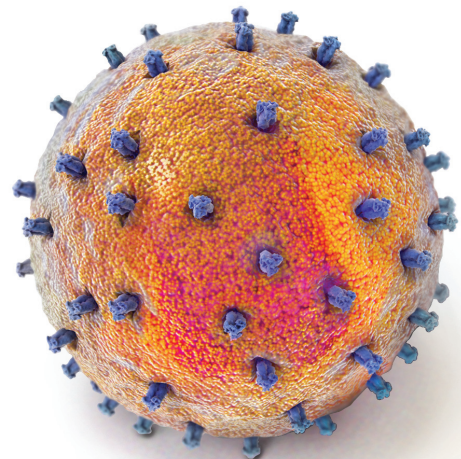


vax



Boletín sobre la investigación de vacunas contra el sida

[LO MÁS DESTACADO]

Apuntes de Keystone

Una amplia recopilación de noticias presentadas en los simposios conjuntos de este año sirvió para informar el desarrollo de futuras candidatas a vacuna contra el sida

Por *Kristen Jill Kresge*

LA SEMANA DEL 22 AL 27 DE MARZO NEVÓ copiosamente en Keystone (Colorado, EE UU), como telón de fondo del aluvión de noticias presentadas por los investigadores que se reunieron en los simposios conjuntos de esta localidad sobre “Inmunobiología del VIH: De la infección al control inmunitario” y “Prevención del VIH/Sida”.

El encuentro de este año coincidió con el 25 aniversario de la primera reunión sobre VIH/sida de los simposios de Keystone, que tuvieron lugar en 1984, tres años después de que se describieran las primeras infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana. En la sesión inaugural de la conferencia, los oradores dejaron claro que, veintiocho años más tarde, aún quedan muchos temas que abordar en la pandemia del sida. “Probablemente nos libramos del iceberg, pero bajo el agua hay una masa de hielo, y esa es la epidemia actual de sida”, afirmó Didier Trono, de la Ecole Polytechnique Fédérale de Lausana (Suiza), en su discurso de presentación. La doctora galardonada con el Nobel, Françoise Barré-Sinoussi, del Instituto Pasteur, señaló que los recientes desarrollos en el campo de la vacuna contra el sida ilustran la necesidad de orientar la investigación hacia nuevas direcciones. “Tenemos que volver a la ciencia básica”, indicó.

Si el aluvión de hallazgos presentados en la conferencia de este año constituye una señal, los investigadores ya están prestando atención a la llamada. La amplia diversidad de puestas al día, que van desde estudios de candidatas a vacuna en modelos animales a análisis en curso de los resultados de ensayos clínicos, debería servir para informar el desarrollo de futuras candidatas a vacuna.

STEP: Paso a paso

Susan Buchbinder, investigadora principal del ensayo STEP, dio cuenta de novedades en este tristemente conocido ensayo de fase IIb de prueba de concepto en el que se probó la candidata a vacuna de Merck, MRKAd5, basada en un adenovirus de serotipo 5 (Ad5). La inoculación de la vacuna MRKAd5 se asoció con una mayor susceptibilidad a la infección por VIH en algunas personas, específicamente los hombres que practican sexo con hombres (HSH) que no estaban circuncidados y mostraban una inmunidad previa al virus Ad5, empleado como vector para transportar fragmentos del VIH al sistema inmunitario. En su forma natural, el Ad5 provoca el resfriado común [aunque MRKAd5 no causa la infección ni por VIH ni por Ad5].

En Keystone, Buchbinder describió los esfuerzos para abordar alguna de las posibles teorías a fin de explicar el aumento aparente del riesgo de infección por VIH en este grupo de voluntarios vacunados.

Un hallazgo importante fue que los voluntarios en el ensayo STEP que recibieron un placebo inactivo, en lugar de MRKAd5, y que mostraban los niveles más elevados de inmunidad previa al vector Ad5, en realidad presentaron el riesgo más bajo de infección por VIH de todos los participantes en el ensayo. Esta observación llevó a plantear la hipótesis de que, quizá, algunos factores desconocidos hicieron que las personas con

TAMBIÉN EN ESTE NÚMERO

NOTICIAS INTERNACIONALES

- ▶ La red CAVD informa de progresos en el desarrollo de vacunas contra el sida
- ▶ Una historia viva de la investigación en vacunas contra el sida
- ▶ Investigadores capturan el VIH en vídeo

CUESTIONES BÁSICAS

- ▶ Entender los virus transmitidos

DIRECTORA DE EDICIÓN

Kristen Jill Kresge

REDACTOR CIENTÍFICO PRINCIPAL

Dr. Andreas von Bubnoff

REDACTORA CIENTÍFICA

Regina McEnerg

DIRECTORA DE PRODUCCIÓN

Nicole Sender

EDITOR

Dr. Simon Noble

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 © 2009



un alto grado de inmunidad al Ad5 fueran menos susceptibles a la infección por VIH. Sin embargo, tras varios análisis, Buchbinder concluyó que esta relación no parecía ser cierta.

Otro factor que se consideró fue si los voluntarios que recibieron MRKAd5 presentaban un mayor riesgo de infección por VIH porque ya tenían el virus del herpes simple tipo 2 (VHS-2), otro virus de transmisión sexual. La infección por VHS-2 estuvo relacionada con un aumento de unas dos veces del riesgo de infección por VIH entre los participantes del ensayo, pero no explicó el mayor riesgo de infección sólo entre quienes recibieron la vacuna.

Buchbinder reveló datos nuevos sobre la ampliación del seguimiento de los participantes del STEP, de octubre de 2007 a enero de 2009, período posterior al momento de informar a los voluntarios si habían recibido MRKAd5 o un placebo (un proceso conocido como ‘desenmascaramiento’). Al principio, a los investigadores les preocupaba que, una vez se hubiera ‘desenmascarado’ el estudio, los voluntarios pudieran alterar su comportamiento y, en consecuencia, los datos reunidos dejaran de ser fiables. La doctora afirmó que, aunque hubo un ligero descenso de las actividades sexuales de alto riesgo poco después del ‘desenmascaramiento’, rápidamente volvieron al nivel observado durante el ensayo.

La tasa de infección por VIH entre los HSH siguió siendo alta, produciéndose 48 nuevas infecciones durante este período (26 entre los varones a quienes se inoculó la candidata a vacuna y 22 entre los que recibieron placebo). Buchbinder apuntó que el mayor riesgo de infección entre aquéllos a los que se administró la vacuna parecía disiparse con el tiempo. No obstante, también puso de relieve que, si bien este hallazgo podía ofrecer el consuelo relativo de que el efecto era limitado en el

tiempo, los resultados deben interpretarse con cautela, debido al pequeño número de voluntarios en estos grupos. La investigadora también informó de doce infecciones más producidas entre las mujeres voluntarias (sólo se había producido una cuando se anunciaron los primeros resultados del ensayo), que se repartieron de forma homogénea entre las que recibieron MRKAd5 y aquéllas a las que se administró placebo.

Nuevas dianas para los anticuerpos

Dennis Burton, profesor en el Instituto de Investigación Scripps, presentó los resultados de un proyecto de IAVI y el Consorcio para los Anticuerpos Neutralizantes (NAC), que dirige, para identificar nuevos anticuerpos ampliamente neutralizantes [véase ‘Cuestiones básicas’ del VAX de febrero de 2008 sobre ‘Entender los anticuerpos neutralizantes’]. Como parte de su estudio de investigación, conocido como Protocolo G, IAVI está reuniendo muestras de pacientes que han vivido con VIH durante al menos tres años. A continuación, se someten a prueba en el laboratorio frente a diversos virus y se aíslan de ellas los anticuerpos producidos. Después, se examinan estos anticuerpos para ver si pueden neutralizar una amplia variedad de variantes del VIH en el laboratorio.

Hasta ahora, dos anticuerpos se han mostrado especialmente eficaces en la neutralización del VIH, incluso en comparación con los anticuerpos ampliamente neutralizantes ya conocidos. “Hay un gran interés en estos anticuerpos”, afirmó Burton. Un análisis más detallado pondrá de manifiesto con exactitud cómo neutralizan de forma eficaz el VIH y pueden ofrecer más dianas para las candidatas a vacuna.

La inducción con ADN no merece la pena

Dan Barouch, profesor adjunto de medicina en el Centro Médico Diaconisa Beth Israel (EE UU), presentó los resultados de un estudio con macacos *rhesus* en el que se probó un régimen tipo inducción-refuerzo con ADN y una candidata a vacuna basada en un adenovirus.

La candidata a vacuna basada en el adenovirus de Barouch, conocida como Ad5HVR48, está compuesta casi completamente por el Ad5, excepto porque una

Probablemente nos libramos del iceberg, pero bajo el agua hay una masa de hielo, y esa es la epidemia actual de sida.

—Didier Trono

de sus proteínas ha sido reemplazada por la proteína correspondiente de otra cepa de adenovirus (Ad48), menos prevalente en el mundo que el Ad5.

El estudio contó con 30 macacos *rhesus* distribuidos de forma equitativa en cinco grupos, cada uno de los cuales recibió un régimen de vacunación distinto. Más adelante, a todos los animales se les inoculó una inyección que contenía una dosis elevada del virus de la inmunodeficiencia símica (VIS, el equivalente en monos al VIH). Inmediatamente después de la exposición al VIS, las respuestas de células-T fueron muy superiores en los animales a los que se inoculó el régimen tipo inducción-refuerzo con ADN/Ad5HVR48 en comparación con los que sólo recibieron Ad5HVR48. No obstante, Barouch se sorprendió al descubrir que el resultado

final fue completamente diferente. Los animales a los que se administró únicamente Ad5HVR48 presentaron, en promedio, unos niveles muy inferiores de virus circulantes en sangre que los que recibieron el régimen combinado.

Después de 500 días, cuatro de los 12 animales en los grupos a los que se administró ADN/Ad5HVR48 estaban vivos, en comparación con diez de 12 en los grupos a los que sólo se inoculó Ad5HVR48 y uno de los seis a los que se administró la inyección de placebo.

El régimen combinado que probó Barouch es similar al de las candidatas a vacuna ADN/Ad5, desarrollado en el Centro para la Investigación en Vacunas (VRC), que se prevé se someterá a un ensayo de fase II con 1.200 personas denominado HVTN 505. Este ensayo [una versión más

pequeña que el estudio de fase IIb de prueba de concepto conocido como PAVE 100] está siendo revisado en la actualidad por la Agencia de la Alimentación y el Medicamento de EE UU (FDA, en sus siglas en inglés). Scott Hammer, el principal investigador del ensayo, recaló que estos resultados no podrían extrapolarse directamente al régimen tipo inducción-refuerzo ADN/Ad5 del VRC. Existen varias diferencias entre las candidatas a vacuna y, además, otros estudios con monos que analizaron el régimen del VRC han ofrecido resultados distintos a los del ensayo de Barouch y sus colaboradores.

Este artículo es una adaptación de otro escrito por Andreas von Bubnoff y Richard Jefferys en el ejemplar de marzo-abril de 2009 de IAVI Report.

NOTICIAS INTERNACIONALES *por Regina McEnergy*

La red CAVD informa de progresos en el desarrollo de vacunas contra el sida

EL TRABAJO REALIZADO POR la Colaboración para el Descubrimiento de una Vacuna contra el Sida (CAVD, en sus siglas en inglés; una red de investigación internacional, creada en 2006 por la Fundación Bill y Melinda Gates para acelerar el desarrollo de una vacuna contra el sida) ha sido puesto de relieve en la primera revisión acumulada. El informe, disponible [en inglés] en www.cavd.org, ofrece una visión general de los progresos científicos y operativos (legales e industriales) realizados por la red CAVD (que actualmente consta de 400 investigadores en 21 países) a lo largo de los últimos dos años y medio. Hoy en día, la financiación total supera los 327 millones de dólares, lo que representa la mayor parte del montante que la Fundación Gates destina a las tareas de investigación y desarrollo de una vacuna contra el sida.

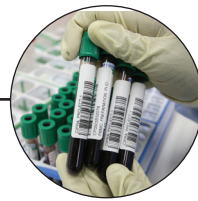
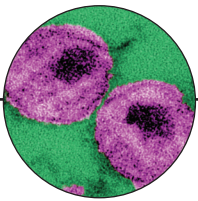
La red CAVD apoya los objetivos de la Coalición Mundial para las Vacunas contra el VIH/Sida (Global HIV/AIDS Vaccine Enterprise), tal como se describe en su Plan Estratégico Científico, que fue propuesto por primera vez en 2003 por varios investigadores y artífices de políticas en el ámbito del VIH como medio para promover enfoques multidisciplinares y colaborativos a fin de generar y probar candidatas a vacuna. Cuando se creó, el modelo de CAVD incluyó a 16 instituciones financiadas, pero desde entonces ha aumentado para incluir a 19 instituciones becadas que trabajan con diversas organizaciones colaboradoras de todo el mundo. Además, dos instituciones becadas a través del programa Grandes Retos en la Salud Mundial, de la Fundación Gates, también trabajan con CAVD.

Una historia viva de la investigación en vacunas contra el sida

IAVI REPORT LANZARÁ ESTE MES una serie especial sobre la historia de los esfuerzos de investigación y desarrollo de vacunas contra el sida, que será contada por algunos de los más completos científicos y artífices de políticas en este campo. Cada capítulo de la Historia Viva de la Investigación en Vacunas contra el Sida incluirá un vídeo que podrá verse o descargarse en www.iavireport.org, además de artículos en las versiones impresas o digitales de *IAVI Report*.

La primera entrega de esta serie cuenta con Anthony Fauci, director del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas, perteneciente a los Institutos Nacionales de Salud de

EE UU (NIH, en sus siglas en inglés). Como uno de los pioneros en la investigación en sida y actor crucial en el desarrollo de una vacuna desde el descubrimiento del VIH, Fauci ofrece una perspectiva única sobre momentos clave de la historia sobre los que ha girado la investigación de una vacuna contra el sida, así como reflexiones sobre hacia dónde se dirige este campo. Las versiones digitales e impresas de esta entrega inaugural de la serie están disponibles en el ejemplar de marzo-abril de *IAVI Report*. Posteriores capítulos se centrarán en aspectos específicos de la investigación en vacunas y aparecerán a lo largo de los próximos meses.



“Estamos viviendo una de las pandemias más devastadoras a las que jamás se enfrentó la civilización humana” —Anthony Fauci

Investigadores capturan el VIH en vídeo

EL USO DE UN EQUIPO QUE PERMITE GRABAR IMÁGENES A ALTA velocidad y de forma tridimensional junto con una versión del VIH que incluía una proteína verde fluorescente permitieron recientemente que un equipo de virólogos y médicos fuera capaz de seguir y filmar en tiempo real el proceso mediante el cual una célula con VIH transmite el virus a otras. En la película se sigue una de las proteínas del VIH, conocida como Gag, mientras el virus pasa de una célula-T infectada a otra sana (<http://www.youtube.com/GreenVSLab>). Mediante el empleo de marcas fluorescentes, estas películas ilustran lo que ocurre cuando las células con VIH se encuentran con células no infectadas, y muestran la rapidez con que las proteínas Gag (gracias a unos contactos adhesivos denominados ‘sinapsis virológicas’, que se forman en el punto de convergencia de las células-T CD4) pasan de una célula infectada a otra no infectada.

En su colaboración, los virólogos de la Facultad de Medicina Monte Sinaí de la ciudad de Nueva York (que crearon la versión fluorescente del VIH) y los médicos de la Universidad de California-Davis (que aportaron la experiencia en imágenes a alta velocidad) elaboraron 12 películas en las que se detallaba

este proceso. Algunas muestran apenas unos segundos del ciclo vital del virus, mientras que otras —con ayuda de fotografías tomadas a intervalos de tiempo— se prolongan durante varios días. Aunque puede que estos pequeños vídeos no sean competencia para los grandes éxitos de Hollywood, tras una semana en YouTube, uno de ellos recibió más de 150.000 visitas.

Benjamin Chen, virólogo de la Facultad Monte Sinaí y creador del VIH fluorescente, afirmó que un microscopio con vídeo de alta velocidad, capaz de tomar imágenes tridimensionales de células infectadas cada segundo aproximadamente, mostró que la proteína Gag acudía con rapidez a la zona de la sinapsis virológica, adoptando una forma de botón. La grabación permitió ver cómo las proteínas virales fueron conducidas al endosoma de su célula diana, un compartimento unido a la membrana que muchos otros virus emplean para penetrar en las células, pero que no se creía que pudiera servir de mucho provecho al VIH.

Chen declaró que las grabaciones que muestran la transferencia de célula a célula del VIH podrían ofrecer pistas valiosas sobre nuevas estrategias para el desarrollo de vacunas y fármacos contra este virus.

[CUESTIONES BÁSICAS]

Entender los virus transmitidos

¿Qué se está aprendiendo sobre el enemigo al que tendría que bloquear una vacuna preventiva del sida, el virus que se transmite y establece una infección?

Por Regina McEnergy

Aunque existen muchos problemas que dificultan el desarrollo de una vacuna contra el sida, el asombroso grado de diversidad del VIH sigue constituyendo uno de los principales obstáculos. Para poner este aspecto en perspectiva, basta considerar que la diversidad mundial anual del virus influenza A (responsable de la gripe) equivale, aproximadamente, a la que presenta el VIH

en una persona tras seis años de infección. Con 33 millones de personas en el mundo infectadas en la actualidad por el virus, esto supone un grado de diversidad increíble.

El diseño y desarrollo de una vacuna contra el sida capaz de hacer frente a este nivel de variabilidad viral puede parecer una perspectiva abrumadora, por lo que los

investigadores han centrado su atención en el estudio del enemigo que tendría que bloquear una vacuna preventiva, el virus que se transmite y establece la infección.

Detección precoz

Pero determinar los primeros acontecimientos en la infección por VIH es una tarea complicada. Para empezar, en la mayo-

ría de los casos, el virus se transmite por vía sexual, lo que hace imposible estudiar el propio proceso de infección. Además, dado que la mayoría de las personas no reconocen o descubren de forma inmediata la infección por VIH, resulta complejo obtener muestras de pacientes poco después de infectarse.

Para sortear este obstáculo, se aumentó la frecuencia de toma de muestras procedentes de cohortes de personas no infectadas y en riesgo de adquirir el VIH. Las parejas serodiscordantes, en la que un miembro tiene el virus y el otro no, constituyen un grupo especialmente útil para el estudio. Estas parejas son de una valía fundamental porque permiten analizar tanto el virus que establece la infección, cuando el miembro seronegativo se infecta, como la población viral circulante en la persona de la que partió la infección.

Se han establecido grandes cohortes de parejas serodiscordantes en Ruanda y Zambia, y la toma frecuente de muestras (cada mes en lugar de cada tres) de los miembros sin VIH ha ayudado a identificar nuevas infecciones por VIH en un momento más próximo al de la transmisión. La mayor frecuencia de la realización de pruebas y muestras también ayuda a reforzar los mensajes sobre reducción de riesgo y promueve el uso del preservativo entre las parejas.

Asimismo, los avances técnicos ayudan a reunir información sobre la transmisión del VIH. Los investigadores pueden analizar ahora muestras de sangre históricas provenientes de un único paciente y hacer una regresión temporal, em-

pleando modelos para predecir la evolución del virus, a fin de determinar con un alto grado de certeza las características genéticas del virus que estableció la infección.

El virus transmitido

Al aumentar la comprensión sobre el virus que se transmite de persona a persona, se descubren algunas buenas noticias para los investigadores de la vacuna. Las pruebas indican ahora que el virus que se transmite y establece una nueva infección es mucho menos diverso que el VIH presente en una persona infectada por algún tiempo.

Cuando se analizaron muestras de casi 200 pacientes recién infectados por VIH, se descubrió que, en la mayoría de los casos (81%), la infección se debió a un único virus. Esta observación se vio confirmada más tarde en un grupo de 20 parejas serodiscordantes, donde en el 90% de las infecciones se partió de un único virus, pese al hecho de que el miembro de la pareja que transmitió el VIH tenía numerosas variantes circulando en su organismo.

Esto ha llevado a los informadores a proponer la hipótesis de que hay un cuello de botella en la transmisión del VIH: aunque en una persona infectada coincidan muchas variantes del virus, sólo algunas son capaces de transmitirse y establecer una infección. Este cuello de botella limita eficazmente el número de variantes del virus en una persona recién infectada.

Estas observaciones pueden tener implicaciones importantes en el diseño de vacunas contra el sida, ya que podrían indicar que una vacuna preventiva sólo tendría que vérselas con un número muy reducido de

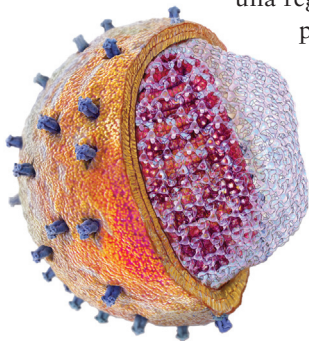
variantes virales para evitar que se produzca la infección. Sin embargo, puesto que el virus que produce la infección muta y se modifica con rapidez, sigue existiendo un período de tiempo muy breve para que la vacuna pueda actuar antes de que la diversidad del virus se convierta en un problema.

Algunas excepciones

A pesar del mencionado cuello de botella que parece producirse durante la transmisión sexual, los científicos creen que, una de cada cuatro veces, dos o más virus tienen éxito y consiguen establecer la infección en una persona. Al estudiar estos casos, se ha descubierto una relación entre la presencia de infecciones genitales y el número de virus transmitidos que establecen infección en una única persona, lo que sugiere que la presencia de otras infecciones de transmisión sexual puede alterar este cuello de botella.

Los nuevos datos también sugieren que el número de variantes virales transmitidas que establecen infección puede variar en gran manera según la vía de transmisión. Por ejemplo, en cohortes de usuarios de drogas inyectables o de hombres que practican sexo con hombres, se ha observado que, de promedio, hay un número muy superior de variantes virales responsables de establecer la infección que en el caso de la transmisión heterosexual.

Hoy en día, se están analizando genéticamente las propiedades del virus que se transmite y establece la infección en búsqueda de más pistas que puedan ser útiles en el diseño de vacunas.



Al aumentar la comprensión sobre el virus que se transmite de persona a persona, se descubren algunas buenas noticias para los investigadores de la vacuna.