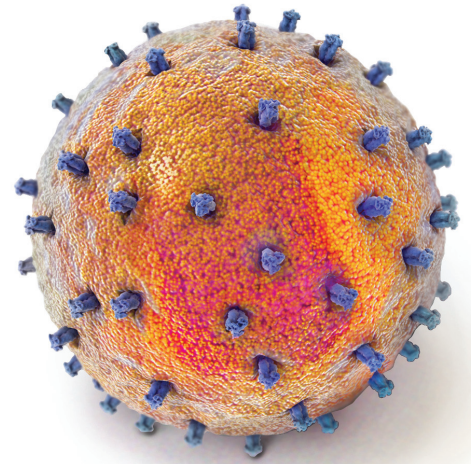


vax



Boletín sobre la investigación de vacunas contra el sida

[LO MÁS DESTACADO]

De ratones y hombres

¿Podrán los laboriosos ratones humanizados ayudarnos a conseguir una vacuna contra el VIH? Los científicos empiezan a parecer más optimistas. *Por Regina McEneary*

Resulta difícil imaginar cómo un animal que cabe en la palma de la mano puede ser modificado para que se comporte como el tío Harry o la tía Jo —o, para ser más exactos, como el tío Harry o la tía Jo con una infección viral aguda—. Sin embargo, algunos ratones que han sido modificados genéticamente para eliminar su sistema inmunitario pueden hacer eso mismo gracias a que son capaces de aceptar casi cualquier tipo de trasplante. Esto significa que pueden ser modificados para transportar genes, células, tejidos u órganos humanos funcionales, y ser empleados para estudiar enfermedades humanas de maneras que resultarían éticamente inaceptables o imposibles desde el punto de vista técnico en humanos.

Los primeros ratones humanizados fueron creados hace más de dos décadas. Desde entonces, se han realizado mejoras sustanciales en sus sistemas inmunitarios trasplantados, aumentando su fiabilidad como modelos animales preclínicos. En la actualidad, existen cuatro grandes tipos de modelos de ratones humanizados que se usan para estudiar desde la diabetes y la autoinmunidad, hasta el cáncer y una amplia variedad de enfermedades infecciosas.

En cualquier caso, ningún otro agente infeccioso ha sido estudiado de forma más amplia en ratones humanizados que el VIH. Aunque los primates siguen siendo considerados como el mejor modelo para estudiar la infección por VIH, los ratones humanizados cuentan con la ventaja de ser mucho menos costosos. A medida que su fiabilidad aumenta, se están convirtiendo en parte integral de la investigación en VIH. Por ejemplo, se han utilizado para probar nuevos fármacos anti-VIH y la administración sistémica de anticuerpos neutralizantes (proteínas altamente específicas que se unen a los virus y evitan que infecten sus células diana).

En los últimos años, los científicos han diseñado ratones humanizados que parecen recrear un aspecto especialmente problemático de la infección por VIH: La persistencia del virus en reservorios latentes de células-T CD4 infectadas (incluso después de que el tratamiento haya suprimido el virus hasta niveles virtualmente indetectables en sangre). Es probable que estos ratones resulten ser útiles en los esfuerzos cada vez más denodados por encontrar una cura contra el VIH, que en los últimos tiempos se han centrado en la reactivación

de dichos reservorios latentes para poder actuar sobre ellos y destruirlos.

Los modelos con ratones humanizados también hace tiempo que se vienen utilizando en el desarrollo de una vacuna contra el sida. Sin embargo, las limitaciones en la capacidad de estos modelos para desarrollar respuestas funcionales contra el virus de células-T capaces de imitar las humanas (un aspecto crucial de la respuesta inducida por vacunas contra el VIH) ha enfriado el entusiasmo que suscitaban estos modelos con pequeños animales. Del mismo modo, los problemas para infectar

NOTA A SUSCRIPTORES

A partir del próximo año, *vax* dejará de publicarse en la versión impresa. No obstante, la cobertura y la conversación seguirán *online* en nuestro nuevo sitio web: www.vaxreport.org, donde proporcionaremos un tratamiento más amplio y en el momento de las noticias relacionadas con las vacunas contra el sida. Por favor, haznos llegar tu opinión y ¡felices vacaciones!

a los ratones humanizados a través de sus membranas mucosas debido a la falta de un número suficiente de células humanas en los tractos vaginales, rectales y gastrointestinales han entorpecido los esfuerzos por emplear los ratones para estudiar la transmisión y patogénesis del VIH.

No obstante, una serie de trabajos publicados este año sugieren que los investigadores han encontrado un modo de superar estas barreras, principalmente gracias a la creación del ratón con médula ósea, hígado y timo humanizado (BLT, en sus siglas en inglés). Estos ratones tuvieron un papel estelar en un simposio de un día de duración en la Facultad de Medicina de Harvard en Boston, el 5 de noviembre, dedicado a la aplicación de modelos de ratones humanizados en el desarrollo de vacunas contra el sida. “Las respuestas inmunitarias en estos modelos son muy similares a las que observamos en la infección en humanos”, afirmó Todd Allen, copresidente del simposio e investigador principal en el Instituto Ragon del Hospital General de Massachusetts, el Instituto de Tecnología de Massachusetts (MIT) y Harvard. “Sin embargo, aún no sabemos lo bien que irá la cosa en estos ratones tras la vacunación. La principal limitación es que no deja de ser un modelo de un sistema inmunitario humano trasladado a un ratón”.

Un alud de descubrimientos

Allen dirigió un estudio reciente que provocó un pequeño revuelo en los círculos de investigación en vacunas contra el VIH. Junto con un equipo de colegas, descubrió que los ratones BLT con VIH generaban unas respuestas inmunitarias celulares muy semejantes a las apreciadas en

humanos con VIH y, además, que el virus también eludió dichas respuestas de un modo muy parecido al de la infección natural. Por último, Allen y su equipo descubrieron que los ratones BLT que portaban un gen humano relacionado con la inmunidad que aumentaba el control de la replicación viral suprimieron el virus de un modo que era prácticamente idéntico al que controla la infección en los humanos que expresan el mismo gen. Allen declaró que su laboratorio está examinando el potencial para inducir respuestas inmunitarias humanas específicas del VIH en los ratones humanizados a través de la vacunación.

Aunque los ratones son mucho más pequeños que las personas, pueden servir para arrojar luz sobre el modo en que el VIH se abre paso en el organismo, como quedó ilustrado gráficamente por Thorsten Memel, colega de Allen en Harvard. De forma reciente, él y su equipo de colaboradores hicieron un seguimiento de las células-T con VIH en los nódulos linfáticos de un ratón humanizado empleando una herramienta de vigilancia de alta tecnología denominada microscopía intravital. Se trató de la primera vez que se ha podido visualizar el comportamiento de dichas células en un animal vivo. El estudio reveló que las células-T con VIH migraron con claridad a los nódulos linfáticos. Un pequeño subconjunto de estas células infectadas proviene de numerosas fusiones celulares o de múltiples adhesiones a otras células-T CD4 en los nódulos linfáticos. Estas interacciones dieron lugar a la formación de superficies membranosas continuas que aumentaron hasta en 10 veces la cantidad de células infectadas.

El equipo de investigadores sugiere que todo esto puede facilitar la transmisión célula a célula del virus y promover la diseminación generalizada del VIH.

En otro estudio, un equipo de científicos inyectó las células musculares de ratones humanizados con un vector viral modificado optimizado para la producción de diversos anticuerpos ampliamente neutralizantes, aquellos que actúan sobre una amplia variedad de las numerosas variantes genéticas del VIH. Se descubrió que los anticuerpos evitaron la infección incluso después de que los animales fueran expuestos a dosis elevadas de VIH. Alex Balazs, un investigador en el laboratorio de David Baltimore en el Instituto de Tecnología de California, donde se realizaron los experimentos, afirmó que aún estaba por comprobarse si los resultados observados en ratones BLT se podrían replicar en humanos. “La experiencia nos ha enseñado que los humanos no se comportan como ratones”, indicó Balazs. Y añadió: “Tenemos que estar preparados para cualquier sorpresa”.

Los ratones humanizados están contribuyendo también a la investigación en terapias novedosas. Michel Nussenzweig, un científico de la Universidad Rockefeller, ha probado combinaciones de potentes anticuerpos ampliamente neutralizantes como terapia en ratones humanizados infectados por VIH. Él y su equipo descubrieron que la administración de un único anticuerpo de ese tipo, o incluso hasta tres de ellos, no producía resultados duraderos y los niveles de virus volvían a rebotar semanas después de abandonar el tratamiento con anticuerpos. Con todo, cuando se aumentó el número de anticuerpos

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



neutralizantes empleados, el nivel de carga viral no rebotó en siete de los ocho ratones tratados después de dos meses. El equipo de investigadores sospecha que la ampliación del número de anticuerpos más potentes podría aumentar las posibilidades de que esta estrategia funcionase y, en caso afirmativo, podría ofrecer una alternativa a la carga diaria que supone tomar la terapia antirretroviral.

Los orígenes del ratón BLT

Este ratón fue desarrollado, en un principio, por el virólogo Víctor García-Martínez, hoy en día en la Universidad de Carolina del Norte, junto con un equipo de la Universidad de Minnesota. El equipo de investigadores desarrolló el ratón implantándole de forma quirúrgica organoides humanos, que son tejidos fetales del hígado y el timo que imitan órganos (en este caso, unos que resultan esenciales para el desarrollo de células inmunitarias). A continuación, los ratones son irradiados y reciben un trasplante de células madre procedentes del hígado de fetos humanos. Estas células se instalan en la médula ósea, estableciendo una base para el sistema inmunitario humano que poseen los ratones BLT. Los animales modificados de este modo presentan un amplio rango de células inmunitarias humanas en su sangre periférica. Estas células también se infiltran en tejidos y órganos como pulmones, tracto gastrointestinal e hígado, al igual que lo harían en el cuerpo humano.

García-Martínez y su equipo demostraron que estos ratones desarrollaban células-T humanas a un ritmo acelerado después de que se les inyectara la toxina bacteriana que provoca el síndrome de *shock* tóxico, un indicio de que su sistema inmunitario es similar al humano. El equipo de investigadores, asimismo, midió la cantidad de tiempo que necesitaron los ratones para producir citoquinas y comprobó que se correspondía con el transcurrido para inducir respuestas inflamatorias humanas.

Sin embargo, el sistema inmunitario de los ratones BLT no es idéntico al de las personas. Por ejemplo, uno

de los problemas existentes es que las células que producen anticuerpos (conocidas como linfocitos-B) no maduran de forma adecuada en el cuerpo de estos ratones. Dale Greiner —un científico de la Universidad de Massachusetts que ha firmado dos estudios sobre el impacto de los modelos de ratones humanizados sobre el estudio de la enfermedad humana— afirmó que podía ser debido a que los órganos linfoides en estos ratones están desorganizados y es en ellos donde se amplifican y afinan las respuestas inmunitarias, sobre todo las relacionadas con la producción de anticuerpos neutralizantes, que en estos momentos constituyen uno de los ejes centrales de la investigación en vacunas contra el VIH.

En los seres humanos, declaró, todos los componentes están “donde tienen que estar”. En los ratones humanizados “es como entrar en un almacén donde todo está dispersado”. Greiner indica que la modificación genética necesaria para eliminar el sistema inmunitario en esos ratones, para poder reemplazarla por el del humano, podría haber alterado sin querer los genes necesarios para “organizar” su sistema linfático de un modo inmunológicamente funcional.

Aún así, el equipo de investigadores se muestra optimista respecto al futuro de los ratones humanizados en la investigación de vacunas contra el VIH y parece estar convencido de que el modelo BLT, en particular, puede modificarse y mejorarse con este fin. “Lo que creo que realmente revitalizaría el campo es que pudiera haber fondos para crear un consorcio que se centrara en mejorar este modelo con vistas a poder responder más preguntas sobre el VIH. ¿Cómo podemos hacer que las respuestas inmunitarias del modelo sean aún mejores? ¿Es preciso incorporar más genes humanos en los ratones? Hemos comprobado que estamos en el camino correcto y éste es el momento”, señaló Andrew Tager, de la Facultad de Medicina de Harvard, que colaboró con Allen en su reciente estudio. ■

ENTREVISTA A MITCHELL WARREN



Recientemente, VAX le pidió al director del grupo de activismo sobre prevención mundial del VIH, AVAC, su opinión sobre lo que considera que podría suponer el segundo mandato del presidente de EE UU, Barack Obama, para la agenda mundial del sida.

¿Ha cambiado el resultado de las elecciones en EE UU el tono de los discursos de contención presupuestaria en Washington?

Espero que cambie algo. Realmente, se reduce a [si] el gobierno de EE UU encuentra una solución al denominado ‘abismo fiscal’ en enero. Se trata de un tema de increíble importancia. Si el gobierno estadounidense procede al secuestro de fondos [recorte automático generalizado de los gastos], esto tendrá un efecto sorprendentemente malo tanto sobre la salud mundial como sobre la investigación y el desarrollo. En el caso de PEPFAR, muchos países ya han asignado “topes” en las plazas para recibir tratamiento debido a que los recursos son más escasos. Si se producen recortes significativos en la ayuda exterior, se reduciría aún más el número de personas en tratamiento.

¿Cree que esta crisis puede evitarse?

Mi esperanza, y suelo ser optimista, es que todos parecen darse cuenta. Obviamente, la mentalidad actual tiene que cambiar. Pero aunque han de realizarse recortes importantes, el secuestro fiscal es la peor manera de hacerlo. Se despediría a gente y el progreso realizado se perdería.

¿Qué papel están desempeñando los activistas del sida en estas charlas presupuestarias?

Hay que hacer mucha presión para garantizar que las personas sean conscientes del impacto que tendrá el secuestro fiscal. Y creo que también tenemos que asegurarnos de no perder de vista el objetivo a largo plazo que intentamos conseguir: dejar patentes las inversiones realizadas que tanto esfuerzo han costado. Crear estos programas ha requerido mucho tiempo. Una vez que cierras el grifo y tienes que despedir a personas y cerrar programas, el reiniciar [dichos programas] incluso un año más tarde resulta mucho más complicado.

Parece que la Ley de Atención Asequible [ACA] ha venido para instalarse. ¿Qué efecto tendrá sobre los servicios del VIH?

Una de las mejores cosas [de la ley] es que la prevención forma parte ahora del sistema de atención sanitaria, y esto implica más acceso a los servicios de realización de la prueba y preventivos del VIH. Y más personas tendrán también acceso a la atención médica. En la actualidad, el reto es: ¿cómo se implementa [la ACA]? Muchos estados se encuentran a la expectativa.

El PEPFAR también está pendiente de la reautorización el próximo año. ¿Cómo está este tema?

Tenemos que asegurarnos de que [PEPFAR] recibe una financiación sólida. Asimismo, hay un concepto que se oye cada vez más, titularidad nacional. Los países tendrán que intensificar y hacerse titulares de sus programas [contra el sida].

Lee la entrevista completa en www.vaxreport.org.

Una vacuna experimental contra la malaria resulta menos eficaz en bebés

Los nuevos resultados de un ensayo de fase III de una vacuna contra la malaria en África sugieren que la candidata probada, RTS,S, reduce la incidencia de la malaria clínica y la malaria grave en unos modestos 31,3% y 36,6% entre niños de entre 6 y 12 semanas de edad, de forma respectiva. De todos modos, los resultados (publicados en la edición digital del 9 de noviembre de *New England Journal of Medicine*) revelaron que la eficacia de RTS,S fue inferior a la registrada el pasado año en niños de mayor edad inscritos en el mismo ensayo (véase ‘Lo más destacado’ del *VAX de noviembre de 2011*: ‘Una inyección para luchar contra la malaria’). También parece ser menor de lo detectado en un ensayo anterior de menor tamaño de fase II.

Mary Hamel, una experta en epidemiología de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE UU (CDC) y uno de los investigadores principales de uno de los centros de investigación clínica del ensayo en Kisumu (Kenia), afirmó que habría más claridad cuando los datos de todas las sedes en las que se realizó el estudio se hagan públicos dentro de uno o dos años. “Es posible que, cuando tengamos juntos los datos de las 11 sedes, descubramos que las diferencias en la eficacia de la vacuna por la intensidad de la transmisión de la malaria están enmascaradas”, declaró. “La mayor parte de los casos de malaria en este análisis proceden de zonas con una elevada tasa de transmisión. La eficacia en zonas con tasas bajas o moderadas de transmisión de la enfermedad podría ser superior, lo que coincidiría con los resultados del ensayo de fase II”.

La RTS,S, desarrollada y fabricada por GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals, contiene una proteína presente en la superficie del esporozoito *P. falciparum* (la forma del parásito que se transmite de los mosquitos a las personas), vinculada con el antígeno de la vacuna contra la hepatitis B. Está formulada junto con AS01, un adyuvante elaborado por GSK.

La candidata RTS,S fue coadministrada junto con dos vacunas aprobadas: Una vacuna pentavalente contra la difteria, el tétanos, la tos ferina, la hepatitis B y *Hemophilus influenzae* de tipo B, o una vacuna contra la polio. Los científicos sugieren que la coadministración de las vacunas aprobadas (incluyendo el antígeno de la hepatitis B, que fue administrado de forma eficaz dos veces) puede haber afectado a la respuesta inmunitaria a la vacuna RTS,S. Hamel añade que los bebés poseen sistemas inmunitarios inmaduros que responden con menos fuerza a la vacunación y sus respuestas pueden verse reducidas aún más por los anticuerpos contra los esporozoitos transmitidos por sus madres. La menor eficacia de la vacuna también podría estar relacionada con las zonas con mayores tasas de transmisión, pero es algo que solo se sabrá cuando haya concluido el análisis específico de los datos de las sedes.

El futuro de RTS,S sigue siendo poco claro. La Iniciativa por una Vacuna contra la Malaria PATH, que financió la mayor parte de la investigación con una beca de 200 millones de dólares de la Fundación Bill y Melinda Gates, aún no ha anunciado ninguna decisión. “La eficacia resultó ser menor de la que esperábamos, pero el desarrollo de una vacuna contra un parásito es una tarea muy complicada”, afirmó Bill Gates en una declaración en el sitio web de PATH. “El ensayo sigue adelante, y esperamos reunir más datos para ayudar a determinar si se va a implementar esta vacuna y cómo”.

Dybul dirigirá el Fondo Mundial

Mark Dybul —un médico e inmunólogo que ayudó a crear y, posteriormente, dirigió el Programa de Emergencia del Presidente para Paliar el Sida (PEPFAR) durante tres años— estará al frente del Fondo Mundial para la Lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria en Ginebra (Suiza).

La designación de Dybul se produce en un momento especialmente difícil para el Fondo Mundial, un prolífico captador de fondos que se ha enfrentado tanto con problemas de financiación como de gestión en los últimos años (véase el artículo de *IAVI Report*, ‘El incierto futuro del Fondo Mundial’, Enero-febrero de 2012). Dybul sustituye a Michel Kazatchkine, que abandonó la organización a principios de

2012, no mucho después de que la junta directiva asignara al banquero internacional Gabriel Jaramillo el puesto recién creado de gerente general y lo pusiera a cargo de las operaciones cotidianas.

Dybul fue miembro médico del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de EE UU (NIAID) cuando se unió al equipo de trabajo que llevó a la creación del PEPFAR en 2003. Desde 2009, ha codirigido el Programa Mundial sobre Derecho Sanitario en el Instituto O’Neill para el Derecho Sanitario Nacional y Mundial en la Universidad de Georgetown.

Entender las vacunas de ADN

¿Cuáles son los principales obstáculos presentes en el desarrollo de vacunas de ADN y cómo los recientes avances están ayudando a superarlos? Por Regina McEnerly

Muchas de las vacunas virales comunes se han creado matando el virus causante de la infección o debilitándolo de modo que no provoque la enfermedad. Cuando se inoculan dichos productos a las personas, éstas generan una respuesta inmunitaria que, posteriormente, les protege frente a las cepas patogénicas del virus en cuestión. Por desgracia, el uso de una versión debilitada o atenuada del VIH para estimular una inmunidad protectora sigue siendo una opción vedada en el desarrollo de vacunas contra ese virus. El VIH muta con gran rapidez, modificando su configuración genética de forma drástica incluso en una única persona. En consecuencia, existe la preocupación de que una versión atenuada de este virus pueda mutar y recuperar su capacidad para provocar la enfermedad. Por su parte, el empleo de una versión muerta del VIH en una candidata a vacuna es poco práctico, ya que resulta difícil comprobar que el virus está desactivado por completo. Además, estas vacunas no han conseguido proteger a los monos frente al virus de la inmunodeficiencia simica (VIS, el equivalente al VIH en estos animales).

Estas preocupaciones han llevado a la búsqueda de métodos mejores y más seguros para crear candidatas a vacunas contra el sida. Una de estas alternativas es la vacunación con ADN, en donde los genes procedentes de un patógeno de interés se inyectan en personas para intentar generar una respuesta inmunitaria protectora. En esencia, las vacunas de ADN del VIH están compuestas de fragmentos inofensivos del propio ADN del virus que han sido dispuestos de forma circular, en estructuras conocidas como plásmidos, que infectan bacterias de forma natural y que hace mucho tiempo que se utilizan para expresar genes en el laboratorio.

El plásmido de ADN (diseñado genéticamente y purificado), una vez inyectado

en una persona —usualmente en la piel y el músculo mediante un dispositivo especial—, se incorpora de forma pasiva en las células. Estas células emplean sus propios mecanismos internos para elaborar las proteínas del VIH codificadas por el plásmido. Por lo general, esto debería desencadenar una activación de la respuesta inmunitaria celular, que actúa sobre las células infectadas. Sin embargo, las vacunas de ADN también pueden ser modificadas genéticamente para inducir respuestas de anticuerpos, capaces de bloquear la invasión viral de las células y que, históricamente, han desempeñado un papel central en la inmunización generada por vacunas (véase ‘Cuestiones básicas’ de los *VAX de febrero y marzo de 2004*: ‘Entender el sistema inmunitario, partes I y II’).

Cuando se propuso por primera vez la vacunación con ADN a principios de la década de 1990, los datos preclínicos parecían prometedores. Se había comprobado que los ratones a los que se les inyectó por vía subcutánea material genético que codificaba la hormona del crecimiento humano desarrollaron anticuerpos contra la misma. Además, las vacunas de ADN experimentales eran, incluso en aquella época, relativamente fáciles de crear y estables a temperatura ambiente. En consecuencia, esta estrategia resultaba atractiva, dado que suponía que dichas candidatas a vacunas podrían elaborarse de forma relativamente rápida y barata en grandes cantidades y, además, cubrirían las necesidades del mundo en vías de desarrollo, donde la capacidad de refrigeración a menudo es limitada y el transporte, difícil.

Pero las candidatas a vacunas de ADN, asimismo, presentaban algunos problemas. Uno de los más destacados es que generaban unas respuestas inmunitarias relativamente débiles porque los plásmidos no entran en las células de forma eficiente. Además, la producción de formas estables

del plásmido de ADN modificado desde el punto de vista genético también resultó más difícil y caro de lo esperado. Estos reveses enfriaron el entusiasmo por las vacunas de ADN, no solo contra el VIH, sino también contra otros patógenos. De hecho, hasta la fecha aún no se ha aprobado ninguna vacuna de este tipo para prevenir una enfermedad humana.

Nuevas herramientas que mejoran las respuestas

No obstante, en los últimos años, los avances tecnológicos han revitalizando el campo de la vacunación con ADN. Una de las nuevas herramientas que ha contribuido a este resurgir es la electroporación, una tecnología de administración de vacunas que induce la creación de unos poros temporales en las membranas de las células musculares o de la piel, de modo que pueden absorber con más facilidad los plásmidos. Actualmente, los pequeños dispositivos manuales de electroporación con frecuencia incluyen una aguja para inyectar la vacuna y unos pequeños alambres que administran cortos pulsos eléctricos durante la administración de la vacuna.

La técnica de electroporación fue desarrollada en un inicio en la década de 1970, y ha sido depurada y probada en un número cada vez mayor de estudios con humanos desde principios de la década de 1990. En los últimos años, se han retocado los dispositivos de electroporación para que resulten menos dolorosos y administren los plásmidos de forma más eficiente, y se siguen probando en ensayos de vacunas contra el VIH.

También se emplean adyuvantes, que estimulan la respuesta inmunitaria generada por las vacunas, para mejorar las candidatas a vacunas basadas en ADN. Muchas vacunas aprobadas, como las de la gripe, llevan adyuvantes químicos en su formulación. Sin embargo, a medida que

se sabe más acerca del sistema inmunitario y sus factores asociados, se están probando adyuvantes y métodos completamente novedosos en ensayos clínicos. Por ejemplo, en lugar de limitarse a coformular las candidatas a vacunas con adyuvantes, en el ámbito de las vacunas contra el VIH se están diseñando plásmidos de ADN que transportan genes que codifican proteínas que actúan como potentes refuerzos de las respuestas inmunitarias celulares. Una de estas proteínas, la interleuquina 12 (IL-12), se genera de forma natural por las células dendríticas, un tipo de células que se sabe hace mucho que desempeñan un papel crucial en la inmunización de las vacunas. Los ensayos clínicos están probando ahora candidatas a vacunas de ADN que se

administran mediante electroporación y que contienen el gen que expresa la IL-12.

El equipo de investigadores también ha modificado los plásmidos empleados para elaborar vacunas de ADN de modo que las células humanas puedan expresar una mayor cantidad de los antígenos del VIH que codifican y, así, desencadenar unas respuestas inmunitarias más sólidas. Uno de los modos en que se hace esto es incluyendo los promotores plásmidos (secuencias de ADN que inician el proceso de lectura de los genes para la producción de proteínas) que resultan más eficaces para impulsar la expresión de los genes una vez en las células.

Asimismo, intenta mejorar las respuestas inmunitarias empleando candidatas a

vacunas de ADN como inducción y, con posterioridad, reforzar la respuesta conseguida con otro producto, como por ejemplo, la candidata a vacuna basada en el vector viral *canarypox* empleado en el ensayo RV144 en Tailandia. Este tipo de régimen de vacunación se conoce como de tipo inducción-refuerzo heterólogo. El ADN usado en la fase de inducción centra la respuesta inmunitaria en los insertos de la vacuna experimental, probablemente gracias a la acción también de un adyuvante. Por su parte, el refuerzo posterior mejora la respuesta inicial.

En conjunto, las nuevas tecnologías y estas estrategias tradicionales de inmunización han contribuido al resurgir del campo de desarrollo de las vacunas de ADN. ■