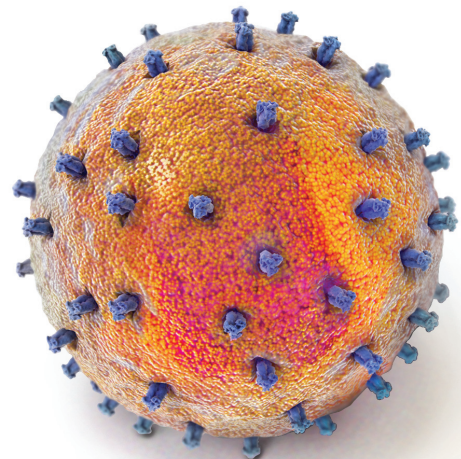


# vax



Boletín sobre la investigación de vacunas contra el sida

[LO MÁS DESTACADO]

## Examen de la CROI

Las estrategias preventivas del VIH suscitaron emoción en el reciente encuentro científico. *Por Jill Kresge y Regina McEney*

EN LA SESIÓN INAUGURAL DE LA XVI Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas (CROI), celebrada este año entre el 8 y el 11 de febrero en Montreal (Canadá), las dos intervenciones de apertura se centraron, al menos en parte, en el éxito de los fármacos antirretrovirales en el tratamiento del VIH/sida. Realmente, parece que estos días gran parte de la esperanza en la lucha contra el virus está ligada a los fármacos, bien sea como parte de programas de acceso expandido (PAE) entre personas con VIH de todo el mundo, por el desarrollo de geles microbicidas basados en antirretrovirales ya existentes o por su uso como profilaxis pre-exposición (PPrE) para evitar la infección por el virus.

Sin duda, todavía queda mucho por hacer para alcanzar estos objetivos, pero en la CROI de este año se presentaron algunos resultados prometedores provenientes de ensayos clínicos y de estudios con animales donde se evaluaron microbicidas (tanto no específicos, como el candidato PRO 2000®, como otros basados en fármacos antirretrovirales) y PPrE, lo que provocó un gran entusiasmo en torno a las nuevas estrategias de prevención del VIH. También se mostraron datos sobre estudios relacionados con el control de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana que podrían ser útiles en el diseño de futuras vacunas.

### Primer indicio de eficacia de un microbicida

Algunos de los datos más alentadores de la CROI provinieron de ensayos clínicos y con primates no humanos de nuevas estrategias preventivas del VIH. El primer estudio, conocido como HPTN 035, evaluó la seguridad y la eficacia del candidato a microbicida PRO 2000®, un gel de aplicación tópica que contiene un compuesto sintético diseñado para bloquear de forma no específica la unión del VIH a sus células diana y evitar así la infección.

Este ensayo, de fase IIb, financiado por los Institutos Nacionales de Salud de EE UU (NIH, en sus siglas en inglés) y llevado a cabo por la Red de Ensayos de Prevención del VIH y la Red de Ensayos de Microbicidas, contó con 3.099 mujeres de siete centros de ensayo clínico en África y EE UU y evaluó la eficacia de PRO 2000®, así como la de un segundo microbicida tópico denominado BufferGel®, diseñado para potenciar la acidez natural de la vagina en presencia de fluido seminal. El estudio también contó con dos grupos de control: a uno se le administró un gel con placebo y el otro (que estuvo desmascarado) recibió sólo preservativos y ningún gel. Este último brazo se incluyó ante la preocupación de que el gel con placebo pudiera tener propiedades antimicrobianas que

ofrecieran algún tipo de efecto protector frente al VIH.

El estudio mostró que las mujeres que de forma aleatoria fueron asignadas para recibir el gel PRO 2000® más preservativos presentaron un 30% menos de infecciones por el virus que las que emplearon un gel de placebo junto con los preservativos. Al finalizar este ensayo de tres años, se registraron 36 infecciones por VIH entre las mujeres del grupo con PRO 2000®, frente a 54 en el de BufferGel®, 51 en el grupo del gel con placebo y 53 en el grupo que no recibió gel.

### TAMBIÉN EN ESTE NÚMERO

#### NOTICIAS INTERNACIONALES

- ▶ Una donación de 100 millones de dólares sirve para crear un nuevo instituto de investigación en vacunas contra el sida
- ▶ Se inician dos ensayos de fase I

#### CUESTIONES BÁSICAS

- ▶ Entender cómo se miden las respuestas inmunitarias frente a las candidatas a vacuna contra el sida

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

Impreso en tinta de base de soja  
sobre papel certificado  
por el FSC.  
Copyright © 2009



**Nos encontramos en una racha de decepciones. Necesitamos algo que nos dé esperanza y los resultados del ensayo HPTN 035 representan esa esperanza.**

— *Salim Abdool Karim*

No obstante, Salim Abdool Karim, un especialista en enfermedades infecciosas que dirigió este estudio, advirtió que los resultados de PRO 2000® no eran estadísticamente significativos en comparación con los de los grupos de gel con placebo o sin gel.

“Podría tratarse de un hallazgo casual -afirmó-. En consecuencia, sería necesario contar con más datos “para determinar de forma concluyente si PRO 2000® es un microbicida eficaz”, añadió.

Los autores también analizaron los datos basados en la frecuencia con que las mujeres participantes informaron sobre el uso del gel. Entre las que afirmaron que emplearon el candidato a microbicida en su última relación sexual al menos el 85% de las veces, hubo una reducción general del 44% en las tasas de infección por VIH en comparación con el grupo de placebo. En el caso de las mujeres que declararon usar el gel con esa frecuencia (pero sin utilizar preservativos de forma habitual), se detectó una reducción del 78% en el número de infecciones con respecto a las que emplearon gel con placebo.

Al término de la presentación de Karim, se apreciaba un notable grado de emoción entre los presentes, muchos de los cuales se apresuraron a pedir la palabra para felicitar a los responsables del ensayo por su realización y resultados. Karim dijo que esta emoción era comprensible, dados los últimos resultados de otros dos candidatos a microbicidas. Carraguard®, realizado a partir de un derivado de algas, no demostró ningún efecto protector en un ensayo de fase III de tres años que contó con 3.200 mujeres en Sudáfrica. Por su parte, otro estudio de fase III con 1.333 mujeres para probar el sulfato de celulosa tuvo que interrumpirse en diciembre de 2007, después de que los primeros datos sugirieran que el candidato podría estar contribuyendo a aumentar el riesgo de infección por VIH.

“Nos encontramos en una racha de decepciones”, afirmó Karim. “Necesitamos algo que nos dé esperanza y los resultados del ensayo HPTN 035 representan esa esperanza”, indicó. Además, hay un ensayo de fase III de PRO 2000® con 9.000 mujeres a punto de concluir en Sudáfrica, Tanzania, Uganda y Zambia, cuyos resultados se esperan a lo largo de este año.

## Nuevos datos sobre PPrE en animales

Otros resultados que suscitaban optimismo provinieron de dos estudios distintos con macacos *rhesus* (ambos llevados a cabo por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE UU [CDC, en sus siglas en inglés]), que ofrecieron pruebas adicionales de la eficacia de la PPrE. Un estudio comparó el uso intermitente de la profilaxis pre-exposición oral (una estrategia conocida como iPPrE) frente a la dosificación diaria.

Los investigadores administraron a los simios el equivalente en humanos de las dosis orales de Truvada® (una pastilla que combina tenofovir y emtricitabina) en diversos momentos antes y después de la exposición rectal a un virus híbrido entre el virus de la inmunodeficiencia simica (VIS) y el VIH, conocido como VIHs. Todos los animales fueron expuestos a ese virus de forma semanal a lo largo de 14 semanas. Los 32 animales del grupo de control sin tratar se infectaron tras una media de dos exposiciones. Sin embargo, tres de los seis animales que recibieron Truvada® dos horas antes y 22 horas después de la exposición al VIHs no se infectaron, y tres de los seis macacos a los que se administró el fármaco siete días antes y dos horas después de la exposición al VIHs también se protegieron de la infección.

Los mejores resultados se observaron en el grupo que recibió Truvada® bien 22 horas antes y dos horas después o tres días antes y dos horas después de la exposición al VIHs. En estos dos grupos, cinco de los seis animales quedaron completamente protegidos frente a la infección a lo largo de todo el periodo de estudio.

Todos los ensayos clínicos de profilaxis pre-exposición en curso comprueban la eficacia de una dosis diaria de Truvada® o tenofovir, pero también existe interés en la iPPrE por la preocupación de que la adhesión resulte ser una barrera importante

para la eficacia de esta intervención. El uso intermitente, asimismo, reducirá el coste de esta estrategia.

Por otra parte, se presentaron los resultados de otro estudio en el que se comparó la eficacia como PPrE de dos geles de apli-

cación tópica. Dos grupos de seis macacos cola de cerdo hembras recibieron un gel con tenofovir u otro con tenofovir/emtricitabina. Estos grupos, así como dos animales a los que no se administró ningún gel y nueve que recibieron gel con placebo, fue-

ron expuestos vaginalmente a unas dosis bajas de VIH dos veces a la semana. Los animales a los que no se administró gel se infectaron, al igual que ocho de los nueve que recibieron el gel con placebo, tras una media de cuatro exposiciones al VIH. No

continúa en la pág. 4

## NOTICIAS INTERNACIONALES *por Regina McEnergy*

### Una donación de 100 millones de dólares sirve para crear un nuevo instituto de investigación en vacunas contra el sida

RECIENTEMENTE, EN EL HOSPITAL GENERAL DE Massachusetts (MGH) de Boston (EE UU), se ha establecido el Instituto Phillip T. y Susan M. Ragon, una colaboración única en su género entre ingenieros, biólogos y médicos, y dotada por el magnate tecnológico Phillip Ragon con un fondo de 100 millones de dólares para examinar el modo en que el sistema inmunitario combate la enfermedad, con una primera intención de desarrollar una vacuna contra el sida. La donación carece de precedentes en el MGH. El nuevo Instituto Ragon será dirigido por Bruce Walker, un inmunólogo y director del Centro Partners para la Investigación en Sida, que ahora forma parte del Instituto Ragon.

Ragon, que cuenta con una licenciatura en físicas por el Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT), se sintió atraído por el campo de las vacunas contra el sida tras reunirse con Walker y oír hablar de su investigación. Hace dos años, Walker sugirió que Ragon visitara clínicas del sida en Sudáfrica. Esta visita le afectó profundamente: “Empecé a hablar con Bruce sobre cómo podría ayudar”, señala el magnate de las tecnologías.

“Este dinero significa que podemos iniciar nuevas colaboraciones en nuevas áreas con personas que tienen nuevas perspectivas, y hacerlo de forma inmediata”, afirma Walker. La financiación se empleará para atraer investigadores del MGH, así como de la Universidad de Harvard y el MIT. “Vamos a ser capaces de localizar a muchísimas personas talentosas y a darles una licencia con una financiación flexible: la licencia para ser innovador y creativo y para adoptar algunas decisiones arriesgadas”.

El Instituto Ragon también colabora con IAVI para realizar la evaluación preclínica y clínica de conceptos aplicables a las vacunas contra el sida que se desarrollen en dicho instituto.

### Se inician dos ensayos de fase I

EL CONSEJO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA DE LA INDIA E IAVI han iniciado un ensayo de fase I para determinar la seguridad y las respuestas inmunitarias inducidas por dos candidatas a vacunas contra el sida administradas de forma secuencial en un régimen tipo inducción-refuerzo. El ensayo, conocido como P001, contará con 32 voluntarios en centros de ensayo clínico de Pune y Chennai para evaluar las distintas dosis de vacunación de las candidatas. Una de ellas, TBC-M4, emplea un vector viral tipo vacuna de Ankara modificada (MVA) para transportar fragmentos no infecciosos del VIH con la esperanza de inducir una respuesta inmunitaria frente al virus de la inmunodeficiencia humana. La candidata se desarrolló en colaboración con el Instituto Nacional del Cólera y las Enfermedades Entéricas en la India y, anteriormente, se probó en un ensayo de fase I realizado en Chennai. En este ensayo, la administración de TBC-M4 será precedida de una vacunación de inducción con ADVAX, una candidata a vacuna basada en ADN, desarrollada en el Centro de Investigación en Sida Aaron Diamond en la ciudad de Nueva York (EE UU), en colaboración con la universidad Rockefeller e IAVI. Ninguna de las candidatas probadas en este ensayo puede provocar la infección por VIH.

Por otra parte, IAVI tiene previsto iniciar la inscripción de voluntarios en un ensayo de fase I de su candidata a vacuna basada en un vector adenovirus de serotipo 35 (Ad35). El ensayo contará con 42 voluntarios del Centro Médico de la Universidad de Rochester (EE UU), que serán distribuidos de forma aleatoria para recibir dos inyecciones intramusculares de la candidata a vacuna basada en Ad35 o bien un placebo en tres dosis distintas. Los médicos administrarán primero la dosis más baja y revisarán los datos de seguridad antes de proceder a inocular la siguiente dosis más alta.

El Ad35 es un serotipo, o cepa, del virus del resfriado común que se usa como vector viral en esta candidata para transportar fragmentos no dañinos del subtipo A del VIH, la cepa predominante en el África oriental. La prevalencia del Ad35 en el mundo es muy inferior a la del adenovirus de serotipo 5 (Ad5), que fue el utilizado en la candidata a vacuna contra el sida de Merck, sometida a prueba en el ensayo STEP. Al emplear el Ad35, puede que se eviten los problemas derivados de la inmunidad preexistente al vector viral (véase ‘Cuestiones básicas’ del VAX de febrero de 2005 sobre ‘Comprender la inmunidad previa’).

obstante, los dos grupos de seis animales que recibieron tanto el gel con tenofovir como el que contenía tenofovir/emtricitabina quedaron completamente protegidos frente a la infección por VIH a lo largo de las diez semanas del estudio.

Actualmente, hay en marcha seis ensayos clínicos sobre PPrE que cuentan con casi 21.000 voluntarios. Uno de estos ensayos, conocido como estudio VOICE, en el que se inscribieron 4.200 mujeres en África, está comparando la seguridad y la aceptabilidad de la profilaxis pre-exposición oral frente a una formulación tópica de un microbicida. Los primeros datos sobre la eficacia de la PPrE en los ensayos clínicos estarán disponibles en 2010. “Es un momento emocionante en el campo de la prevención”, afirmó Sharon Hillier, vicepresidente del Departamento de Obstetricia, Ginecología y Ciencias de la Reproducción de la universidad de Pittsburgh (EE UU).

### Pistas de los controladores

En un simposio titulado: “Aprender de los ensayos negativos”, Eric Hunter, un investigador de la universidad Emory, afirmó que el ensayo STEP (un estudio de fase IIb en el que se probó la candidata a vacuna de Merck basada en un adenovirus de

serotipo 5 y se comprobó que no ofrecía protección frente al VIH) ha brindado la oportunidad de analizar la raíz de esta falta de protección, lo que podría ayudar a informar el diseño de futuras candidatas a vacunas.

Los investigadores también están analizando atentamente los casos de los no progresores a largo plazo y, más en concreto, los de los controladores de élite (personas que pueden controlar la infección por VIH de modo que mantienen una carga viral indetectable en las pruebas estándares durante períodos de tiempo prolongados sin usar terapia antirretroviral), en búsqueda de pistas que puedan indicar los tipos de respuestas inmunitarias que debería inducir una candidata a vacuna. David Heckerman, un investigador de Microsoft Research, en colaboración con Bruce Walker, director del recientemente establecido Instituto Ragon, y la investigadora del sida de Harvard Florencia Pereyra, analizaron un grupo de no progresores a largo plazo y realizaron un mapa de las regiones específicas del VIH que eran blanco de sus respuestas inmunitarias celulares.

Asimismo, analizaron un subgrupo de voluntarios del ensayo STEP que se infectaron por VIH pese a la vacunación al

exponerse de forma natural al virus, para comprobar si las personas con respuestas inmunitarias dirigidas a esas mismas regiones del VIH podían controlar mejor la infección por VIH. Heckerman declaró que, realmente, esto fue lo que descubrieron. Cuando las respuestas inmunitarias de los voluntarios del ensayo STEP se dirigían a una de las seis regiones del virus que Heckerman identificó como críticas, estuvieron correlacionadas con unos menores niveles de VIH en sangre.

Esto sugiere que estas regiones diana del virus pueden tener importancia a la hora de generar una respuesta inmunitaria capaz de controlar la infección por VIH, lo que podría ser útil en el diseño de futuras candidatas a vacunas contra el sida.

Por otra parte, se presentaron otros estudios sobre las características únicas que conducen al control de la infección por VIH. Mark Connors, director de la Sección de Inmunidad Específica del VIH en los Institutos Nacionales de Alergias y Enfermedades Infecciosas de EE UU, afirmó que, según sus cálculos, es probable que, en un futuro cercano, los ensayos clínicos ofrezcan indicios que muestren que las candidatas a vacuna pueden inducir respuestas de células-T similares a las observadas en los controladores de élite. ■

## [CUESTIONES BÁSICAS]

# Entender cómo se miden las respuestas inmunitarias frente a las candidatas a vacuna contra el sida

¿Qué limitaciones presentan los actuales métodos para analizar las respuestas inmunitarias provocadas por las candidatas a vacuna contra el sida y qué nuevas estrategias se están estudiando?

Por Regina McEnery

LA EFICACIA DE UNA CANDIDATA A VACUNA (su capacidad real para proteger frente a la infección por VIH o para controlar la progresión de la infección en las personas que adquieran el virus a pesar de la vacunación) no se determina hasta que ésta llega a los ensayos de gran tamaño, que implican miles de voluntarios en riesgo potencial de

contraer el VIH. Por el contrario, durante las primeras etapas de la evaluación clínica, se examina, fundamentalmente, la seguridad de las candidatas y su capacidad para provocar una respuesta inmunitaria frente al virus. La capacidad de una candidata para inducir respuestas inmunitarias se conoce como capacidad inmunogénica, y su

evaluación es un modo de determinar si merece la pena seguir con el producto en ensayos de mayor tamaño.

Se emplean distintas pruebas, conocidas como ensayos [N de T: no confundir con los ensayos –o estudios– clínicos], para determinar la capacidad inmunogénica, y se utilizan diferentes tipos de éstos para

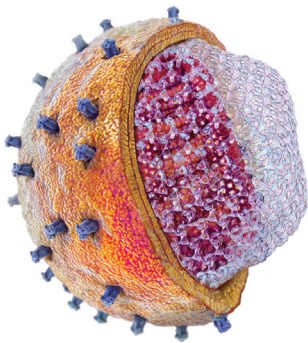
medir los distintos tipos de respuestas inmunitarias. Los anticuerpos (proteínas en forma de 'Y' que se adhieren al virus y evitan que infecte las células), por lo general, se determinan empleando un ensayo ELISA, siglas en inglés de ensayo de inmunoadsorción ligada a las enzimas (en 'Cuestiones básicas' del VAX de agosto de 2007 sobre 'Entender la capacidad inmunogénica' hay más información sobre cómo funciona).

Sin embargo, muchas de las candidatas sometidas a pruebas clínicas inducen, principalmente, respuestas inmunitarias celulares (células-T CD4 y CD8) frente al VIH en lugar de anticuerpos. Las respuestas inmunitarias celulares inducidas por una candidata a vacuna son medidas y categorizadas de diversos modos.

### Secreción de citocina

Para estudiar la respuesta de células-T CD4 y CD8 específica del VIH, se aíslan estas células de las muestras sanguíneas extraídas de voluntarios en ensayos de vacunas contra el sida que recibieron la candidata. A continuación, se exponen estas células al antígeno (o fragmento del VIH) incluido en la candidata a vacuna. Esto estimula alguna de las células inmunitarias y provoca que segreguen determinadas proteínas, conocidas como citocinas, que pueden medirse entonces.

Existen diversas citocinas que desempeñan un papel importante en la respuesta inmunitaria frente a los virus o bacterias. Algunas tienen una actividad antiviral directa, mientras que otras actúan de forma indirecta activando otros tipos de células inmunitarias.



El ensayo ELISPOT se emplea para detectar una única citocina producida tanto por las células CD4 como CD8 a raíz de la inducción debida a una candidata a vacuna. Su uso más habitual es para medir la emisión de una citocina específica conocida como interferón gamma (IFN- $\gamma$ ; véase 'Cuestiones básicas' del VAX de agosto de 2007 sobre 'Entender la capacidad inmunogénica').

### Medir varias citocinas

Hay un ensayo que puede medir la capacidad de las células-T CD4 y CD8 para segregar una amplia variedad de citocinas, conocido como citometría de flujo multiparámetro. Tal como sugiere su nombre, presenta una ventaja distintiva sobre los ensayos ELISPOT, ya que es capaz de medir la secreción simultánea de varias citocinas. Esto ayuda a definir de forma más exhaustiva las respuestas celulares inducidas por la candidata a vacuna. En la citometría de flujo, las células, o partes de ellas, son etiquetadas con marcas fluorescentes y se hacen fluir a través de un haz de luz, generalmente proveniente de un láser. Las células con distintas características dispersan la luz de diferentes maneras, lo que permite analizarlas y clasificarlas en función de su capacidad para segregar distintas citocinas.

### Limitaciones

Aunque el ensayo ELISPOT y el de citometría de flujo ofrecen unos datos útiles, no son herramientas perfectas. Existen algunos indicios, basados en los resultados de los ensayos clínicos, de que la capacidad de una candidata a vacuna para inducir células que segreguen citocinas no constituye,

necesariamente, una predicción exacta de si una vacuna contra el sida será eficaz. Por ejemplo, en el reciente estudio STEP, que probó la candidata a vacuna de Merck basada en el adenovirus de serotipo 5, el ensayo ELISPOT evidenció que la candidata inducía unos niveles elevados de células-T que segregaban IFN- $\gamma$ , pero, a pesar de ello, la vacuna resultó no ser eficaz a la hora de prevenir o controlar la infección por VIH.

### Ensayos funcionales

Otro ensayo que se está valorando en los estudios clínicos serviría para medir la función específica de las células inmunitarias inducidas en respuesta a una candidata a vacuna contra el sida, en lugar de la secreción de citocinas, que es simplemente una señal de activación inmunitaria. Uno de estos denominados ensayos funcionales es el ensayo de inhibición viral. Mide si las células-T "asesinas" extraídas de los voluntarios que recibieron una candidata a vacuna contra el sida en un ensayo clínico realmente son capaces de cumplir su misión y eliminar las células infectadas por el VIH. Las células-T CD8 se aíslan de la sangre de los voluntarios vacunados y se combinan con células infectadas por VIH en el laboratorio para ver si son capaces de inhibir el virus. Se trata de un enfoque que está empezando a utilizarse en ensayos clínicos de candidatas a vacuna contra el sida.

Dado que no se sabe con exactitud qué respuestas inmunitarias frente al VIH ayudarán a controlar el virus o a prevenir la infección, es importante considerar varios sistemas de ensayo distintos para extraer toda la información posible sobre las respuestas inmunitarias inducidas por las candidatas a vacuna. ■

**Dado que no se sabe con exactitud qué respuestas inmunitarias frente al VIH ayudarán a controlar el virus o a prevenir la infección, es importante considerar varios sistemas de ensayo distintos.**