inmunitarias en el organismo”.

Las células dendríticas se comportan como una patrulla de seguridad activa de forma constante, moviéndose por el organismo en busca de sustancias extrañas. Una vez entran en contacto con los virus, los atrapan mediante proyecciones similares a dedos, los engullen enteros y presentan sus fragmentos a las células-T para que el sistema inmunitario esté al corriente del posible ataque (véase ‘Entender la inmunidad innata y el VIH’ en ‘Cuestiones básicas’ del *VAX de diciembre de 2008*). Sin embargo, en la infección por VIH, las células dendríticas también pueden transportar virus vivos ante las células-T CD4 y sus interacciones con éstas pueden ser contraproducentes, impulsando la infección en lugar de impedirlo. No obstante, el investigador español planteó la hipótesis de que la combinación de células dendríticas y VIH desactivado con calor en una candidata a vacuna podría hacer que el organismo montase una respuesta inmunitaria celular frente al virus vivo circulante en el organismo. Esto parece haber funcionado hasta cierto grado en este estudio, aunque no lo suficientemente bien como para mantener a las personas con VIH sin necesidad de TARGA durante demasiado tiempo. ■

### [CUESTIONES BÁSICAS]

## Entender cómo se está abordando la variabilidad genética del VIH

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

Por Regina McEnery y Unmesh Kher

La notable variabilidad genética del VIH ha representado un obstáculo persistente en el desarrollo de vacunas. Esta variabilidad deriva de la mutabilidad, casi sin parangón, del virus y su replicación explosiva tras invadir sus células diana. En una

única persona con VIH, se generan entre 1.000 y 10.000 millones de partículas virales al día. Como el virus es notablemente ‘descuidado’ a la hora de reproducir su material genético, prácticamente cada una de esas partículas porta algún tipo de muta-

ción genética (véase ‘Cuestiones básicas’ del *VAX de agosto de 2008* sobre ‘Entender la variación genética del VIH’).

A pesar de que solo una minúscula fracción de estos virus mutantes son capaces de transmitirse, basta para que supongan una

población apreciable de los virus circulantes. Aunque un único grupo del virus de la inmunodeficiencia humana (conocido como VIH-1) es responsable de la mayor parte de las infecciones en el mundo, dicho grupo se divide en nueve subtipos distintos. Algunos de ellos han intercambiado genes hasta formar importantes subtipos híbridos y en cada subtipo también existen diversas variantes genéticas (véase ‘Entender los subtipos del VIH’, en ‘Cuestiones básicas’ del VAX de julio de 2006).

Los nueve genes del VIH no mutan al mismo ritmo. La secuencia genética del gen de la cubierta (*env*), que codifica la glicoproteína con forma de seta de la cobertura que el virus emplea para unirse a sus células diana, presenta una variación de hasta el 35% entre los subtipos mundiales del virus. Sin embargo, otras como el gen *gag*, que codifica las proteínas que constituyen el núcleo interno del virus, están relativamente más conservadas, y su variación es inferior al 10% entre un subtipo y otro.

Esta diversidad representa un gran reto para el sistema inmunitario, que depende del reconocimiento constante de dichas secuencias y estructuras proteínicas para detectar los patógenos invasores. Como las vacunas funcionan, en esencia, “mostrando” estos marcadores moleculares (o antígenos) al sistema inmunitario, la variabilidad del VIH ha demostrado ser un quebradero de cabeza también para los diseñadores de vacunas. Esto explica en parte por qué, a pesar de casi tres décadas de esfuerzo, solo se ha conseguido una vacuna experimental capaz de bloquear la infección por VIH. Y esa candidata (probada en el ensayo de fase IIB RV144 en Tailandia) únicamente ofreció una modesta protección del 31%.

Con todo, durante muchos años también se han intentado desarrollar estrategias para hacer frente a la variabilidad del VIH. Uno de dichos enfoques aprovecha un programa informático para diseñar “antígenos mosaico” que podrían provocar unas respuestas ampliamente eficaces frente al VIH. Dichos antígenos constan de secuencias genéticas que codifican partes de una determinada proteína (o péptidos) lo suficientemente largas como para ser reconocidas por las células-T del sistema inmunitario. Las secuencias genéticas parciales que codifican dichos péptidos se seleccionan siguiendo dos criterios. En

primer lugar, el ordenador compara las secuencias peptídicas entre múltiples variantes de VIH y genera una secuencia compuesta de ADN que sería la que mejor representa el fragmento entre todas las secuencias muestreadas. Las secuencias son optimizadas para reflejar aquellos péptidos que han demostrado ser capaces de inducir una sólida respuesta inmunitaria celular frente al VIH. A continuación, son unidas entre sí para crear un gen que codifica una proteína completa que podría actuar como antígeno en una vacuna experimental contra el VIH.

---

## La notable variabilidad genética del VIH ha representado un obstáculo persistente en el desarrollo de vacunas.

---

En otro enfoque, simplemente se muestrea todo el genoma del VIH en búsqueda de secuencias conservadas entre variantes y subtipos y las pone juntas, creando no un gen que codifica una proteína completa, sino uno que expresa una cadena de péptidos antigénicos procedentes de diversas proteínas virales. Ambos tipos de antígenos estarían implicados en la respuesta celular del sistema inmunitario, activando células-T asesinas, que destruyen células ya infectadas por el VIH. No obstante, se está intentando asimismo diseñar antígenos capaces de estimular respuestas de anticuerpos neutralizantes, que pueden evitar que el virus entre en sus células diana.

Hasta la fecha, ninguna vacuna experimental ha sido capaz de inducir anticuerpos ampliamente neutralizantes (bNAb), que pueden actuar frente a la mayor parte de las cepas circulantes del VIH. Sin embargo, en los últimos años se ha aislado gran cantidad de bNAb en sangre de personas con VIH y, en la actualidad, se están estudiando de forma más intensa en busca de pistas para el diseño de vacunas. Todos

los esfuerzos con este fin se centran en la proteína Env simplemente porque es la única molécula en la superficie del VIH que es accesible a los anticuerpos (véase ‘Entender la envoltura proteínica del VIH’, en ‘Cuestiones básicas’ del VAX de marzo de 2011).

La proteína Env consta de tres grupos de dos proteínas. La más pequeña de las dos, gp41, atraviesa la membrana que rodea el virus. La otra, gp120, tan solo sobresale del virus y se une a la molécula CD4 en las células-T para iniciar el proceso de infección. La proteína tiene cinco bucles con elevada variabilidad que actúan como señuelos, desencadenando una respuesta de anticuerpos que resulta ineficaz en su mayor parte. Con todo, algunas de las secuencias de estas regiones constituyen objetivos principales para los bNAb. Además, algunas partes de la cubierta son resistentes a la mutación porque un cambio extremo en esas áreas inhabilitaría al virus. Un ejemplo sería el punto de unión al CD4. Por otra parte, se ha descubierto un conjunto de bNAb que se unen a este punto vulnerable y otros que se unen a otras partes funcionalmente vitales de la protuberancia proteínica.

Se están siguiendo distintas estrategias para aprovechar estos y otros bNAb en el diseño de antígenos para las vacunas contra el VIH, con enfoques como la modificación de las proteínas Env para que queden expuestas zonas a las que se unirían los anticuerpos neutralizantes y probar estas moléculas modificadas genéticamente como posibles antígenos, o la alteración de células de levadura para que generen moléculas que imiten las dianas conocidas de los bNAb. Un enfoque especialmente exhaustivo implica la determinación de qué disposiciones atómicas en concreto en la cubierta viral son con las que contacta el bNAb y, entonces, utilizar métodos informáticos y de ingeniería genética para reproducir de forma estable estas estructuras moleculares para su uso como antígenos (véase ‘Un mundo feliz’, en ‘Lo más destacado’ del VAX de septiembre de 2012).

Hoy en día, no está claro si alguna de las estrategias mencionadas se traducirá en vacunas ampliamente eficaces contra el VIH. No obstante, es probable que las futuras vacunas se basen en inducir alguna combinación de respuestas celulares y de anticuerpos para poder atajar la extraordinaria diversidad del VIH. ■